

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**

ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ Τ.Ε.Ι. ΑΘΗΝΑΣ

**ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΩΝ
ΣΤΗΝ ΑΝΟΧΗ ΣΤΟΝ ΠΟΝΟ**

ΑΜΑΛΙΑ Κ.ΦΕΡΕΝΤΙΝΟΥ

ΠΜΣ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στον κ. Άγγελο Ευαγγέλου, Καθηγητή Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την οριστικοποίηση του θέματος της παρούσας διατριβής και για την πολύτιμη βοήθειά του, ειδικά στο μέρος της πειραματικής έρευνας που πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής.

Ευχαριστώ επίσης τα μέλη ΔΕΠ και το λοιπό προσωπικό του ανωτέρω Εργαστηρίου, για τη βοήθειά τους στη διεξαγωγή αυτού του πειράματος και το Εκτροφείο ζώων του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την παραχώρηση των πειραματόζωων.

Τέλος ,ευχαριστώ τους φίλους μου για τη βοήθειά και την κατανόησή τους και ειδικά τους γονείς μου για την οικονομική υποστήριξη τους και τη συνεχή ενθάρρυνση.

*Αμαλία Κ. Φερεντίνου
Ιωάννινα, Οκτώβριος 2006*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

1. ΠΟΝΟΣ

1.1 Εισαγωγή.....	3
1.2 Είδη πόνου.....	3
1.3 Υποδοχείς του πόνου.....	6
1.4 Συστήματα αναλγησίας.....	8

2. ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

2.1 Εισαγωγή.....	10
2.2 Υποδοχείς οπιοειδών.....	12
2.3 Ενδορφίνες.....	14
2.4 Ενδορφίνες και άσκηση.....	19

3. ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ

3.1 Εισαγωγή.....	25
3.2 Ταξινόμηση των κανναβινοειδών.....	26
3.3 Υποδοχείς και δράσεις των κανναβινοειδών.....	27

4. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΟΧΗ ΣΤΟΝ ΠΟΝΟ (Πειραματική Έρευνα)

4.1 Εισαγωγή.....	34
4.2 Περιγραφή της μεθόδου-Δοκιμασία Tail-Flick.....	34
4.3 Στατιστική ανάλυση-Συμπεράσματα έρευνας.....	38

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....

48

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	55
-------------------	----

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο πόνος είναι μια πολυδιάστατη αισθητική εμπειρία, εσωτερικά δυσάρεστη που προκαλεί αίσθημα λύπης και δυσφορίας. Τα χαρακτηριστικά του πόνου δηλαδή, ένταση, διάρκεια, ποιότητα, ποικίλουν και παρά το ότι ο πόνος είναι αισθητικό ερέθισμα, εν τούτοις, περιλαμβάνει συνειδησιακά ή και συναισθηματικά στοιχεία.

Η ανακούφιση από τον πόνο είναι ανθρώπινο φαινόμενο από αρχαιοτάτων χρόνων για όλες τις ηλικίες. Ο τόσο τέλεια δομημένος ανθρώπινος οργανισμός κατασκευάζει βιοχημικές ουσίες, οι οποίες συνιστούν τα ενδογενή συστήματα αναλγησίας (οπιοειδές και κανναβινοειδές). Είναι νέες σχετικά οικογένειες χημικών ουσιών του εγκεφάλου που μεταβιβάζουν πληροφορίες και έχουν οπιοειδή και κανναβινοειδή δράση αντίστοιχα. Μειώνουν τον πόνο, προξενούν ευφορία και υπάρχουν φυσιολογικά στον οργανισμό σε αντίθεση π.χ. με τη μορφίνη που είναι φάρμακο. Απελευθερώνονται στον ανθρώπινο οργανισμό κάτω από διάφορες καταστάσεις (αγχотικά γεγονότα, έντονες κρίσεις πόνου, φυσική δραστηριότητα κτλ.).

Υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον, όσον αφορά καταστάσεις στενά συνδεδεμένες με την ανθρώπινη δραστηριότητα, οι οποίες σχετίζονται με αύξηση ή ελάττωση ή ακόμη παραμονή στα ίδια επίπεδα της ποσότητας των ενδογενών αναλγητικών στον ανθρώπινο οργανισμό.

Η εργασία αυτή περιλαμβάνει θέματα σχετικά με τη συνεισφορά των ενδογενών αναλγητικών στην αντιμετώπιση του πόνου. Ιδιαίτερη σημασία θα δοθεί στη συμμετοχή των υποδοχέων των ενδογενών οπιοειδών και κανναβινοειδών στην ανοχή στον πόνο. Έτσι στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μία σύντομη ανασκόπηση για τον πόνο και για τους ενδογενείς μηχανισμούς ελέγχου και καταστολής του πόνου. Το δεύτερο κεφάλαιο περιλαμβάνει μία συστηματική ανασκόπηση για τα ενδογενή οπιοειδή και τους υποδοχείς τους και το τρίτο κεφάλαιο διαπραγματεύεται τα ενδογενή κανναβινοειδή με όμοιο τρόπο. Στο τέταρτο κεφάλαιο αναλύονται πειραματικά δεδομένα που έγιναν στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων που αφορούν τη συμμετοχή των υποδοχέων των ενδογενών αναλγητικών στην ανοχή στον πόνο. Τέλος στο πέμπτο κεφάλαιο παρατίθενται τα συμπεράσματα αυτής της έρευνας και γίνεται σχετική συζήτηση.

1 ΠΟΝΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Ο πόνος αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό του σώματος, εμφανίζεται όταν προκαλείται βλάβη σε ιστούς και εξαναγκάζει το άτομο να αντιδρά κατά τρόπο ώστε να απομακρύνει το αλγογόνο ερέθισμα. Τα χαρακτηριστικά του πόνου δηλαδή, ένταση, διάρκεια, ποιότητα, ποικίλουν και παρά το ότι ο πόνος είναι αισθητικό ερέθισμα, εντούτοις, περιλαμβάνει συνειδησιακά ή και συναισθηματικά στοιχεία.

Το άτομο που πονάει υποφέρει και αναπτύσσει αντανακλαστικά αποφυγής του επώδυνου αισθήματος και ταυτόχρονα υφίσταται μεταβολές της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τα διάφορα είδη πόνου έχουν αρχίσει και γίνονται κατανοητοί και επιπλέον προσφέρουν τη δυνατότητα καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης, στοχευμένης και εξατομικευμένης για κάθε ασθενή.

Ο πόνος αποτελεί κατά κύριο λόγο έναν προστατευτικό μηχανισμό του σώματος καθώς δε συνιστά καθαρή αίσθηση, αλλά μάλλον ανταπόκριση του νευρικού συστήματος στην ιστική βλάβη. Επιπρόσθετα, η ικανότητα για διάγνωση των διαφόρων νόσων εξαρτάται, κατά μέγα μέρος, από τη γνώση που διαθέτει ο γιατρός όσον αφορά τις διάφορες ποιότητες του πόνου και τα γενικότερα τα χαρακτηριστικά του. Όσον αφορά τη σκοπιμότητα του πόνου μπορούμε να πούμε, ότι ο πόνος αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό του σώματος, εμφανίζεται όταν προκαλείται βλάβη σε ιστούς, και εξαναγκάζει το άτομο να αντιδρά κατά τρόπο ώστε να απομακρύνει το αλγογόνο ερέθισμα.

1.2 Είδη πόνου

Τα είδη πόνου μπορεί να ενταχθούν σε δυο μεγάλες κατηγορίες: τον *προσαρμοστικό* (adaptive) και τον *δυσπροσαρμοστικό* (maladaptive) πόνο (Woolf (2004)).

Ο προσαρμοστικός πόνος (*βλαβοαντιληπτικός,φλεγμονώδης*) συμβάλλει στην επιβίωση και προστατεύει τον οργανισμό από βλάβες ή προωθεί την επούλωση, αν έχει συμβεί βλάβη. Ο δυσπροσαρμοστικός πόνος είναι αντίθετα μια έκφραση παθολογικής λειτουργίας του νευρικού συστήματος (ΝΣ) και είναι αυτός ο ίδιος μία μορφή ασθένειας.

Στον προσαρμοστικό πόνο αισθητική εμπειρία του οξέος πόνου που προκύπτει από βλαπτικά ερεθίσματα μεσολαβείται από το εξειδικευμένο αισθητικό σύστημα αντίληψης της βλάβης (βλαβοαντίληψης) ή αλγοαντίληψης (nociception). Το σύστημα αυτό εκτείνεται από την περιφέρεια και μέσω του εγκεφαλικού στελέχους και του θάλαμου καταλήγει στον εγκεφαλικό φλοιό όπου γίνεται αντιληπτή η αίσθηση.

Για να προληφθούν οι βλάβες των ιστών γίνεται συσχέτιση ορισμένων κατηγοριών ερεθισμάτων, με κινδύνους που πρέπει να αποφευχθούν άμεσα και σε όσο μεγαλύτερη έκταση γίνεται. Αυτή η συσχέτιση σχηματίζεται μέσω της σύνδεσης βλαπτικών ερεθισμάτων με ένα έντονο δυσάρεστο αίσθημα, τον πόνο. Η αίσθηση του πόνου πρέπει όμως να είναι αρκετά ισχυρή ώστε να προκαλέσει την άμεση προσοχή.

Αυτό το σύστημα αντίληψης της βλάβης είναι το κλειδί της πρώιμης προειδοποίησης, ένα σύστημα συναγερμού που αναγγέλλει την παρουσία ενός αρχικά βλαπτικού ερεθίσματος.

Ο φλεγμονώδης πόνος ικανοποιεί αυτόν το στόχο. Σε αυτή την κατάσταση η ευαισθησία στον πόνο έχει αυξηθεί ώστε να περιορίζεται η επαφή ή η μετακίνηση του προσβεβλημένου τμήματος μέχρι να αποκατασταθεί η βλάβη. Ο φλεγμονώδης πόνος είναι προσαρμοστικός γι' αυτό δεν πρέπει να καταστέλλεται ή να αποκλείεται πλήρως το σύστημα προειδοποίησης του βλαβοαντιληπτικού πόνου, αλλά ούτε και να επιτρέπεται να σχηματισθεί εξαιρετικά φλεγμονώδης ή κατεστραμμένος ιστός. Στόχος είναι να φυσιολογικοποιηθεί η αίσθηση του πόνου και όχι να καταργηθεί.

Ο δυσπροσαρμοστικός πόνος είναι αποσυνδεδεμένος από βλαπτικά ερεθίσματα ή επουλωμένο ιστό. Αυτός ο πόνος συμβαίνει όταν υπάρχει βλάβη στο νευρικό σύστημα (νευροπαθητικός πόνος) ή είναι αποτέλεσμα μη φυσιολογικής λειτουργίας του νευρικού συστήματος (λειτουργικός πόνος). Ο *δυσπροσαρμοστικός πόνος* είναι η έκφραση μιας ανώμαλης αισθητικής διαδικασίας που είναι συνήθως επίμονη ή υποτροπιάζουσα. Στην ουσία στο δυσπροσαρμοστικό πόνο το σύστημα συναγερμού είναι συνεχώς «αναμμένο» ενώ δεν υπάρχει επείγουσα ανάγκη, ή συμβαίνουν επανειλημμένοι ψεύτικοι συναγερμοί. Οι θεραπευτικές δυνατότητες του πόνου αυτού είναι περιορισμένες, επειδή και οι γνώσεις στον τομέα αυτό δεν επαρκούν.

Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να είναι αποτέλεσμα βλαβών του περιφερικού νευρικού συστήματος, όπως π.χ συμβαίνει σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, πολυνευροπάθεια, μεθερπητική νευραλγία, AIDS, ή οσφυϊκή νευροπάθεια, αλλά και του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως σε περιπτώσεις νωτιαίας βλάβης, πολλαπλής σκλήρυνσης, ή εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο λειτουργικός πόνος είναι μια αναδυόμενη έννοια και στον πόνο αυτό δεν ανιχνεύεται ούτε νευρολογικό έλλειμμα ούτε περιφερική ανωμαλία. Ο πόνος οφείλεται σε ανώμαλη ανταπόκριση ή σε ανώμαλη λειτουργία του νευρικού συστήματος στο οποίο η αυξημένη ευαισθησία του αισθητικού οργάνου ενισχύει τα συμπτώματα, π.χ. ινομυαλγία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, μερικές μορφές μη καρδιακού θωρακικού πόνου και κεφαλαλγία τάσης.

Η τυχαία εμφάνιση και οι μεταβολές της έντασης του πόνου είναι χαρακτηριστικά της κλινικής εικόνας του πόνου (κλινικός πόνος), ενώ ο βλαβοαντιληπτικός πόνος συμβαίνει όταν εφαρμοσθεί ένα έντονο ή βλαπτικό ερέθισμα. Επειδή ο βλαβοαντιληπτικός πόνος αποτελεί καθημερινή μας εμπειρία, η έλλειψη ενός αναγνωρίσιμου περιφερικού ερεθίσματος σε ασθενείς που πονούν, μπορεί εύκολα να οδηγήσει στο σύμπερασμα «υστερικής» προέλευσης πόνου.

Η αντιμετώπιση του πόνου συναντά δύο μεγάλες προκλήσεις: την αναγνώριση των μηχανισμών των υπεύθυνων για την υπερευαισθησία στον πόνο και την ανεύρεση μέσων για την φυσιολογικοποίηση του και την αποφυγή της εγκατάστασης του πόνου.

Επίσης ο πόνος με βάση το χρόνο εμφάνισής του (αίσθησης) διακρίνεται στον *ταχύ πόνο* και το *βραδύ πόνο*. Ο *ταχύς* πόνος εμφανίζεται σε 0,1 sec μετά την εφαρμογή αλγογόνου ερεθίσματος, ενώ ο *βραδύς* πόνος αρχίζει να γίνεται αισθητός μετά από 1 sec ή και περισσότερο και στη συνέχεια η ένταση του αυξάνεται βραδέως για πολλά δευτερόλεπτα, και σε πολλές περιπτώσεις ακόμα και για αρκετά λεπτά. Σημειώνεται ότι οι οδοί για την αγωγή των δυο αυτών τύπων πόνου είναι διαφορετικές, καθώς και ότι η καθεμιά τους έχει και διαφορετικές ιδιότητες.

Ο *ταχύς πόνος* από πολλούς περιγράφεται επίσης και ως οξύς πόνος, νυγμώδης πόνος, ηλεκτρικός πόνος κλπ. Ο πόνος αυτού του τύπου γίνεται αισθητός με την εισαγωγή βελόνας στο δέρμα, είτε κατά την τομή του δέρματος με μαχαίρι, καθώς και σε οξύ έγκαυμα του δέρματος. Αντιληπτός γίνεται επίσης κατά την επίδραση στο δέρμα ηλεκτρικού ρεύματος. Ο *ταχύς πόνος* δε γίνεται αισθητός από τους περισσότερους εν τω βάθει ιστούς του σώματος.

Ο *βραδύς πόνος* αναφέρεται επίσης με διάφορα ονόματα όπως καυστικός πόνος, βύθιος πόνος, σφύζων πόνος, χρόνιος πόνος κλπ. Ο πόνος αυτού του τύπου συνήθως συσχετίζεται με καταστροφή ιστών. Μπορεί να καθίσταται βασανιστικός και να οδηγεί σε μακροχρόνια ανυπόφορη απελπιστική αγωνία. Μπορεί να προέρχεται τόσο από το δέρμα όσο και από οποιοδήποτε εν τω βάθει ιστό είτε και όργανο.

Ο πόνος είναι ένα δυσάρεστο γεγονός, αλλά δε θα μπορούσαμε να επιζηήσουμε για πολύ χωρίς τον πόνο, τον ονομαζόμενο «οξύ πόνο». Ο οξύς πόνος είναι μέρος ενός ζωτικής σημασίας συστήματος ανατροφοδότησης. Με αυτόν τον τρόπο το σώμα προειδοποιεί ότι κάτι δεν πάει καλά. Χωρίς τον οξύ πόνο δε θα ήταν δυνατό να γνωρίζουμε ότι το σώμα βλάπτεται. Υπό αυτή την έννοια ο οξύς πόνος θεωρείται καλός (χρήσιμος) πόνος, ενώ ο χρόνιος πόνος θεωρείται ο κακός (βλαπτικός) πόνος και δεν εξυπηρετεί τον ίδιο χρήσιμο σκοπό (βλέπε Fox (2004)). Στην περίπτωση αυτή δεν υπάρχει προφανής φυσικός λόγος για τον πόνο. Ενώ ο οξύς πόνος είναι φορέας των κακών ειδήσεων, ο χρόνιος πόνος είναι από μόνος του οι κακές ειδήσεις. Οι χρόνιοι ασθενείς πόνου αισθάνονται συχνά ανίσχυροι και μάταιοι. Χάνουν την εμπιστοσύνη τους στην ιατρική και ο πόνος είναι η ίδια η ζωή τους.

1.3 Υποδοχείς του πόνου

Όλοι οι υποδοχείς πόνου είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις. Οι υποδοχείς του πόνου στο δέρμα και στους άλλους ιστούς είναι όλοι ελεύθερες νευρικές απολήξεις. Είναι πολυάριθμες στις επιφανειακές στιβάδες του δέρματος, καθώς και σε ορισμένους εσωτερικούς ιστούς, όπως είναι το περιόστεο, τοιχώματα των αρτηριών, αρθρικές επιφάνειες, καθώς και το δρέπανο και σκηνίδιο του κρανιακού θόλου. Οι περισσότεροι άλλοι εν τω βάθει ιστοί, δεν είναι πλούσια εξοπλισμένοι με νευρικές απολήξεις πόνου. Παρόλα αυτά, μια οποιαδήποτε εκτεταμένη ιστική βλάβη είναι δυνατό να προκαλεί βραδέος τύπου πόνου από τις περιοχές αυτές.

Οι υποδοχείς πόνου διεγείρονται από τρεις διαφορετικούς τύπους ερεθισμάτων – *μηχανικά, θερμικά και χημικά* ερεθίσματα. Οι περισσότερες νευρικές ίνες πόνου ενεργοποιούνται από πολλαπλά ερεθίσματα, που ταξινομούνται σε μηχανικά, θερμικά, και χημικά ερεθίσματα.

Ορισμένες από τις χημικές ουσίες που διεγείρουν τους χημικού τύπου υποδοχείς πόνου είναι η βραδυκινίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, ιόντα καλίου, οξέα, ακετυλοχολίνη, πρωτεολυτικά ένζυμα και η ουσία P. Οι χημικές αυτές ουσίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την έκλυση του βραδέος βασανιστικού πόνου, που εμφανίζεται σε ιστική βλάβη.

Αντίθετα με τους περισσότερους άλλους αισθητικούς υποδοχείς του σώματος, οι υποδοχείς πόνου ελάχιστη μόνο εξοικείωση εμφανίζουν. Η σημασία της απουσίας εξοικείωσης των υποδοχέων πόνου εύκολα γίνεται κατανοητή, γιατί επιτρέπει στο

άτομο να έχει τη συνεχή επίγνωση της παρουσίας του βλαπτικού ερεθίσματος, το οποίο προκαλεί τον πόνο σε ολόκληρο το χρονικό διάστημα της παρουσίας του.

Το μέσο άτομο αρχίζει συνήθως να αντιλαμβάνεται την παρουσία πόνου, όταν το δέρμα θερμαίνεται πέρα από τους 45 βαθμούς κελσίου. Αυτή είναι επίσης και η θερμοκρασία κατά την οποία οι ιστοί αρχίζουν να υφίσταται βλάβη από υψηλή θερμοκρασία. Πράγματι, οι ιστοί στο τέλος καταστρέφονται εφόσον η θερμοκρασία τους διατηρείται πάνω από αυτό το επίπεδο για αόριστο χρονικό διάστημα. Κατά συνέπεια, είναι προφανές ότι ο πόνος που προκαλείται από τη θερμότητα συσχετίζεται στενά με την ικανότητα της θερμότητας να προκαλεί βλάβη στους ιστούς.

Επιπρόσθετα, η ένταση του πόνου συσχετίζεται στενά με το ρυθμό της πρόκλησης ιστικής βλάβης και από άλλα αίτια, εκτός από τη θερμότητα, όπως η μικροβιακή λοίμωξη, η ισχαιμία ιστών, η θλάση των ιστών κλπ.

Η ιδιαίτερη σημασία των χημικών ερεθισμάτων πόνου σε βλάβη των ιστών έγκειται στο ότι εκχυλίσματα από τους ιστούς που έχουν υποστεί βλάβη, προκαλούν έντονο άλγος. Όλες οι χημικές ουσίες που αναφέρθηκαν και διεγείρουν τους υποδοχείς πόνου, βρίσκονται σε αυτά τα εκχυλίσματα. Ουσία η οποία φαίνεται να προκαλεί το εντονότερο άλγος είναι η βραδυκινίνη. Για το λόγο αυτό πολλοί ερευνητές διατύπωσαν την άποψη ότι η βραδυκινίνη μπορεί να αποτελεί το μοναδικό παράγοντα που είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνος για την πρόκληση πόνου που συνοδεύει την καταστροφή ιστού.

Παρά το γεγονός ότι όλοι οι υποδοχείς πόνου είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις, για την αγωγή αυτών των νευρικών ώσεων προς το κεντρικό νευρικό σύστημα χρησιμοποιούνται δυο ξεχωριστές νευρικές οδοί. Οι δυο αυτές οδοί αντιστοιχούν προς τους δυο τύπους του άλγους, δηλαδή μια οδός για το ταχύ, οξύ άλγος, και άλλη οδός για το βραδύ, χρόνιο άλγος.

Τα σήματα για το ταχύ άλγος εκλύονται με μηχανικά είτε θερμικά ερεθίσματα πόνου τα οποία άγονται με περιφερικά νεύρα προς το νωτιαίο μυελό με λεπτές νευρικές ίνες με ταχύτητα αγωγής 6 ως 30 msec. Ο βραχύς χρόνιος πόνος εκλύεται ειδικά από χημικού τύπου αλγογόνα ερεθίσματα, αλλά σε μερικές περιπτώσεις και από επίμονα μηχανικά είτε θερμικά ερεθίσματα.

Μετά την είσοδό τους στο νωτιαίο μυελό με τις οπίσθιες ρίζες των νωτιαίων νευρώνων, οι νευρικές ίνες πόνου καταλήγουν σε νευράδες στα οπίσθια κέρατα. Σε αυτό το σημείο υπάρχουν δυο συστήματα για την επεξεργασία των σημάτων πόνου κατά την πορεία του προς τον εγκέφαλο. Μετά την είσοδό τους στο νωτιαίο μυελό, τα σήματα

πόνου ακολουθούν δυο διαφορετικές οδούς προς τον εγκέφαλο, με τη νεονωτιαιοθαλαμική οδό και την παλαιονωτιαιοθαλαμική οδό (για περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε Guyton and Hall(2000), Καλφακάκου (2005)).

Πιστεύεται ότι ο φλοιός του εγκεφάλου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την ερμηνεία της ποιότητας του πόνου, ακόμα και αν αυτή η ίδια η ενσυνείδητη αντίληψη του πόνου αποτελεί λειτουργία κατώτερων κέντρων. Με ηλεκτρικό ερεθισμό δικτυωτών περιοχών του εγκεφαλικού στελέχους, καθώς επίσης και των ενδοπεταλιακών πυρήνων του οπτικού θαλάμου, δηλαδή των περιοχών όπου καταλήγουν οι νευρικές ώσεις του βραδέος πόνου, προκαλείται ισχυρή επίδραση αφύπνισης της νευρικής δραστηριότητας σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Πράγματι, οι δυο αυτές περιοχές αποτελούν τμήματα του κύριου συστήματος εγρήγορσης του εγκεφάλου. Αυτό εξηγεί γιατί το άτομο με έντονο πόνο συχνά βρίσκεται σε κατάσταση έντονης εγρήγορσης, καθώς επίσης και γιατί αυτό το άτομο είναι σχεδόν αδύνατο να κοιμηθεί. Η διάγνωση των διαφόρων νόσων εξαρτάται, κατά μέγα μέρος από τη γνώση που διαθέτει ο γιατρός, όσον αφορά τις διάφορες ποιότητες και γενικότερα χαρακτηριστικά του πόνου.

Συχνά ένα άτομο αισθάνεται πόνο σε σημείο του σώματος που απέχει σημαντικά από τους ιστούς που προκαλούν πόνο. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται *αναφερόμενος πόνος* (ή προβαλλόμενος πόνος). Συνήθως το αίτιο του πόνου βρίσκεται σε εσωτερικό όργανο του σώματος, και αναφέρεται σε περιοχή της επιφάνειας του σώματος.

Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα κλινικά χαρακτηριστικά του πόνου είναι το γεγονός ότι ασθενείς με παρόμοιες βλάβες αναφέρουν διαφορετικής βαρύτητας αίσθημα πόνου. Εν τούτοις σε πολλές περιπτώσεις ο ανερχόμενος πόνος αποτελεί μέσον κλινικής διάγνωσης (π.χ. σπλαχνικός πόνος, κεφαλαλγίες).

1.4 Συστήματα αναλγησίας

Ο βαθμός αντίδρασης του ατόμου προς τον πόνο ποικίλει σε πολύ μεγάλο βαθμό. Αυτό, οφείλεται, κατά ένα μέρος, στην ικανότητα του ίδιου του εγκεφάλου να ελέγχει το βαθμό της εισόδου των σημάτων πόνου προς το νευρικό σύστημα, με την ενεργοποίηση συστήματος ελέγχου του πόνου, το οποίο ονομάζεται σύστημα *αναλγησίας* (βλέπε Guyton and Hall(2000)).

Τα ερευνητικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν την ύπαρξη εξειδικευμένου συστήματος ελέγχου του πόνου. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι η ενεργοποίηση των μεγάλων, υψηλής ταχύτητας αισθητικών ινών αφής των οπισθίων ριζών φαίνεται να ανα-

στέλλει τη μετάδοση πόνου στα οπίσθια κέρατα, πιθανόν λόγω κυκλώματος πλάγιας αναστολής. Ένα τέτοιο κύκλωμα, παρόλο που δεν κατανοείται καλά, μπορεί να εξηγήσει την ανακούφιση πόνου με απλό τρίψιμο του δέρματος στην περιοχή του αλγογόνου ερεθίσματος.

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα υπάρχει ένας μηχανισμός αναστολής πόνου (αναλγησίας). Το σύστημα αναλγησίας εκκινεί από το φλοιό και εν συνεχεία απαρτίζεται από τρία κύρια τμήματα. Την φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό του Sylvius στο μεσεγκέφαλο και την πρόσθια (άνω) γέφυρα, το μεγάλο πυρήνα της ραφής και από εκεί με τις πλαγιοπίσθιες δέσμες του νωτιαίου μυελού καταλήγει στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού.

Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αίσθηση (αντίληψη) του πόνου διαμορφώνεται από πολλούς γενετικούς παράγοντες. Διάφορα γονίδια που υπερεκφράζουν ή υποεκφράζουν μια σειρά από αυξητικούς παράγοντες ή ρυθμιστικές πρωτεΐνες φαίνεται ότι μπορούν να διαμορφώσουν την αίσθηση του πόνου. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι πειραματικά δεδομένα καθώς και μερικά κλινικά, δείχνουν ότι ο αυξητικός παράγοντας των νευρών (NGF) όταν υπερεκφράζεται μπορεί να προκαλέσει υπεραλγησία, ενώ όταν υποεκφράζεται προκαλεί αναλγησία. Για άλλες περιπτώσεις βλέπε Μανωλίδης και Haullica (2004).

Τα προηγούμενα έχουν άμεση σχέση με τα ενδογενή συστήματα αναλγησίας τα οποία θα αναλυθούν στη συνέχεια.

2 ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

2.1 Εισαγωγή

Τα ενδογενή συστήματα αναλγησίας μέχρι σήμερα είναι δύο: το *ενδογενές οπιοειδές* σύστημα και το *ενδογενές κανναβινοειδές* σύστημα ελέγχου του πόνου. Το κεφάλαιο αυτό περιλαμβάνει το πρώτο σύστημα και ειδικά τις *ενδορφίνες*. Στη συνέχεια το τρίτο κεφάλαιο διαπραγματεύεται τα ενδογενή κανναβινοειδή.

Η ανακούφιση του πόνου είναι ανθρώπινο φαινόμενο από αρχαιοτάτων χρόνων για όλες τις ηλικίες. Το όπιο ήταν πάντα το ισχυρότερο όπλο στη μάχη ενάντια στον πόνο. Το όπιο είναι ένας γαλακτώδης χυμός ο οποίος παράγεται από τον ανώριμο καρπό της παπαρούνας του είδους *papaver somniferum* (μήκων η υπνοφόρος). Η ονομασία του οπίου προέρχεται από την αρχαιοελληνική λέξη *οπός* (χυμός). Από το όπιο προέρχονται όλα τα εξωγενή (φυσικά και συνθετικά) οπιούχα.

Η πρώτη αναφορά στις ιδιότητες του οπίου αυτού έγινε από το Θεόφραστο (300π.χ), ο οποίος τον ονόμασε *μηκώνειο*. Υπάρχουν ιστορικά δεδομένα ότι οι αρχαίοι Έλληνες και οι Ρωμαίοι γνώριζαν πολλές από τις ιδιότητες του οπίου και το χρησιμοποιούσαν, μεταξύ των άλλων ως αναλγητικό και κατά της δυσεντερίας (αντιδιαρροϊκό). Ο Παράκελσιος εισήγαγε πρώτος το βάμμα του οπίου (λάβδανο) για σχεδόν όλα τα είδη ιατρικών προβλημάτων και αργότερα οι φαρμακοποιία, απομόνωσε από το όπιο το *αλκαλοειδές* μορφίνη. Γύρω στο 1900 ανακαλύφθηκε η ηρωίνη και στη συνέχεια πολλά άλλα συνθετικά οπιούχα όπως π.χ. η *μεπεριδίνη* και η *μεθαδόνη*. Τέλος συντέθηκαν ανταγωνιστές των οπιούχων όπως η *ναλοξόνη* (Goodman Gilman(2001)).

Οι ερευνητές προβληματίζονται με ποιο τρόπο η μορφίνη εμποδίζει τον πόνο. Γιατί κάποιος έχει την αίσθηση της εφορίας κατά τη χρησιμοποίησή της; Πως τα πολύ μικρά ποσά μορφίνης ασκούν τέτοια ισχυρά αποτελέσματα στα ανθρώπινα όντα; Πρέπει να υπάρχουν δέκτες κυττάρων νεύρων συγκεκριμένα ευαίσθητοι στη μορφίνη.

Είναι τώρα περισσότερα από 30 χρόνια που ανακαλύφθηκε ότι με έγχυση με βελόνα εξαιρετικά μικρών ποσών μορφίνης στον περικοιλιακό πυρήνα γύρω από την τρίτη κοιλία στο διεγκέφαλο, είτε στη φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό στο εγκεφαλικό στέλεχος, προκαλείται εξαιρετικού βαθμού αναλγησία.

Έτσι οι ερευνητές αναρωτήθηκαν γιατί θα έπρεπε κι άνθρωποι να έχουν τους εξελιγμένους, ιδιαίτερα εξειδικευμένους νευρικούς δέκτες για μια ουσία που δεν είναι μέρος ανθρώπινης χημείας; Η φύση σκόπευε να μας κάνει χρήστες ναρκωτικών; Γιατί

υπάρχουν οι δέκτες μορφίνης; Θα πρέπει ο ανθρώπινος εγκέφαλος να κατασκευάζει μια ουσία πολύ παρόμοια με τη μορφίνη που αρμόζει στους οπιούχους δέκτες. Ο ανθρώπινος οργανισμός θα πρέπει να κατασκευάζει κάποια φυσική οπιούχο ουσία.

Η έρευνα ήταν ανοιχτή. Οι επιστήμονες βρέθηκαν μπροστά σε μία από τις εντονότερες αναζητήσεις μιας χημικής ουσίας εγκεφάλου στην ιστορία της επιστήμης. Το 1975 οι J. Hughes και H. Kosterlitz στο Πανεπιστήμιο του Aberdeen της Σκωτίας απομόνωσαν δυο φυσικά πεπτίδια που απαντώνται στον εγκέφαλο τα οποία δεσμεύονται από τους οπιοειδείς υποδοχείς και τα ονόμασαν εγκεφαλίνες.

Η εκτεταμένη έρευνα για την ανακάλυψη αυτού του φυσικού οπιοειδούς του εγκεφάλου οδήγησε στην έκφραση πολλών ενδογενών οπιοειδών ουσιών μέχρι σήμερα, σε διάφορα σημεία του νευρικού συστήματος. Οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι: η β-ενδορφίνη, η met-εγκεφαλίνη (μεθειονίνη -εγκεφαλίνη), η leu-εγκεφαλίνη (λευκίνη-εγκεφαλίνη) και η δυνορφίνη.

Οι δυο εγκεφαλίνες ανευρίσκονται, κατά κύριο λόγο στο εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό, στα τμήματα του συστήματος αναλγησίας που περιγράφονται παραπάνω, ενώ η β-ενδορφίνη βρίσκεται τόσο στον υποθάλαμο όσο και την υπόφυση.

Έτσι, αν και όλες οι λεπτομέρειες του συστήματος οπιοειδών του εγκεφάλου δεν κατανοούνται ακόμα πλήρως, εντούτοις η ενεργοποίηση του συστήματος αναλγησίας, με νευρικές ώσεις που φέρονται προς τη φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό και τις γειτονικές περικοιλιακές περιοχές, είτε με μορφινοειδή φάρμακα, είναι δυνατό να καταστέλλει πλήρως, είτε σχεδόν πλήρως, πολλά σήματα πόνου που εισέρχονται προς το κεντρικό σύστημα με τα περιφερικά νεύρα.

Τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια ταξινομούνται σήμερα σε τρεις κύριες ομάδες τις εγκεφαλίνες, τις δυνορφίνες και τις ενδορφίνες.

Όνομα	Αριθμός αμινοξέων
Λευκίνη-Εγκεφαλίνη	5-αμινοξέα
Μεθειονίνη-Εγκεφαλίνη	5-αμινοξέα
β-Ενδορφίνη	31-αμινοξέα
Δυνορφίνη	17-αμινοξέα
α-Νεοενδορφίνη	10-αμινοξέα

Παραγωγή οπιοειδών

Οι εγκεφαλίνες (μεθειονίνη- και λευκίνη-εγκεφαλίνη) παράγονται από ένα πρόδρομο μόριο την *προεγκεφαλίνη*. Από ένα μόριο προεγκεφαλίνης παράγεται ένα μόριο λευκίνης-εγκεφαλίνης και πολλά μόρια μεθειονίνης-εγκεφαλίνης.

Οι εγκεφαλίνες αυτές ανευρίσκονται στους νευράξονες αρκετών νευρικών κυττάρων.

Η β-ενδορφίνη παράγεται από μία πρόδρομη ουσία, την *προ-οπιομελανινοκορτίνη* (POMC), ένα προϊόν του υποθαλάμου, από την οποία παράγονται επίσης η αδενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) και μελανινοτρόπος ορμόνη (MSH). Από κάθε μόριο της POMC παράγεται μόνον ένα μόριο β-ενδορφίνης. Οι μεγαλύτερες ποσότητες β-ενδορφίνης παράγονται στον *πρόσθιο και διάμεσο λοβό της υπόφυσης*, στον οποίο αν και οι ποσότητες της β-ενδορφίνης είναι περισσότερες εντούτοις το μεγαλύτερο μέρος του ακετυλιώνεται και χάνει την αναλγητική του δράση.

Οι *δυνορφίνες* (A και B) και η α-νεοενδορφίνη παράγονται από ένα άλλο κοινό πρόδρομο μόριο, την *προδυνορφίνη* και ανευρίσκονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου σωλήνα όπως η μέλαινα ουσία και τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Πάνω από 12 περίπου οπιοειδή έχουν ανευρεθεί μέχρι σήμερα σε διάφορες περιοχές του νευρικού συστήματος, προερχόμενα όλα από τα πρόδρομα μόρια που περιγράφηκαν (Ευαγγέλου(2005)).

2.2 Υποδοχείς οπιοειδών (οπιούχων).

Τα ενδογενή οπιοειδή και τα εξωγενή φυσικά και συνθετικά οπιούχα ασκούν τη δράση τους συνδεδεμένα με ειδικούς υποδοχείς στο νευρικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 1.3). Έχει διαπιστωθεί ότι οι θέσεις δέσμησης των υποδοχέων των οπιοειδών, για τους αγωνιστές ή ανταγωνιστές σχετίζονται με τη στερεοχημική δομή και τη συνάφεια με τις δραστικές ουσίες.

Όσο υψηλότερη συνάφεια εμφανίζουν τα οπιοειδή με τις θέσεις δέσμησης στους υποδοχείς τους, τόσο ισχυρότερη είναι και η αναλγητική τους δράση.

Σήμερα, τουλάχιστον τρεις βιολογικά σημαντικές θέσεις δέσμησης έχουν απομονωθεί που χαρακτηρίζουν τα τρία βασικά είδη υποδοχέων των οπιοειδών: *οι υποδοχείς μ, οι υποδοχείς δ και οι υποδοχείς κ*. Και οι τρεις έχουν πάρει την ονομασία τους από τις αντίστοιχες οπιούχες ουσίες με τις οποίες εμφανίζουν τη μέγιστη συνάφεια: όπως π.χ οι **μ-υποδοχείς** από την **μορφίνη** οι **δ-υποδοχείς** από τη **λευκίνη-** και την **μεθειονί-**

νη-εγκεφαλίνη και οι κ-υποδοχείς από την κετοκυκλοζοσίνη, οι οποίες είναι και οι κύριοι αγωνιστές των οπιοειδών.

Η σύνδεση οπιοειδών αναλγητικών με τους μ-υποδοχείς προκαλεί ισχυρή αναλγησία, όπως έχει αποδειχθεί από συνθετικά οπιοειδή τα οποία συνδέονται εκλεκτικά με αυτούς και δεν εμφανίζουν συνάφεια με τους δ.

Η αναλγητική δράση των δ υποδοχέων έχει δείχθει κυρίως πειραματικά με ενδοθηκικές ενέσεις της αλανίνη-λευκίνη-εγκεφαλίνης (που είναι εξειδικευμένη για τους δ-υποδοχείς) σε ποντίκια ανθεκτικά στη μορφίνη (μ-υποδοχείς) και την ανάπτυξη αναλγησίας. Η ίδια ουσία έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε καρκινοπαθείς που είναι ανθεκτικοί στην ενδοθηκική χορήγηση της μορφίνης.

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι υποδοχείς οπιοειδών μπορεί να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και μάλιστα ανά ζεύγη. Δηλαδή οι μ- με τους δ-, οι δ- με τους κ- , καθώς και οι μ- με τους μ- , οι δ-δ και οι κ- με τους κ- υποδοχείς. Οι υποδοχείς των οπιοειδών ανευρίσκονται σε διάφορες περιοχές του Κεντρικού και Περιφερικού Ν.Σ με αποτέλεσμα τα ενδογενή οπιοειδή να συνδέονται με αυτούς και να συμβάλλουν στην εκδήλωση της αναλγησίας. Εκλεκτική ηλεκτρική διέγερση των περιοχών αυτών φαίνεται να έχει επίσης αναλγητικό αποτέλεσμα .

Συνοπτικά οι υποδοχείς οπιοειδών-οπιούχων απαντώνται σε περιοχές του Νευρικού Συστήματος που σχετίζονται με την αισθητική οδό του πόνου όπως είναι το δρεπανοειδές σύστημα και οι νωτιαιοδικτυακές οδοί (φαιά ουσία περί τον υδραγωγό του Sylvius , μέσοι πυρήνες οπτικού θαλάμου και υποθάλαμος) στην ηκτωματώδη ουσία του νωτιαίου μυελού και του νωτιαίου πυρήνα του τριδύμου, στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και στο πνευμονογαστρικό νεύρο. Η μεγαλύτερη πυκνότητα υποδοχέων έχει ανιχνευθεί στην αμυγδαλή και ακολουθούν η φαιά ουσία περί τον υδραγωγό του Sylvius, ο υποθάλαμος και ο μέσος οπτικός θάλαμος.

Τα ενδογενή οπιοειδή ασκούν τις δράσεις τους με δύο πιθανούς τρόπους:

(α) Αποτελώντας κύριες νευροδιαβιβαστικές ουσίες του συστήματος αναλγησίας, όπως η εγκεφαλίνη που εκκρίνεται από τις απολήξεις των νευρικών ινών που προέρχονται από την φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό του Sylvius και από απολήξεις νευρικών ινών που προέρχονται από τους περικοιλιακούς πυρήνες.

(β) Μέσω των υποδοχέων τους, αναστέλλοντας ανασταλτικούς ενδιάμεσους νευρώνες του συστήματος αναλγησίας, και αυξάνοντας έτσι τη διεγερσιμότητά του.

Και οι δύο αυτές δράσεις ενεργοποιούν το σύστημα αναλγησίας με αποτέλεσμα την τροποποίηση του πόνου. Η εγκεφαλίνη αποκλείοντας τους διαύλους ασβεστίου

στην κυτταρική μεμβράνη των προσαγωγών νευρικών ινών πόνου τύπου C και Αδ, αναστέλλει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστικών ουσιών και έτσι προκαλεί προσυναπτική αναστολή της διαβίβασης των αλγογόνων ερεθισμάτων στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού.

Στους νευρώνες της *φαιάς ουσίας περί τον υδραγωγό του Sylvius* και του μεγάλου πυρήνα ραφής (αλλά όχι στους αδρενεργικούς νευρώνες του εγκεφαλικού δικτυωτού σχηματισμού) υπάρχει υψηλή πυκνότητα κυρίως *μ-υποδοχέων* οπιοειδών στην κυτταρική τους μεμβράνη. Όταν αυτοί διεγείρονται από εξωγενή οπιούχα (αναλγητικά) ή από ενδογενείς οπιούχους παράγοντες διαβίβασης (ενδορφίνες και εγκεφαλίνες), που ανευρίσκονται στον εγκέφαλο, ενεργοποιείται το κύκλωμα αναστολής, πράγμα που οδηγεί σε μειωμένη αντίληψη πόνου. Στην περιοχή ανιχνεύονται επίσης υψηλές ποσότητες β-ενδορφίνης, λευκίνη-μεθειονίνη-εγκεφαλίνης και δυνορφίνης. Η β-ενδορφίνη παράγεται αποκλειστικά από κύτταρα του υποθαλάμου-υπόφυσης, ενώ στην περιοχή ανευρίσκονται κυτταρικά σωματίδια παραγωγής τόσο εγκεφαλίνης όσο και δυνορφίνης.

Υψηλές συγκεντρώσεις *δυνορφίνης* έχουν επίσης ανιχνευθεί στην *πρόσθια μεσοκοιλιακή προμηκική* περιοχή και παρά την έλλειψη υψηλής πυκνότητας υποδοχέων των οπιοειδών η μικροέγχυση οπιοειδών στην περιοχή αυτή παράγει ισχυρή αναλγησία. Κυτταρικά σωματίδια παραγωγής *εγκεφαλίνης* και *δυνορφίνης* βρίσκονται επίσης στα *οπίσθια κέρατα του νωτιαίου* μυελού με παράλληλα υψηλή πυκνότητα υποδοχέων των οπιοειδών. Στα κέρατα αυτά η μικροέγχυση, αγωνιστών όλων των τύπων υποδοχέων των οπιοειδών (μ, δ και κ) , προκαλεί ισχυρή αναλγησία (Ευαγγέλου(2005)).

Τα οπιούχα πεπτίδια ανευρίσκονται σε μετρήσιμες συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το πλάσμα, τα δάκρυα και άλλα σωματικά υγρά (Benter et all(1990)).

2.3 Ενδορφίνες

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως μία από τις τρεις κύριες ομάδες των ενδογενών οπιοειδών, είναι οι ενδορφίνες. Ανήκουν σε μια κατηγορία βιοχημικών ουσιών που αναφέρονται συνήθως ως νευροορμόνες (neurohormones).

Είναι πεπτίδια με δραστηριότητα παρόμοια με αυτή της μορφίνης. Σχηματίζονται από τα νευρικά κύτταρα των πολυαρίθμων τμημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η λειτουργία αυτών των πεπτιδίων τα οποία

μειώνουν την αίσθηση του πόνου, αυξάνεται στο σταθερό στρές (τραυματισμός, χειρουργικές επεμβάσεις, ζέστη, γέννηση). Τα πεπτίδια αυτά διεγείρουν την λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, επηρεάζουν την έκκριση κάποιων ορμονών και μειώνουν την ευαισθησία στον πόνο (Kolb (1982)).

Η παραγωγή των ενδορφινών γίνεται μέσω της υποφυσιακής ορμόνης της προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC) ή της προ – οπιοφλοιοτρόπου ορμόνης. Δηλαδή οι ενδορφίνες παράγονται από προορμόνες. Ειδικά η β - ενδορφίνη συντίθεται στην υπόφυση. Τέσσερις ευδιάκριτες ομάδες ενδορφινών έχουν προσδιοριστεί μέχρι σήμερα. Αυτές είναι τα πολυπεπτίδια (Davidson (2005)):

α – ενδορφίνη με 16 αμινοξέα

β – ενδορφίνη με 31 αμινοξέα

γ – ενδορφίνη με 17 αμινοξέα

δ – ενδορφίνη με 27 αμινοξέα.

Η αντίληψη του πόνου και η ευχαρίστηση, κατανοείται από τον εγκέφαλο μέσω της μετάδοσης των διεγέρσεων. Οι νευρικές διεγέρσεις αναμεταδίδονται από χημικούς αγγελιοφόρους γνωστούς σαν νευρικούς νευρομεταβιβαστές. Οι νευρώνες παράγουν και διαδοχικά εκκρίνουν έναν αριθμό νευροδιαβιβαστών κατά την άφιξη ενός ερεθισμού. Μόρια μεταβιβαστές διαχέονται από το ακραίο τμήμα ενός νευρώνα και έρχονται να συνδεθούν με ειδικές θέσεις υποδοχής πάνω στο νευρώνα λήψης και έτσι με αυτόν τον τρόπο διαχέεται η χημική πληροφορία. Οι ενδορφίνες συμπεριλαμβάνονται σε μία νέα σχετικά οικογένεια χημικών ουσιών του εγκεφάλου οι οποίες μεταβιβάζουν πληροφορίες. Αυτή η οικογένεια είναι τα νευροπεπτίδια.

Τα νευροπεπτίδια είναι αλυσίδες αμινοξέων με διακύμανση στο μήκος τους .Τα νευροπεπτίδια στην πραγματικότητα είναι χημικοί αγγελιοφόροι , λίγο διαφορετικοί από τους νευρομεταβιβαστές (neurotransmitters) , και ονομάζονται νευροδιαμορφωτές (neuromodulators) (Kandel and Schwartz(1985)). Ο όρος νευροδιαμόρφωση συχνά χρησιμοποιείται ως ένδειξη της δράσης ενός πεπτιδίου. Αυτά προσφέρουν ένα μεγάλο αριθμό ρόλων, οι οποίοι συνδέονται με ειδικές λειτουργίες όπως του πόνου και της ευχαρίστησης (Iverson (1979)).

Οι νευρώνες που περιέχουν ενδορφίνες δείχνουν επίπεδα υψηλής συγκέντρωσης σε περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, εμπλέκονται στην αντίληψη και στην ολοκλήρωση του πόνου και της συναισθηματικής εμπειρίας. Οι νευρώνες εκκρίνουν ενδορφίνες πάνω στα σημεία διέγερσης. Η ύπαρξη οπιοειδών υποδοχέων στους

πλησίον νευρώνες, επιτρέπει στις ενδορφίνες να εκπληρώνουν την λειτουργία τους σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις. Το μόριο της ενδορφίνης εκκρίνεται από τον τελικό άξονα και διέρχεται γρήγορα κατά μήκος της συναπτικής σχισμής προς την μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα. Εκεί η ενδορφίνη αλληλεπιδρά με τις θέσεις του ειδικού υποδοχέα πάνω σε ένα παρακείμενο νευρώνα προκαλώντας αναστολή. Για παράδειγμα, η έκκριση εγκεφαλικών ακολουθείται από δέσμευση της θέσης του υποδοχέα ενός νευρώνα που περιέχει ουσία P (ένα μεταβιβαστή του πόνου). Η έκκριση κάνει το νευρώνα να μειώσει την έκκριση της ουσίας P. Αυτό το ανασταλτικό αποτέλεσμα διακόπτει το μονοπάτι του πόνου και έτσι μειώνει την αίσθηση του πόνου.

Η κύρια δράση των ενδορφινών είναι ο έλεγχος του πόνου. Η προέλευση ενός επώδυνου ερεθίσματος έρχεται από υποδοχείς του πόνου που βρίσκονται στο δέρμα. Οι υποδοχείς του πόνου στο δέρμα παράγουν νευρικές διεγέρσεις οι οποίες διατρέχουν ένα ανοδικό κεντρομόλο μονοπάτι από το νωτιαίο μυελό της σπονδυλικής στήλης προς τον θάλαμο και μετά προς τους αισθητικούς και κινητικούς φλοιούς (Hopson and Wessells(1990)). Οι υποδοχείς του πόνου προωθούν τα σήματα των πόνων του σώματος, με την απελευθέρωση από τους διεγερμένους νευρώνες, ενός μεταβιβαστή που ονομάζεται ουσία P. Η ουσία P είναι ένα νευροπεπτίδιο που βρίσκεται στους νευρώνες σε κάθε μια πλευρά των νωτιαίων κεράτων του νωτιαίου μυελού και λειτουργεί σαν ένας μεταβιβαστής του πόνου. Η ουσία P παρακινεί (ερεθίζει) άλλους νευρώνες στον νωτιαίο μυελό για να εκκινήσουν. Οι διαβιβαστές αυτοί των νευρώνων, που περιέχουν την ουσία P, διαχέουν διαμέσου του συναπτικού υγρού μεταξύ των νευρώνων και προσδένονται σε θέσεις των ειδικών υποδοχέων στη μετασυναπτική μεμβράνη των ραχιαίων κεράτων και στις δύο πλευρές του νωτιαίου σωλήνα. Αυτοί οι νευρώνες που είναι ευαίσθητοι στην ουσία P, στέλνουν εν συνεχεία το αλγογόνο μήνυμα στον εγκέφαλο.

Τα νωτιαία κέρατα στεγάζουν επίσης νευρώνες που περιέχουν ενδορφίνη. Οι νευρώνες που περιέχουν ενδορφίνη εκκρίνουν εγκεφαλίνη. Η εγκεφαλίνη αποτελείται από την μικρότερη αλυσίδα με πέντε αμινοξέα, στην οικογένεια των ενδορφινών. Οι εγκεφαλίνες εκκρινόμενες από τους νευρώνες που περιέχουν ενδορφίνη, αναστέλλουν την έκκριση της ουσίας P από τη σύναψη μεταξύ του τελικού άκρου ενός νευρώνα και της επιφάνειας υποδοχής ενός άλλου νευρώνα μεταβίβασης του πόνου. Αυτό γίνεται αφορμή ώστε ο νευρώνας υποδοχής στο νωτιαίο μυελό να λάβει μειωμένο το ερέθισμα διέγερσης και γι' αυτό το λόγο στέλνει λιγότερες ώσεις έκκλησης του πόνου προς τον εγκέφαλο (Iverson (1979)).

Οι ενδορφίνες και οι εγκεφαλίνες είναι χημικές ουσίες οι οποίες εμφανίζουν μια εκπληκτική ομοιότητα συμπεριφοράς με τη μορφίνη. Είναι ενδιαφέρον να σημειώσουμε ότι ο όρος «ενδορφίνη» είναι μια συνηρημένη λέξη αυτής της «ενδογενούς μορφίνης» (είναι δηλαδή η μορφίνη, η οποία σχηματίζεται μέσα στο σώμα) (Rosenzweig and Leiman(1982)).

Η μορφίνη χρησιμοποιήθηκε για αιώνες για να ανακουφίσει τον πόνο. Τα οπιοειδή θεωρούνται ακόμη τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα. Τα οπιοειδή μιμούνται τις δράσεις των ενδορφινών με τη σύνδεσή τους στους οπιοειδείς υποδοχείς. Το κύριο πρόβλημα με τη χρήση της μορφίνης είναι η δυσμενής πλευρά των αποτελεσμάτων τους: καταστολή του αναπνευστικού, δυσκοιλιότητα και εξάρτηση.

Μετά τη μελέτη της σύνθεσης των ενδορφινών, η μορφίνη δείχνει να είναι αναμφίβολα ο πιο ενδιάμεσος σύνδεσμος στη σύνδεση με αυτές. Και οι δύο μειώνουν τον πόνο (αναλγησία), αλλά οι ενδορφίνες υπάρχουν φυσιολογικά στον οργανισμό μας (ενδογενή οπιοειδή) ενώ η μορφίνη είναι ένα φάρμακο. Οι ενδορφίνες καταστέλλουν τον πόνο όπως για παράδειγμα στην ανοσοαπάντηση. Η μορφίνη επίσης επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα σε μεγάλο βαθμό. Έχει δείχθει ότι άνθρωποι οι οποίοι παίρνουν συχνά μορφίνη (καρκινοπαθείς ή ακόμη ναρκομανείς) έχουν μεταβαλλόμενες ανοσοποιητικές αντιδράσεις.

Οι ενδορφίνες είναι φυσικά αναλγητικά του σώματος μας(pain killers) ή φάρμακα καλής διάθεσης (feel-good). Συνεχώς από την ανακάλυψή τους ,φαίνεται ότι οι ενδορφίνες συμπεριφέρονται σαν τα οπιοειδή φάρμακα-ναρκωτικά ,όπως η μορφίνη και λειτουργούν σαν ένας εσωτερικός μηχανισμός για τον έλεγχο της αντίληψης του πόνου. Η σύγχρονη έρευνα ελπίζει να τις αξιοποιήσει μιας και είναι ένας φυσικός αντικαταστάτης της μορφίνης, ο οποίος δεν εθίζει (δεν προκαλεί εξάρτηση) όπως η μορφίνη.Οι φυσικές δράσεις της ενδορφίνης έχουν ένα μεγάλο εύρος που καλύπτει από τη θερμοκρασία μέχρι και την αίσθηση ευεξίας (Shepherd (1988)).

Αν φανταστούμε απλά τον τρόπο δράσης των οπιοειδών (ενδό και μη) ως ένα σύστημα «κλειδαριά – κλειδί», με κλειδαριά το δέκτη (νευρώνα) και κλειδί τον χημικό αγγελιοφόρο, τότε μπορούμε να πούμε ότι το «κλειδί» μορφίνη είναι μια πολύ πρόχειρη και κακή λύση για να ξεκλειδώσει το δέκτη και να προκαλέσει ένα painkilling μήνυμα. Αντίθετα το «κλειδί» ενδορφίνη είναι μία τέλεια λύση, ανοίγει την «κλειδαριά» χωρίς κανένα πρόβλημα για να αρχίσει ένα ισχυρό μήνυμα αντιπόνου (counter pain).

Οι ενδορφίνες απελευθερώνονται στο ανθρώπινο σώμα κατά τη διάρκεια αγχωτικών γεγονότων ή στιγμών μεγάλου πόνου. Η διάχυση των ενδορφινών στο σύστημα σε τέτοιες καταστάσεις γίνεται συχνά αισθητή ως ζάλη ή νευρικό συναίσθημα στο στομάχι. Εν τούτοις το ποσό της ενδορφίνης που απελευθερώνεται από το άτομο σε άτομο ποικίλει έτσι ώστε ένα περιστατικό που υποκινεί μια σημαντική έκκριση σε ένα άτομο δε θα κάνει απαραίτητα το ίδιο και σε άλλο άτομο. Εκτός από τον πόνο και το «στρες», έκκριση ενδορφίνης μπορεί να προκαλέσουν και διάφορα είδη τροφών όπως π.χ. η σοκολάτα που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε περιόδους πίεσης (stress).

Ακόμη τα τελευταία χρόνια ορισμένα είδη σωματικής δραστηριότητας έχουν συνδεθεί άμεσα με την έκκριση ενδορφινών, (φυσικοθεραπεία, αθλητισμός, βελονισμός κ.λ.π.). Μια πιο ασυνήθιστη δραστηριότητα που θεωρείται ότι είναι σε θέση να υποκινήσει την έκκριση ενδορφίνης στο σώμα είναι το γέλιο (Davidson (2005)).

Οι νευροορμόνες εκτός από την εμπόδιση της αντίληψης του πόνου δρουν έμμεσα με το να αυξάνουν τη ροή αίματος γύρω από τις ενώσεις και τους μυς που πονούν έτσι ώστε να έχουν αύξηση θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου στις προβληματικές περιοχές.

Διάφορες μελέτες ανέφεραν μια ισχυρή σύνδεση μεταξύ χρόνιου πόνου και ανεπάρκειας ενδορφίνης όπου τα χαμηλά επίπεδα ενδορφίνης μπορούν να συμβάλουν στην αρθρίτιδα και σε πολλά άλλα παρόμοια προβλήματα. Επίσης ο ενζυματικός υποβιβασμός των μορίων ενδορφίνης δείχνει να είναι ο κύριος μηχανισμός για την αδρανοποίηση των νευροπεπτιδίων. Η τάξη των ένζυμων που καταλύουν τις ενδορφίνες είναι οι πεπτιδάσες.

Οι δράσεις και ενέργειες της ενδορφίνης είναι πάρα πολλές και ενδιαφέρουσες, έτσι ώστε η έρευνα για τη δράση τους να συνεχίζεται σε μεγάλο βαθμό μέχρι σήμερα.

Θα γίνει αναφορά στη συνέχεια σε περιπτώσεις δράσης των ενδορφινών με πολύ ενδιαφέρον ,όπως ενδορφίνες και φυσικοθεραπεία, ενδορφίνες και άσκηση, ενδορφίνες και συστήματα του οργανισμού, ενδορφίνες και στρες, ενδορφίνες και συμπεριφορά (περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε Φερεντίνου (2005)).

Οι δράσεις και ενέργειες των ενδορφινών ,όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, είναι πάρα πολλές και ενδιαφέρουσες. Στη συνέχεια, στην εργασία αυτή, θα μελετηθεί η σχέση της κοινής εμπλοκής των ενδορφινών και της άσκησης στον έλεγχο του πόνου και τις οποιεσδήποτε άλλες επιπτώσεις, γεγονός που είναι ενδιαφέρον και γιαυτό θα ακολουθήσει και πειραματική έρευνα. Για να ερευνηθεί αυτό, θα αναπτυχθεί αρχικά

το τι σημαίνει άσκηση και στη συνέχεια θα αναλυθεί η σχέση της άσκησης με τις ενδορφίνες.

2.4.Ενδορφίνες και άσκηση

Όπως αναπτύχθηκε προηγουμένα ,η άσκηση (υπό τις διάφορες μορφές της) ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα, όταν πραγματοποιείται με μέτρο και μεθοδικότητα. Μία από τις κυριότερες επιπτώσεις της είναι η ενεργοποίηση του μηχανισμού δράσης των ενδογενών συστημάτων αναλγησίας. Τα συστήματα αυτά ενεργοποιούνται μέσω των ενδογενών οπιοειδών (τα περισσότερο γνωστά) και των ενδογενών κανναβινοειδών (λιγότερο γνωστά). Η πλέον γνωστή ομάδα των ενδογενών οπιοειδών είναι οι ενδορφίνες. Ανήκουν σε μία ομάδα βιοχημικών ουσιών που αναφέρονται συνήθως ως νευροορμόνες (neurohormones).

Υπάρχουν διάφορα άρθρα που αναφέρονται στην κοινή εμπλοκή των ενδορφινών και της άσκησης στον έλεγχο του πόνου. Ίσως το κοινό σημείο αναφοράς είναι το στρες που προκαλεί η άσκηση και αυτό με τη σειρά του προκαλεί έκκριση ενδορφινών. Φαίνεται ότι η ελαττωμένη ευαισθησία στον πόνο είναι έκδηλη, όχι μόνο μετά από άσκηση μεγάλης απόστασης όπως ο Μαραθώνιος δρόμος αλλά και μετά από έντονη φυσική άσκηση σε εργαστηριακό εργόμετρο. Στους λόγους αυτής της υποαναλγησίας εμπλέκονται και οι β-ενδορφίνες, όχι άμεσα αλλά ως δείκτης για την ενεργοποίηση των μηχανισμών κεντρικής αναλγησίας.

Αντικαταθληπτικά αποτελέσματα άσκησης-ενδορφίνης

Είναι κοινά αποδεκτό ότι η σωματική δραστηριότητα έχει σημαντικές επιπτώσεις στη σωματική υγεία αλλά και στην πνευματική. Βελτιώνει την αυτοεπιίθηση, τη δημιουργικότητα και τη νοημοσύνη του ανθρώπου .Στην εποχή μας το φαινόμενο της κατάθλιψης είναι συνηθισμένο και αποτελεί σοβαρό κοινωνικό πρόβλημα. Υπάρχουν πολλά στοιχεία που θεωρούν την άσκηση ως κύριο πολεμιστή της κατάθλιψης. Θα προσπαθήσουμε εδώ σύντομα να δούμε το μηχανισμό ή τους μηχανισμούς με τους οποίους η άσκηση ανακουφίζει τα συμπτώματα αυτής της πάθησης. Βέβαια αυτή η ασθένεια μπορεί να είναι θεραπεύσιμη με ψυχοθεραπεία και φαρμακευτική αγωγή. Εδώ μας ενδιαφέρει η άσκηση και ο μηχανισμός για την αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης.

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η φυσική δραστηριότητα είναι τόσο αποτελεσματική όσο και η ψυχοθεραπεία. Μάλιστα ενδιαφέρον έχει ότι η αποτελεσματικότητα είναι μεγαλύτερη όταν εφαρμόζεται συγχρόνως ψυχοθεραπεία και άσκηση. Υπάρχει μελέτη (Martinsen 1989) που σύγκρινε δύο ομάδες καταθλιπτικών ασθενών η μία με αντικατασταλτικά φάρμακα και η άλλη με αντικατασταλτικά αφού όμως έχει προηγηθεί μία θεραπευτική αγωγή άσκησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο συνδυασμός των δύο είχε πολύ καλύτερη βελτίωση από εκείνη της καταπραϊντικής θεραπείας. Η άσκηση έχει την δυνατότητα να συντελεί αποτρεπτικά στην ανάπτυξη της κατάθλιψης, να επιδρά ευεργετικά στην ανύψωση της διάθεσης και υπάρχει ισχυρός συσχετισμός στη σωματική δραστηριότητα και στα αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα.

Αλλά πως η άσκηση ανακουφίζει από τα συμπτώματα της κατάθλιψης; Ποιοι μηχανισμοί χρησιμοποιούνται από το σώμα για αυτά τα αποτελέσματα; Υπάρχουν πολλές μελέτες που προσπαθούν να απαντήσουν στα ερωτήματα αυτά. Όμως δεν είναι ακριβώς ξεκάθαρο και οι απόψεις αυτές μπορούν να ενταχθούν σε δύο γενικές κατηγορίες; *Βιολογικοί και Ψυχολογικοί* (παράγοντες).

Η εστίαση για την απάντηση στις ερωτήσεις αυτές ερεύνησε το σχηματισμό στον οργανισμό των ενδογενών οπιοειδών και ειδικά των ενδορφινών. Όπως αναφέρθηκε οι ενδορφίνες είναι τα φυσικά παυσίπονα του σώματος και τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με εκείνα της μορφίνης. Είναι πενήντα φορές περισσότερο αναλγητικό από τη μορφίνη εάν εγχέεται στον εγκέφαλο. Παράγονται στον υποθάλαμο και απελευθερώνονται στο αίμα από το βλενογόνο αδένια σε κατάσταση στρες, όπως π.χ. το τρέξιμο ή την επίμονη άσκηση. Οι ενδορφίνες μειώνουν την αντίληψη για τον πόνο και παράγουν μία κατάσταση ευφορίας. Έτσι η άσκηση είναι η αιτία των αντικαταθλιπτικών αποτελεσμάτων λόγω του φαινομένου runners high ή της ευφορίας και του ισχυρού συσχετισμού μεταξύ της άσκησης ή του στρες και των αυξανόμενων συγκεντρώσεων στο αίμα των ενδογενών οπιοειδών. Υπάρχουν πολλές μελέτες που υποστηρίζουν ότι οι ενδορφίνες προκαλούν την ανύψωση της διάθεσης και την ανακούφιση από τα συμπτώματα της κατάθλιψης. Βέβαια η άσκηση (ένας από τους βασικούς παράγοντες) είναι εκείνη που αυξάνει τα επίπεδα των ενδορφινών στο αίμα και ότι η φυσική κατάσταση τη δατηρεί σε καλά επίπεδα (βλέπε εργασία: (The antidepressive effects of exercise (2003) και Taylor 1994)). Ένα άλλο σημείο που μπορεί να επικυρώσει τη θεωρία των αποτελεσμάτων ανύψωση της διάθεσης μέσω της άσκησης που εμμέσως έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών έχει να κάνει με την εθιστική φύση της άσκησης. Εδώ έχουμε να κάνουμε με φυσικό εθισμό όπως με

άλλους χημικούς εθισμούς έτσι και εδώ ο εθισμός στην άσκηση περιλαμβάνει τα κλασικά αποτελέσματα: εξάρτηση, ανοχή, απόσυρση, συνέχιση της χρήσης παρά τα δυσμενή αποτελέσματα, σταμάτημα άλλων δραστηριοτήτων για τη χρήση. Η ανοχή είναι προφανής όπως π.χ. οι δρομείς πρέπει να δουλέψουν σκληρότερα για να επιτύχουν την ευφορία. Η άποψη ότι η άσκηση είναι εθιστική προσφέρει την υποστήριξη στην ιδέα ότι η καλή αίσθηση οφείλεται στην απελευθέρωση των ενδορφινών (Yeung 1996). Βέβαια στα προηγούμενα υπάρχουν και κάποιες αντίθετες προσεγγίσεις στο θέμα που έχουν να κάνουν με τη χορήγηση ανασταλτικών των ενδορφινών (όπως naloxone). Όταν χορηγήθηκαν τέτοιες ουσίες πάλι (σε κάποιες περιπτώσεις) είχε θεραπευτικά αποτελέσματα. Λόγω του γεγονότος αυτού δόθηκε προσοχή σε έναν άλλο υποθετικό βιολογικό παράγοντα. Αυτός βρέθηκε ότι είναι ένας καλός υποψήφιος μηχανισμός για την πρόκληση αντικαταθληπτικών αποτελεσμάτων. Ο υποθετικός αυτός άλλος βιολογικός παράγοντας βρέθηκε ότι είναι η αύξηση των μονοαμινών στον οργανισμό όπως είναι: η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη και η νορ-επινεφρίνη. Πολλές μελέτες υπάρχουν πάνω στο θέμα αυτό. Για περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε εργασία: *The antidepressive effects of exercise*(2003), Purves (1997), Ransford (1982).

Αναφέρθηκαν προηγούμενα οι βιολογικοί παράγοντες επίδρασης της άσκησης μέσω των ενδογενών οπιοειδών. Η άσκηση όμως δρα και ψυχολογικά με άλλους τρόπους. Οι παράμετροι που η άσκηση ασκεί την ευεργετική της επίδραση στη διάθεση και είναι ψυχολογικά βασισμένες είναι: πρώτον ότι ενισχύει τη διάθεση επειδή προκαλεί μία αίσθηση του επιτεύγματος, δεύτερον δίνει τη δυνατότητα επανάκτησης του ελέγχου της ζωής, τρίτον συντελεί στην απόσπαση της προσοχής από την καθημερινότητα και τέλος προσφέρει οφέλη από την κοινωνική αλληλεπίδραση.

Με βάσει τα προηγούμενα μπορούμε να πούμε ότι τουλάχιστον η συμμετοχή στη σωματική δραστηριότητα έχει τα πολύ ισχυρά αντικαταθληπτικά αποτελέσματα και εκείνοι που παρουσιάζουν εμφανή συμπτώματα κατάθλιψης απαιτείται να τη χρησιμοποιούν. Οι περισσότερες μελέτες γίνονται για να καθορίσουν τελικά το βιολογικό ή ψυχολογικό μηχανισμό πίσω από αυτό το θαυμάσιο φαινόμενο. Είναι σημαντικό ότι οι επιστήμονες που πραγματοποιούν αυτά τα πειράματα λαμβάνουν υπόψη ότι μία ιδιαίτερη υπόθεση δεν πρόκειται απαραίτητως να είναι μοναδική, που μπορεί να απαντήσει σε αυτή την ερώτηση: ποιος είναι ο μηχανισμός πίσω από τα αντικαταθληπτικά αποτελέσματα της άσκησης; Το πιθανότερο είναι ότι μπορεί να υπάρξει ένας συνδυασμός αυτών των υποθέσεων που να μπορούν επιτυχώς να απαντήσουν σε αυτή την ερώτηση.

Έκκριση ή μη ενδορφινών και άσκηση

Υπάρχουν πάρα πολλές εργασίες που ασχολούνται με την άσκηση και την αύξηση ή μη της ενδορφίνης. Τα αποτελέσματα δεν κλείνουν προς τη μία ή την άλλη πλευρά.

Μία λεπτομερής ανασκόπηση για τη σχέση β-ενδορφίνης και άσκησης διεξήχθη από τους Harber and Sutton(1984). Πολλές μελέτες σήμερα αναφέρουν ότι οι συγκεντρώσεις των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων στον ορό και ειδικά της β-ενδορφίνης αυξάνονται κατά τη διάρκεια της άσκησης. Μελέτες που έχουν ερευνήσει άνδρες και γυναίκες μαζί έδειξαν ότι οι άνδρες είχαν μεγαλύτερες απαντήσεις β-ενδορφίνης και β-λιποτροπίνης στην άσκηση από ό,τι οι γυναίκες. Όμως άλλες μελέτες έδειξαν τις ίδιες απαντήσεις σε άνδρες και γυναίκες (McMurrey and al.(1990)).

Από τις διάφορες μελέτες ενισχύεται η άποψη, ότι η άσκηση πρέπει να έχει κάποια χαρακτηριστικά, τέτοια που να προκαλούν την αύξηση της β-ενδορφίνης. Τέτοια χαρακτηριστικά είναι η διάρκεια και η ένταση της άσκησης (Oleshansky et all (1990). Ειδικά η ένταση πρέπει να είναι σε υπομέγιστα ή μέγιστα επίπεδα (>80% της μέγιστης δύναμης) για να έχουμε επιτυχή αύξηση της β-ενδορφίνης. Πιθανόν στα σημεία που ο οργανισμός περνά στα στάδια του στρες αντιδρά με τον τρόπο αυτό για να προστατευτεί (Sforzo(1989)).

Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν αύξηση των ενδορφινών και άλλων ορμονών με ασκήσεις ανυψώσεων βαρών (αρασέ). Αρκετές εργασίες ασχολούνται με τη δραστηριότητα των ενδογενών οπιοειδών και ειδικά της β-ενδορφίνης σε αναερόβια ή αερόβια άσκηση. Τα συμπεράσματα ποικίλα ανάλογα με τα διάφορα πρωτόκολλα έρευνας. Έτσι όταν κυριαρχεί η αναεροβική άσκηση η συμπεριφορά της β-ενδορφίνης βασίζεται πάνω στο βαθμό της μεταβολικής απαίτησης ,υποδηλώνοντας μία επίδραση των ενδογενών οπιοειδών στην αναεροβική ικανότητα ή στην ανοχή στην οξέωση (Schwarz and Kinderman (1992). Η φυσική άσκηση με αύξηση κυρίως των αναερόβιων συστατικών οδηγεί σε μία αύξηση στη β-ενδορφίνη, η ποσότητα της οποίας συσχετίζεται με το βαθμό συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος (Schwarz and Kinderman(1990), Bartholomew et al.(1996)).

Η χρόνια άσκηση ,ο αεροβικός χορός, ο μαραθώνιος δρόμος (παρατεταμένη άσκηση, σταθερής έντασης)φαίνεται ότι επηρεάζουν την έκκριση ενδορφινών. Υπάρχουν όμως και αντικρουόμενες μελέτες. Από ορισμένους ερευνητές βρέθηκαν μειώσεις στις συγκεντρώσεις των β-ενδορφινών (Pierce et al.(1994),McGowan et al.(1993).Οι Lobstein et al.(1989,1991), μετά από προπόνηση αντοχής διάρκειας εννέα μηνών και

αερόβιο πρόγραμμα τεσσάρων μηνών, διαπίστωσαν μείωση της υπολειπόμενης β-ενδορφίνης του πλάσματος.

Παρά τη δεδομένη ασυμφωνία των ερευνητών το πλήθος των εργασιών συνηγορεί σε αύξηση των ενδορφινών μετά από σωματική δραστηριότητα-άσκηση σε υπομέγιστα ή μέγιστα επίπεδα. Έτσι διαπιστώνονται αυξήσεις ή μειώσεις ή ακόμη και μη μεταβολές στα επίπεδα των ενδορφινών κατά τη διάρκεια των διαφόρων μορφών άσκησης (Για περισσότερες λεπτομέρειες και σχετική βιβλιογραφία βλέπε Διδακτορική Διατριβή Καλλίστρατος(2000)).

Οι ενδορφίνες και η ευφορία των δρομέων έχει μεγάλο ενδιαφέρον. Ευφορία και ευχαρίστηση αναφέρεται από πολλούς δρομείς κατά τη διάρκεια της αθλητικής τους δραστηριότητας. Έγινε δελεαστικό να συσχετίζονται αυτά τα συναισθήματα (the runners high) με μία αύξηση των ενδορφινών στον εγκέφαλο. Δηλαδή σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων εμφανίζονται συχνά καταστάσεις όπως αναλγησία, χαλάρωση μετά την άσκηση, αγχώλυση και αίσθημα καλής σωματικής υγείας(the runners high), που είναι ανεπηρέαστα από ανταγωνιστές των οπιοειδών. Αυτή η κατάσταση μοιάζει με την ομολογία φαρμακοεξαρτώμενων ασθενών.

Υπάρχει ένδειξη ότι υπάρχει τέτοια σύνδεση. Βρέθηκε ότι οι φυσιολογικά απροπόνητοι εθελοντές, δουλεύοντας σε ένα διμηνιαίο πρόγραμμα άσκησης ,παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης και β-ενδορφίνης στο αίμα τους. Σε άλλη μελέτη, με προπονημένους αθλητές, τα επίπεδα της β-ενδορφίνης του πλάσματος αυξήθηκαν μετά από αγώνα. Όμως είναι πιθανό οι αυξήσεις της β-ενδορφίνης να είναι υποδεέστερες των αυξήσεων της επινεφριδιοτρόπου ορμόνης και να είναι απλά μία γενική απάντηση στο στρες από τη φυσική προσπάθεια (Levinthal (1988)).

Η β-ενδορφίνη η οποία εκλύεται στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της άσκησης ίσως έχει μία ορμονική δράση για να αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης κατά τη διάρκεια μυϊκής δραστηριότητας. Αυτό το πεπτίδιο ή οι μεταβολίτες του ίσως είναι εν μέρει υπεύθυνοι για την ανεξάρτητη από την ινσουλίνη απορρόφηση της γλυκόζης κατά την άσκηση (Evans et al.(1977)).

Κάποιοι ερευνητές προσπάθησαν να συνδέσουν και να ερμηνεύσουν τον τρόπο και τον τόπο – κεντρικό ή περιφερειακό-παραγωγής των β-ενδορφινών όπως ο Thoren et al.(1990), αναφέροντας ότι παρατεταμένη ρυθμική άσκηση ενεργοποιεί το κεντρικό οπιοειδές σύστημα πυροδοτώντας αυξημένες εκφορτίσεις από τις μηχανοευαίσθητες κεντρομόλες νευρικές ίνες που φθάνουν από τους συσπόμενους σκελετικούς μυς. Αυ-

τοί προτείνουν ένα μηχανισμό και ένα δυναμικό θεραπευτικό ρόλο της άσκησης για τη θεραπεία επιλεγμένων ασθενών με διαταραχές, όπως υπέρταση, εθισμό, κατάπτωση και νευρική ανορεξία.

Η άσκηση μερικές φορές ανατρέπει τους θερμορυθμιστικούς μηχανισμούς και ίσως να συνοδεύεται από θερμοπληξία. Τα ενδογενή οπιοειδή αυξάνονται αξιοσημείωτα στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια θερμοπληξίας και η χρήση ειδικών ανταγωνιστών των οπιοειδών προτείνεται θεραπευτικά.

Από τη μελέτη (Καλλίστρατος(2000)) των επιδράσεων της μακροχρόνιας σωματοκινητικής δραστηριότητας σε αθλούμενους άρρενες και θήλειες, όσον αφορά το σύστημα ενδογενών οπιοειδών με αντιπρόσωπο τη β-ενδορφίνη, προέκυψαν τα παρακάτω συμπεράσματα: (α) Οι τιμές της β- ενδορφίνης συνολικά στους αθλούμενους (άρρενες και θήλειες) βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες από αυτές του φυσιολογικού πληθυσμού. (β) Η αύξηση αυτή της β-ενδορφίνης φαίνεται να οφείλεται κυρίως σε κεντρικούς μηχανισμούς διέγερσης του υποθάλαμου-υπόφυσης και όχι σε μείωση του καταβολισμού των ενδορφινών στη συστηματική κυκλοφορία, δεδομένου ότι δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της δραστηριότητας του εξειδικευμένου καταβολικού τους ενζύμου της ουδέτερης ενδοπεπτάσης (NEP) μετά τη σωματοκινητική δραστηριότητα. Αμέτρητες είναι οι μελέτες σχετικά με την άσκηση και την έκκριση ειδικά της β-ενδορφίνης και τις συνέπειές της. Εκτός αυτών που αναφέρθηκαν ενδεικτικά αναφέρουμε πρόσφατες εργασίες όπως: Koseoglu(2003), Piacantini (2004), Pedersen(2000), Rashiq et al.(2003).

Παρά τη δεδομένη ασυμφωνία των ερευνητών το πλήθος των εργασιών συνηγορεί στην αύξηση των ενδορφινών μετά από σωματική δραστηριότητα-άσκηση σε υπομέγιστα ή μέγιστα επίπεδα. Έτσι διαπιστώνονται αυξήσεις ή μειώσεις ή ακόμη και μη μεταβολές στα επίπεδα των ενδορφινών κατά τη διάρκεια διαφόρων μορφών άσκησης και ότι η φυσική δραστηριότητα τις διατηρεί σε καλά επίπεδα. Ανάλογα με τον τύπο της άσκησης πιστεύεται ότι ενεργοποιούνται και διαφορετικά συστήματα αναλγησίας. Από τα παραπάνω μπορούμε να πούμε ότι η συστηματική άσκηση προκαλεί ευεξίας μέσω της έκκρισης ενδορφινών. Έτσι θα μπορούσαμε, από τελεολογικής σκοπιάς, να θεωρήσουμε ότι η έκκριση ενδορφινών κατά την άσκηση αποτελεί ένα σύστημα ανταμοιβής και ανατροφοδότησης που ενισχύει την άσκηση. Πιθανά να είναι ένας από τους βασικούς μηχανισμούς που σχετίζονται και με την επιβίωση του ανθρώπινου οργανισμού.

3 ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ

3.1 Εισαγωγή

Τα φυσικά κανναβινοειδή απαντώνται στο φυτό κάνναβη που περιλαμβάνει τρία είδη (*cannabis sativa*, *cannabis indica*, *cannabis ruderalis*) και μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί πάνω από πενήντα. Τα σημαντικότερα με μελετημένες βιολογικές δράσεις είναι η *τετραϋδρο-κανναβινόλη*, η *κανναβιδόλη*, η *κανναβιοδιόλη* και η *κανναβιγερόλη*. (Ευαγγέλου 2005). Θεωρούνται πλούσια σε δραστικά συστατικά. Η καλλιέργεια της κάνναβης άρχισε ήδη με τη δημιουργία των πρώτων οργανωμένων οικισμών. Ο Ηρόδοτος αναφέρει πρώτη φορά τη λέξη κάνναβη το 450 π.Χ. (περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε Μαρσέλος 1997).

Οι ιατρικές ιδιότητες ήταν γνωστές στους Έλληνες και Ρωμαίους «φυσίατρους» στον 1^ο π.Χ. αιώνα που οι Διόσκουροι περιέλαβαν στο κλασικό εγχειρίδιο Φαρμακολογίας με τίτλο *Materia Medika*. Αρχαίοι Ινδοί και Κινέζοι ιατρικοί συγγραφείς ήταν ακόμη πιο ακριβέστεροι (1400 π.Χ.) στα φυσιολογικά και ψυχολογικά αποτελέσματα αυτών των ουσιών. Τα αποτελέσματα αυτά στους ανθρώπους είναι η ευφορία, η χαλάρωση, η υποθερμία, η ανακλαστική ταχυκαρδία κλπ. φαινόμενα, όπως και στα οπιοειδή, που κίνησαν το ενδιαφέρον των ερευνητών και αναρωτήθηκαν γιατί οι άνθρωποι να έχουν τέτοιους εξειδικευμένους νευρικούς δέκτες για ουσίες που δεν είναι μέρος της ανθρώπινης χημείας. Η φύση σκόπευε να μας κάνει χρήστες ναρκωτικών; Όχι, ο ανθρώπινος οργανισμός θα πρέπει να κατασκευάζει παρόμοιες ουσίες, δηλαδή θα πρέπει να εκκρίνει κάποια φυσική κανναβινοειδή ουσία. Η έρευνα ήταν ανοιχτή. Έτσι οι ερευνητές πριν περίπου 15 χρόνια εντόπισαν τους υποδοχείς δράσης των κανναβινοειδών και στη συνέχεια τις ενδογενείς ουσίες με κανναβινοειδή δράση (Freund et al 2003, Devance et al 1992). Οι ουσίες αυτές είναι προϊόντα (παράγωγα) των λιπαρών οξέων και οι σημαντικότερες είναι η *αμανταμίδα* (*AEA*) και η *2-αραχιδονυλική γλυκερόλη* (*2-AG*) (Ευαγγέλου 2005).

Τα **ενδογενή κανναβινοειδή** είναι προϊόντα των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, όπου με τη δράση της **φωσφολιπάσης D** προκύπτει η σειρά της **αμανταμίδης** ενώ με τη δράση της **φωσφολιπάσης C/A1** η σειρά της **2-αραχιδονυλικής γλυκερόλης**. Τα ενδογενή αυτά κανναβινοειδή στο περιφερικό αίμα και τον εξωκυττάριο χώρο κυκλοφορούν συνδεδεμένα με κάποιον άγνωστο για την ώρα φορέα πιθανώς πρωτεϊνικό και μεταφέρονται στους **κανναβινοειδείς υποδοχείς (CBR)** για να ασκήσουν τη δράση τους.

Μία ποσότητα από αυτό εισέρχεται στο εσωτερικό των κυττάρων όπου με τη δράση των ενζύμων **αμιδική υδρολάση των λιπαρών οξέων-A (A-AMH)** για την αμανταμίδα και του **AMH** για την 2-AG διασπώνται σε αραχιδονικό, αιθανολαμίνη και γλυκερόλη.

3.2 Ταξινόμηση των κανναβινοειδών

Μετά την ανακάλυψη των φυσικών ενδογενών κανναβινοειδών η έρευνα προχώρησε στην παραγωγή συνθετικών κανναβινοειδών, καθώς και μιας σειράς ανταγωνιστών των υποδοχέων των κανναβινοειδών.

Με βάση τα παραπάνω μπορεί να γίνει μια ταξινόμηση των κανναβινοειδών. Σήμερα έχουμε στη διάθεσή μας μια σειρά φυσικών (εξωγενών) κανναβινοειδών από τα οποία έχουν προκύψει μια σειρά συνθετικά προϊόντα από τα ενδογενή κανναβινοειδή, καθώς και ανταγωνιστές των υποδοχέων τους.

Το **ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών** αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας και σημαντικών ανακαλύψεων και ονομάζεται **ενδοκανναβινοειδές σύστημα**, αποτελούμενο από τα ενδογενή κανναβινοειδή και τους υποδοχείς τους.

Η κυτταρική δράση των κανναβινοειδών (εξωγενών, ενδογενών και συνθετικών) επιτελείται κυρίως με την πρόσδεσή τους στους υποδοχείς κανναβινοειδών της κυτταρικής μεμβράνης (CBR). Οι κανναβινοειδείς υποδοχείς συνδέονται με Gi/o πρωτεΐνες μέσω των οποίων κινητοποιούνται οι πρωτεϊνικές κινάσες του MAPK-συστήματος (mitogen-activated protein kinase) και κυρίως η **φωσφοκινάση B (PKB)**. Παράλληλα τα κανναβινοειδή μέσω ενεργοποίησης της **αδενυλικής κινάσης (AD-C)** προάγουν την παραγωγή του κυκλικού-AMP και μέσω αυτού ενεργοποιούν την **φωσφοκινάση A (PKA)**.

Η ενεργοποίηση αυτών των φωσφοκινάσων οδηγεί σε μεταγωγή σήματος (signal transduction) στον πυρήνα του κυττάρου για έκφραση ή αναστολή έκφρασης γονιδίων. Μερικά από τα ενδογενή και συνθετικά κανναβινοειδή μπορεί σε μερικούς τύπους κυττάρων να αναστείλουν τους διαύλους Ca^{2+} με άμεση δράση είτε έμμεσα, διαμέσου των Gi πρωτεϊνών των υποδοχέων των κανναβινοειδών. Τέλος τα ενδογενή κυρίως κανναβινοειδή μπορεί να ενεργοποιήσουν τους **βανιλλοειδείς υποδοχείς** ασκώντας μέσω αυτών αγγειοχάλαση, ανεξάρτητη από το αγγειακό ενδοθήλιο. Μία άλλη τέλος ενδοκυττάρια οδός δράσης των ενδογενών κανναβινοειδών κυρίως στα νευρικά κύτταρα είναι η μέσω σφιγγομυελίνης παραγωγή **σεραμιδίων (ceramides)**

και η ενεργοποίηση μιάς σειράς φωσφοκινασών όπως την ERK, INK και του P38 για μεταγωγή σήματος στον πυρήνα του κυττάρου(για περισσότερες λεπτομέρειες και διαγράμματα βλέπε Ευαγγέλου 2005).

3.3 Υποδοχείς και δράσεις των κανναβινοειδών

Οι δράσεις των κανναβινοειδών ενδογενών και εξωγενών στα διάφορα συστήματα, εξαρτώνται από την κατανομή των υποδοχέων τους στα όργανα και τους ιστούς των συστημάτων αυτών.Σήμερα δύο είναι οι κύριοι τύποι των υποδοχέων που έχουν επαρκώς μελετηθεί. Ο **CB1** και ο **CB2**. Οι **υποδοχείς τύπου 2 (CB2)** απαντώνται σχεδόν αποκλειστικά στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, ενώ οι **υποδοχείς τύπου 1 (CB1)** στα όργανα του κεντρικού και περιφερικού Ν.Σ. όπως φαίνεται παρακάτω:

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ

CB1

Κ.Ν.Σ.

- ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (Π.Μ.Λ.)
- ΘΑΛΑΜΟΣ
- ΜΕΣΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΡΟΜΗΚΟΥΣ
- ΒΑΣΙΚΑ ΓΑΓΓΛΙΑ(κερκοφόρος πυρήνας)



- ΑΜΥΓΔΑΛΗ
- ΙΠΠΟΚΑΜΠΜΟΣ
- ΠΑΡΕΓΓΕΦΑΛΙΔΑ

Π.Ν.Σ.

- ΟΠΙΣΘΙΑ ΚΕΡΑΤΑ Ν.Μ.
- ΓΑΓΓΛΙΑ ΟΠΙΣΘ.ΡΙΖΩΝ
- ΠΕΡ. ΑΠΟΛΗΞΕΙΣ ΝΕΥΡΩΝ
- ΝΕΥΡΩΣΕΙΣ ΓΑΣΤΕΡΕΝΤΙΚΟΥ

CB2(CB1)

ΚΥΤΤΑΡΑ ΑΝΑΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- ΣΤΑ ΒΑΣΙΚΑ ΓΑΓΓΛΙΑ ΟΙ CB1
- ΑΝΑΣΤΕΛΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ GABA
 - ΣΥΝΕΚΦΡΑΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΟΠ.
 - ΡΥΘΜΙΖΟΥΝ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ mRNA ΤΩΝ ΠΡΟΕΓΚΕΦΑΛΙΝΩΝ
 - ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ
 - ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ GABAενεργητικούς ΝΕΥΡΩΝ. ΤΩΝ ΔΙΑΜΕΣΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ ΤΟΥ Ν.Μ.

Σημαντική είναι η λειτουργία και οι ιδιότητες των υποδοχέων CB1 στα βασικά γάγγλια του Κ.Ν.Σ. γιατί μέσω αυτών ερμηνεύονται μερικές, από τις δράσεις των κανναβινοειδών στη νόσο parkinson και τη σκλήρυνση κατά πλάκας, καθώς και την έκκριση των ενδογενών οπιοειδών και την ενεργοποίηση του ενδογενούς νευρικού αναλγητικού συστήματος. Με βάση τα παραπάνω οι δράσεις των κανναβινοειδών, όπως έχουν μελετηθεί από *in vitro* και *in vivo* ερευνητικές εργασίες μπορεί να συνοψισθούν στα παρακάτω:

Οι **δράσεις των κανναβινοειδών** σε (*in vivo* και *in vitro* μελετες) έδειξαν ότι επιδρούν:

- (1) στην ρυθμιστική επίδραση της *AEA*, *2-AG* και *PEA* στην έκκριση σοτονίνης και προφλεγμονωδών κυτοκινών
- (2) στην αναστολή από την *AEA* της έκκρισης του αγγειοδραστικού γονιδιοεξαρτώμενου πεπτιδίου της κατσιτονίνης (*CGPR*) από τους περι-αγγειακούς σωματικούς νευρώνες. (*μεταδιεργετική απενεργοποίηση των βανυλοειδών υποδοχέων –VRI*)
- (3) στην παραγωγή ενδογενών κανναβινοειδών από διεγερμένα βασίφιλα και μακροφάγα
- (4) στην αναστολή της αντιγονο-εκλυόμενης έκκρισης σεροτονίνης από τα μαστοκύτταρα.
- (5) στην ενίσχυση της έκκρισης της αντιφλεγμονώδους ιντερλευκίνης-6 από αστροκύτταρα.
- (6) καθώς και στην αδρανοποίηση ενδογενών κανναβινοειδών από κύτταρα του αίματος και ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η **ανοσοτροποποιητική δράση** των κανναβινοειδών έχει μελετηθεί σε καπνιστές μαριχουάνα στους οποίους διαπιστώθηκε αύξηση της συχνότητας προσβολής από λοιμώξεις κυρίως έρπητα ζωστήρα. Οι δράσεις αυτές ασκούνται κυρίως μέσω ενεργοποίησης των CB2 υποδοχέων.

Ακόμη τα κανναβινοειδή τροποποιούν: (1) τη λειτουργία των B- και T- λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων, των φυσικών φονέων και των μαστοκυττάρων (2) την αντίσταση ξενιστή σε λοιμώξεις (ιογενείς και βακτηριδιακούς) παράγοντες και (3) την αντίδραση οξείας φάσης και την παραγωγή ανοσο-κυτοκινών (όλα τα παραπάνω εξαρτώνται από τη δόση και τη διάρκεια χρήσης).

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι η τροποποίηση του ανοσολογικού συστήματος μπορεί να είναι προς την κατεύθυνση της ενίσχυσής του ή της καταστολής του. Το προς ποιά κατεύθυνση θα κινηθεί το ανοσολογικό σύστημα εξαρτάται από τη δόση, τη συχνότητα χρήσης και την διάρκειά της. Επιδημιολογικά και πειραματικά δεδομένα συνηγορούν ότι τα εξωγενή και τα συνθετικά τους προϊόντα οδηγούν μακροχρονίως κυρίως σε ανοσοκαταστολή, ενώ τα ενδογενή τις περισσότερες φορές σε ανοσοδιέγερση.

Βασικές δράσεις των κανναβινοειδών θεωρούνται οι **ψυχοκινητικές**, οφειλόμενες στην επίδρασή τους στους CB1 υποδοχείς του Κ.Ν.Σ.. Αυτές μπορεί να συνοψισθούν στις παρακάτω, που έχουν προκύψει από μελέτες που αφορούν την χορήγηση εξωγενών κανναβινοειδών: *διαταραχή εκτέλεσης λεπτών κινήσεων, διαταραχή ενεργού μνήμης, τροποποίηση αντίληψης χώρου-χρόνου, ευφορία, τοξική ψύχωση* (κανναβινοειδής υπόθεση για τη σχιζοφρένεια).

Σημαντική είναι η *τοξική ψύχωση* που έχει οδηγήσει στη διατύπωση της **κανναβινοειδούς υπόθεσης για τη σχιζοφρένεια**, λόγω των εξής δεδομένων:

- (1) Της ομοιότητας των τοξικών συμπτωμάτων της κάνναβης με αυτά της σχιζοφρένειας.
- (2) Τα υψηλά επίπεδα κανναβινοειδών υπορυθμίζουν (down-regulate) τους CB1 υποδοχείς και πιθανά αδρανοποιούν την ικανότητα του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος να αντιρροπεί τις δράσεις της ντοπαμίνης με αποτέλεσμα την εκδήλωση ψυχωσικών συμπτωμάτων.
- (3) Η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων CB1 (όπως π.χ. SR147164) προκαλεί σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας.
- (4) Η αυξημένη συγκέντρωση αμανταμίδης στο Ε.Ν.Υ. των σχιζοφρενών που θεωρείται ως αντιροπιστική, λανθασμένη προσπάθεια.

Συμπερασματικά η διαπιστωμένη ενδοεπικοινωνία-εξάρτηση ενδοκανναβινοειδούς και ντοπαμινεργικού συστήματος θεωρείται η βάση της θεραπευτικής δράσης των κανναβινοειδών στην Parkinson και των ανταγωνιστών των υποδοχέων τους στη σχιζοφρένεια.

Μία από τις πλέον βασικές δράσεις των κανναβινοειδών είναι η **αναλγητική**. Η δράση αυτή φαίνεται ότι ασκείται λόγω της μεγάλης κατανομής των υποδοχέων CB1 στα περιφερικά και κεντρικά όργανα του αλγογόνου (nociceptive) συστήματος, ξεκινώντας από τους περιφερικούς υποδοχείς κυρίως τις ίνες τύπου C, τους νευρώνες των οπισθίων κεράτων του Ν.Μ., τον θάλαμο, την φαιά ουσία του Sylvius και την μέση

κοιλιακή μοίρα του προμήκου. Πέραν της επίδρασης στους CB1 υποδοχείς του Κεντρικού και Περιφερικού Ν.Σ. τα κανναβινοειδή φαίνεται ότι ασκούν αναλγητική δράση και μέσω άλλων συνοδών μηχανισμών. Ειδικότερα η **αναλγητική δράση** των κανναβινοειδών συνίσταται στα εξής:

- (1) στην επίδραση στους CB1 υποδοχείς του ΚΝΣ και ΠΝΣ
- (2) στην αναστολή έκκρισης φλεγμονωδών ουσιών και αλγογόνων ουσιών (ουσία P, HETE , PGs, CGRP, NO)
- (3) στην αύξηση της έκκρισης και συνεργεία με οπιοειδή: μ-υποδοχείς ΚΝΣ, κ-υποδοχείς ΠΝΣ
- (4) στην αύξηση παραγωγής NOR-Επινερφίνης από κατιόντες νευρώνες(α2-αδρενεργικοί υποδοχείς)
- (5) στη διέγερση παραγωγής ντοπαμίνης(D2-υποδοχείς ΚΝΣ)
- (6) στην αναστολή έκκρισης GABA (μέση κοιλιακή μοίρα του προμήκου)

Από μελέτες σε διάφορα πειραματικά μοντέλα πρόκλησης και μελέτης του πόνου έχουν προκύψει ενθαρρυντικά δεδομένα για την αναλγητική δράση των κανναβινοειδών. Στα μοντέλα αυτά χρησιμοποιήθηκαν κυρίως εξωγενή κανναβινοειδή (όπως π.χ. οι διάφορες μορφές τετραϋδροκανναβινόλης) ανταγωνιστές των υποδοχέων των κανναβινοειδών ή συνθετικά κανναβινοειδή και διάφοροι οδοί χορήγησης από υποδόρια μέχρι και ενδοθηκική ή και κατευθείαν στην 3^η κοιλία του εγκεφάλου. Από το μεγάλο αριθμό τέτοιου είδους πειραματικών αλλά και μερικών κλινικών μελετών έχουν περιληπτικά προκύψει:

(1) Ισχυρή αναλγητική δράση των κανναβινοειδών σε μοντέλα τονικού πόνου, υπεραλγικού τύπου, όπου παράλληλα με το θερμικό ή διατασικό αλγογόνο ερέθισμα εφαρμόσθηκε και φλεγμονώδης αντίδραση.

Από τέτοια πειράματα διαπιστώθηκε π.χ. η καλύτερη αναλγητική δράση μερικών κανναβινοειδών (Δ9-THC) σε άλγη λόγω κοιλιακής διάτασης (εντερικά άλγη) σε σύγκριση με οξέα μη τονικά άλγη.

(2) Η εξίσου ισχυρή με την μορφίνη αναλγητική δράση της τετραϋδροκανναβινόλης (Δ9-THC) σε οξέα και χρόνια επώδυνα σύνδρομα. Ακόμη βρέθηκε ότι μερικά κανναβινοειδή ασκούν ισχυρότερη αναλγητική δράση από την Δ9-THC όταν χορηγούνται ενδοφλέβια.

(3) Τέλος από μελέτες με το ενδογενές κανναβινοειδές **παλμιτυλαιθανολαμίνη** και λιγότερο με την *αμανταμίδη* προέκυψαν ενδείξεις ότι μερικές από τις αναλγητικές δράσεις των ενδογενών κανναβινοειδών μπορεί να ασκούνται μέσω των CB2 και υποδοχέων που μοιάζουν με τους τύπου 2 (CB2-like) των κανναβινοειδών. Τέτοιες είναι οι αναλγητικές δράσεις των ενδογενών κανναβινοειδών στο παρατεταμένο άλγος φλεγμονωδών αντιδράσεων του δέρματος ή το οξύ και χρόνια άλγος φλεγμονών της ουροδόχου κύστης κ.ά.. Επίσης πειραματικά δεδομένα συνηγορούν ότι μερικά παράγωγα της τετραϋδροκανναβινόλης όπως το *DMH-Δ-THC-11*νοϊκό οξύ μπορεί να λειτουργούν ως εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2.

Από εκτεταμένες πειραματικές και κλινικές μελέτες μπορούμε σήμερα να θεωρήσουμε ότι τα κανναβινοειδή έχουν θέση στην θεραπευτική μιας σειράς παθήσεων όπως :

Κακοήθεις νόσοι

Έχει παρατηρηθεί:

- (1) αναστολή πολλαπλασιασμού και σύνθεσης DNA, λευχαιμικών κυττάρων ανθρώπου (THC) και της λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων (L120)
- (2) μείωση του ρυθμού αύξησης των κυττάρων πνευμονικού καρκινώματος Lewis
- (3) αποπτωτικές δράσεις στα κακοήθη κύτταρα C6 του γλοιώματος και PC-3 του προστάτη
- (4) αναστολή από τα ενδογενή κανναβινοειδή του πολλαπλασιασμού κακοήθων κυτταρικών σειρών (λευχαιμίας βασιφίλων κυττάρων, φαιοχρωμοκυτώματος, ανθρωπίνων κυττάρων μαστού, ενδοθηλιώματος, νευροβλαστώματος κ.α.).
- (5) αναστολή της αυξητικής επίδρασης μιτογόνων παραγόντων σε κακοήθη κύτταρα, όπως του NGF, προλακτίνης κ.α.
- (6) υποστροφή κακοήθων γλοιωμάτων σε ποντίκια

Βρογχικό άσθμα (Δ8- THC):

(Βρογχοδιαστολή, αναστολή βρογχοσπασμού)

Υπέρταση:

(αγγειοδιαστολή (ταχεία αντοχή))

Άγχος (ναμπιλόνη):(αγχόλυση)

Αϋπνία-επιληψία(κανναβιδιόλη)

(υπναγωγική, αντιεπιληπτική δράση)

Γλαύκωμα (thc)

Κακοήθεις νόσοι(aids)

-αντιεμετική δράση(χημειοθεραπεία)-ορεξιγονος δράση

-αντικαρκινική δραση-αναλγησία

Γαστρεντερικές διαταραχές

-αντιδιαρροϊκή-αντιεμετική-σπασμολυτική

Σκλήρυνση κατα πλάκας-εγκεφαλική παράλυση-νόσος parkinson

- κατα των επώδυνων μυϊκών συσπάσεων - κατα των δυστονιών

- κατά της μυϊκής αδυναμίας και τρόμου - έλεγχος σφιγκτήρων κύστεως και ορθού

Επώδυνες καταστάσεις

-πόνος καρκινοπαθών-μετατραυματικός και μετεγχειρητικός πόνος

-πόνος μέλους φάντασμα - αρθρικός πόνος - νευριτιδικός πόνος

Όπως φαίνεται από τα κλινικά και ερευνητικά δεδομένα τόσο τα εξωγενή όσο και τα ενδογενή κανναβινοειδή ,θα αποτελούν σύντομα ξανά μια κλασική φαρμακευτική αντιμετώπιση πολλών διαταραχών μεταξύ των οποίων και το κάθε τύπου άλγος.

Τα πρόσφατα αποτελέσματα τα οποία παρουσιάζονται στο ανασκοπικό άρθρο των Freund and al (2003) για τη λειτουργία των ενδοκανναβινοειδών, μας δείχνουν ότι είμαστε στην αρχή μιάς επανάστασης στην έρευνα των ουσιών αυτών. Η έρευνα αυτή μπορεί να μας δείξει όχι μόνο τις κανονικές διαδικασίες του εγκεφάλου αλλά και τούς μηχανισμούς ασθενειών που είναι πολύ λίγο κατανοητές ,όπως η σχιζοφρένια, η ανησυχία και άλλες αναταραχές του εγκεφάλου.

Η μελλοντική έρευνα πρέπει να εστιαστεί στα παρακάτω

(1) Ο μοριακός, φυσιολογικός και φαρμακολογικός χαρακτηρισμός των ενδογενών κανναβινοειδών και οι νέοι υποδοχείς αυτών στον εγκέφαλο.

(2) Βιοχημικά μηχανήματα για την εύρεση της σύνθεσης των ουσιών αυτών.

(3) Ποιες είναι οι αναγκαίες και ικανές συνθήκες για την απελευθέρωση των ενδογενών κανναβινοειδών.

(4) Οι ρόλοι που διαδραματίζουν στις διάφορες ψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές.

4. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΟΧΗ ΣΤΟΝ ΠΟΝΟ (Πειραματική έρευνα)

4.1 Εισαγωγή

Όπως έχει αναφερθεί (παράγραφος 2.4), πλήθος εργασιών συνηγορούν στην αύξηση των ενδογενών οπιοειδών με κύριο αντιπρόσωπο τη β-ενδορφίνη ,μετά από σωματική δραστηριότητα –άσκηση σε υπομέγιστα ή μέγιστα ή υπερμέγιστα επίπεδα (Μούγιος 1996). Η έκκριση αυτή των οπιοειδών έχει ως αποτέλεσμα καταστάσεις όπως αναλγησία, αγχώλυση και αίσθημα καλής σωματικής υγείας, που πιθανά είναι ανεπηρέαστα από ανταγωνιστές οπιοειδών. Ενδεικτικά βλέπε:

Harber and Sutton (1984), McMurrey and al.(1990), Koseoglou (2003), Piacantini (2004), Καλλίστρατος (2000), Fox(2004).

Οι ενδορφίνες είναι χημικές ουσίες που παρουσιάζουν εκπληκτική ομοιότητα συμπεριφοράς με τη μορφίνη. Και οι δύο μειώνουν τον πόνο(αναλγησία) αλλά οι ενδορφίνες παράγονται φυσιολογικά στον οργανισμό μας (ενδογενή οπιοειδή), δεν εθίζουν τον οργανισμό, ενώ η μορφίνη είναι φάρμακο και εθίζει τον οργανισμό.

Μία πειραματική έρευνα, προς την κατεύθυνση αυτή, πραγματοποιήθηκε σε *επιμύες* Wistar στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με την καθοδήγηση του Καθηγητή Φυσιολογίας κ. Α. Ευαγγέλου. Η έρευνα αυτή στηρίχθηκε στη δοκιμασία Tail-Flick (Campos and al.2006) σε πειραματόζωα (1)πριν και μετά από μέγιστη κολυμβητική κόπωση (2) πριν και μετά την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μορφίνης και (3) πριν και μετά από μέγιστη κολυμβητική κόπωση και σύγχρονη υποδόρια έγχυση naloxone. Σκοπός ήταν να ερευνηθεί (1) κατά πόσο η μέγιστη κολυμβητική κόπωση και η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μορφίνης έχουν αναλγητικά αποτελέσματα και να συγκριθούν οι δύο περιπτώσεις και (2) αν η naloxone (ανταγωνιστής οπιοειδών) χορηγούμενη μετά από κολυμβητική κόπωση μειώνει την ανοχή στον πόνο.

4.2 Περιγραφή της μεθόδου-Δοκιμασία Tail-Flick

Στην πειραματική αυτή έρευνα χρησιμοποιήθηκαν οκτώ(8) άρρενες επιμύες 3-4 μηνών βάρους 250 gr. Στην αρχή στους επιμύες εφαρμόζεται δοκιμασία Tail-Flick. Η δοκιμασία αυτή βασίζεται στην καταμέτρηση του χρόνου απόσυρσης της ουράς του πειραματόζωου μετά την εφαρμογή θερμικού ερεθίσματος στην ουρά. Έτσι μετριέται ο λανθάνων χρόνος απόκρισης της δοκιμασίας σε δευτερόλεπτα. Ο χρόνος αυτός είναι και η μέτρηση ελέγχου(control) του πειράματος. Σε κάθε πειραματόζωο γίνονται τρεις τέτοιες μετρήσεις για να έχουμε περισσότερο αντικειμενική μέτρηση και ο μέσος όρος αυτών δίνεται στον Πίνακα 1.

Στη συνέχεια τα πειραματόζωα υποβάλλονται σε μέγιστη κολυμβητική κόπωση (διάρκειας 5 min) και μετά εφαρμόζεται η δοκιμασία Tail-Flick και καταγράφεται ο λανθάνων χρόνος απόκρισης στη δοκιμασία σε χρόνους : αμέσως μετά ,15,30, 60, 120 min.

Ομοίως και εδώ γίνονται τρεις μετρήσεις ο μέσος όρος των οποίων δίνεται στον Πίνακα 1.

Παρατήρηση

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι για την αξιοπιστία του πειράματος κατά την μέγιστη κολυμβητική κόπωση χρησιμοποιήθηκε βαρύδιο 25 gr τοποθετημένο στην ουρά κάθε ζώου βάρους 250 gr για να αυξήσει το βαθμό δυσκολίας στην κολυμβητική κόπωση. Επίσης χρησιμοποιείται ενυδρείο με νερό θερμοκρασίας δωματίου (18-21°C) και πιστολάκι θερμού αέρα για να στεγνώνει το τρίχωμα του ζώου για να επανέρχεται η θερμοκρασία του σώματός τους σε φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό είναι απαραίτητο για την αξιοπιστία του πειράματος διότι η κολύμβηση στο πολύ κρύο ή στο πολύ ζεστό προκαλεί stress το οποίο με τη σειρά του έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση ενδογενών οπιοειδών (Amitani et al.2005, Content et al. 2006).

Το πείραμα επαναλαμβάνεται με control μέτρηση στα οκτώ(8) πειραματόζωα με τρεις μετρήσεις κάθε φορά ο μέσος όρος των οποίων δίνεται στον Πίνακα 2.Στη συνέχεια γίνεται ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μορφίνης σε δόση 15 mg/kg βάρους σώματος και μετά (όπως και προηγουμένως) εφαρμόζεται η δοκιμασία tail-flick και καταγράφεται ο λανθάνων χρόνος απόκρισης στη δοκιμασία σε χρόνους: αμέσως μετά, 15, 30, 60, 120 min. Για την αντικειμενική μέτρηση γίνονται και εδώ τρεις μετρήσεις και ο μέσος όρος αυτών δίνεται στον Πίνακα 2 (Fox 2004, Yamataxa et al. 2006).

Είδος Μέτρησης σε sec Επιμύες	Control	Αμέσως μετά	15 min	30 min	60 min	120min
	A	B	C	D	E	F
1	21,7	62,3	77,0	101,3	55,0	120,7
2	47,7	70,7	152,3	86,0	62,7	43,7
3	44,3	90,3	80,7	84,7	85,0	122,3
4	38,7	139,0	130,0	163,3	93,0	40,0
5	12,9	62,0	103,3	93,7	67,7	133,0
6	15,0	110,0	119,7	99,7	124,0	102,3
7	13,7	108,3	80,0	95,0	108,3	115,7
8	28,0	92,0	110,3	85,3	62,7	136,7
Μέση τιμή	27,8	91,8	106,7	101,1	82,3	101,8
Τυπική απόκλιση	14,9	26,8	26,9	25,9	24,7	38,5

Πίνακας 1: Μετρήσεις ελέγχου (control) και μετρήσεις μετά από κολυμβητική κόπωση σε διάφορους χρόνους

Είδος Μέτρησης σε sec Επιμύες	Control	Αμέσως μετά	15 min	30 min	60 min	120min
	G	H	I	J	K	L
1	15,7	16,3	35,7	13,0	22	15,3
2	15,0	15,7	57,3	25,3	53,7	17,0
3	15,0	15,3	35,3	34,7	31,3	15,7
4	24,7	23,4	22,0	56,7	53,3	11,0
5	22,7	24,3	48,3	49,3	40,7	45,3
6	29,3	29,7	130,0	116,7	67,3	26,0
7	16,7	16,9	50,7	39,7	36,0	22,3
8	17,7	17,2	51,3	40,2	36,5	23,4
Μέση τιμή	19,6	19,8	53,8	46,9	42,6	22,0
Τυπική απόκλιση	5,3	5,3	32,8	31,2	14,6	10,6

Πίνακας 2: Μετρήσεις control και μετρήσεις μετά από έγχυση μορφίνης σε διάφορους χρόνους

Είδος Μέτρησης σε sec Επιμύες	Control M	Αμέσως μετά N	15 min O	30 min P	60 min Q	120min R
1	22,0	34,0	58,0	78,0	110,0	20,0
2	24,0	36,0	57,0	89,0	90,5	26,0
3	20,5	33,5	53,0	79,0	125,0	19,0
4	18,0	30,5	52,5	70,5	133,0	10,0
5	19,0	31,3	53,7	71,3	131,3	11,0
6	21,0	35,0	50,3	76,7	141,7	26,0
7	27,0	39,7	59,0	98,3	65,7	39,7
8	23,0	35,3	59,7	71,0	108,3	19,0
Μέση τιμή	21,8	34,4	55,4	79,2	113,2	21,3
Τυπική απόκλιση	2,9	2,9	3,5	9,8	25,3	9,5

Πίνακας 3: Μετρήσεις control και μετρήσεις μετά από κολυμβητική κόπωση και έγχυση naloxone σε διάφορους χρόνους

Ως γνωστόν υπάρχουν ανταγωνιστές οπιοειδών, όπως η naloxone (Fox 2004). Ενδιαφέρον παρουσιάζει να ερευνηθεί, αν η χορήγηση naloxone, μετά την υπομέγιστη κολυμβητική κόπωση, επιδρά ανασταλτικά στην ανοχή στον πόνο.

Για το σκοπό αυτό το πείραμα επαναλαμβάνεται με control μέτρηση στα οκτώ(8) πειραματόζωα με τρεις μετρήσεις κάθε φορά, ο μέσος όρος των οποίων δίνεται στον Πίνακα 3. Στη συνέχεια γίνεται υποδόρια χορήγηση naloxone 0.4 mg/kg και μετά (όπως και προηγουμένως) εφαρμόζεται η δοκιμασία tail-flick και καταγράφεται ο λανθάνων χρόνος απόκρισης στη δοκιμασία σε χρόνους: αμέσως μετά, 15, 30, 60, 120 min. Για την αντικειμενική μέτρηση γίνονται και εδώ τρεις μετρήσεις και ο μέσος όρος αυτών δίνεται στον παραπάνω Πίνακα 3.

4.3 Στατιστική ανάλυση-Συμπεράσματα έρευνας

Σκοπός του πειράματος είναι :

(1) Να συγκριθούν οι μετρήσεις control με τις υπόλοιπες μετρήσεις στους χρόνους όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 μετά την μέγιστη κολυμβητική κόπωση και στη συνέχεια να ερευνηθεί σε ποιο χρόνο έχουμε το μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης. Με τον τρόπο αυτό θα συμπεράνουμε αν η άσκηση δρα ενδογενώς στην αντιμετώπιση του πόνου.

(2) Να συγκριθούν οι μετρήσεις control με τις υπόλοιπες μετρήσεις στους χρόνους όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 μετά την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μορφίνης και στη συνέχεια να ερευνηθεί σε ποιο χρόνο έχουμε τη μεγαλύτερη αντίδραση.

(3) Να συγκριθούν οι αντίστοιχες μετρήσεις στους Πίνακες 1 και 2 για να διαπιστωθεί ποιος συμβάλλει περισσότερο στην αναλγητική κατάσταση του πόνου η άσκηση ή η μορφίνη.

(4) Να συγκριθούν οι μετρήσεις control με τις υπόλοιπες μετρήσεις στους χρόνους όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 ,μετά την κολυμβητική κόπωση και την υποδόρια χορήγηση paloxone και στη συνέχεια να ερευνηθεί σε ποιο χρόνο έχουμε τη μεγαλύτερη αντίδραση και πότε δρα εξολοκλήρου ανασταλτικά η paloxone.

(5) Να συγκριθούν οι αντίστοιχες μετρήσεις στους Πίνακες 1 και 3 για να διαπιστωθεί αν η χορήγηση paloxone μετά την κολυμβητική άσκηση επιδρά ανασταλτικά στην ανοχή στον πόνο.

Για το σκοπό αυτό , επειδή οι μετρήσεις αναφέρονται στις ίδιες πειραματικές μονάδες, θα εφαρμοστεί το t-test συγκρίσεων ζευγών (t-test: paired two sample for means). Έστω λοιπόν

μ_1 = η μέση τιμή των μετρήσεων της δοκιμασίας *tail-flick* **πριν** την υποβολή των πειραματοζώων στην κολυμβητική κόπωση

μ_2 = η μέση τιμή των μετρήσεων της δοκιμασίας *tail-flick* **μετά** την υποβολή των πειραματοζώων στην κολυμβητική κόπωση

Θα πρέπει να ελεγχθεί η μηδενική υπόθεση

$H_0 : \mu_1 - \mu_2 = \mu = 0$ (δεν υπάρχει διαφορά στις μετρήσεις πριν και μετά)

έναντι της εναλλακτικής

$H_1 : \mu_1 - \mu_2 = \mu \neq 0$ (υπάρχει διαφορά στις μετρήσεις πριν και μετά)

με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 5\%$.

Όπως αναφέρθηκε για τον παραπάνω έλεγχο θα εφαρμοστεί το t -test συγκρίσεων ζευγών με

$$t = (\sqrt{n} \bar{D}) / S_d ,$$

όπου \bar{D} είναι ο μέσος χρόνος των διαφορών των μετρήσεων πριν και μετά ,δηλαδή ο μέσος όρος των $D_i = X_i - Y_i$ με X_i οι μετρήσεις πριν και Y_i οι μετρήσεις μετά, $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$, $n = 8$ και S_d η τυπική απόκλιση των D_i .Η κρίσιμη περιοχή για τον παραπάνω έλεγχο είναι $-t_{n-1, \alpha/2} \leq t \leq t_{n-1, \alpha/2}$, όπου t από τη σχέση που δίνεται προηγουμένως και $t_{n-1, \alpha/2}$ από Πίνακες Στατιστικής.

Με βάση τα προηγούμενα τα στοιχεία για τη στατιστική ανάλυση των μετρήσεων του Πίνακα 1 δίνονται στον Πίνακα 4.

Παρατηρούμε ότι και στις πέντε περιπτώσεις, της σύγκρισης του control(A) με τις υπόλοιπες περιπτώσεις, απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση με σχεδόν μηδενικό σφάλμα και τα τεστ είναι στατιστικά σημαντικά. Αυτό σημαίνει ότι οι μέσοι χρόνοι αντίδρασης πριν και μετά την κολυμβητική κόπωση είναι διαφορετικοί και μάλιστα μετά είναι πολύ μεγαλύτεροι(Πίνακας 1 γραμμή Μέση τιμή). Αυτό ερμηνεύεται με το ότι η κολυμβητική κόπωση συνετέλεσε ενδογενώς στην αντιμετώπιση του πόνου λόγω παραγωγής ενδογενών οπιοειδών (ενδορφίνης), όπως αναφέρεται και στη σχετική βιβλιογραφία. Αξίζει να παρατηρηθεί ότι η επίδραση της έκκρισης ενδογενών οπιοειδών και μέχρι τα 120 min είναι στα ίδια επίπεδα με τα αρχικά.

Με τα στοιχεία πάλι του Πίνακα 4 ερευνάται στατιστικά η προηγούμενη επισήμανση ,δηλαδή να δει κανείς ποια από τις μετρήσεις έχει το μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης με την έννοια ότι αν προϊόντος του χρόνου αυξάνεται ή ελαττώνεται ο χρόνος αντίδρασης. Αυτό δείχνεται στις παρακάτω συγκρίσεις με την ίδια στατιστική μεθοδολογία.

Έτσι η σύγκριση κάθε χρόνου με τους υπόλοιπους(με όλους τους δυνατούς τρόπους, Πίνακας 4) δείχνει ότι δεν μπορεί ν' απορριφθεί η μηδενική υπόθεση $H_0 : \mu = 0$, που σημαίνει ότι οι χρόνοι αντίδρασης, μετά την κολυμβητική κόπωση ,κατά μέσο όρο είναι ίσοι .Δηλαδή μέχρι τα 120 min παρατηρείται ο ίδιος χρόνος αντίδρασης. Αυτό φαίνεται και από τον Πίνακα 1 από το μέσο όρο των αντιστοίχων στηλών που είναι σχεδόν στο ίδιο επίπεδο. Το πότε ελαττώνεται απαιτείται περαιτέρω έρευνα και ιδιαίτερη στατιστική ανάλυση.

Είδος μέτρησης σε sec Είδος μέτρησης σε sec	A Control	B Αμέσως μετά	C 15 min	D 30 min	E 60 min	F 120 min
A Control		t = -6.19 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -9.17 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -7.41 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -4.82 p = 0.002 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -4.34 p = 0.003 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$
B Αμέσως μετά			t = -1.22 p = 0.260 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$	t = -1.27 p = 0.246 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$	t = 1.39 p = 0.103 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$	t = -0.51 p = 0.625 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$
C 15 min				t = 0.49 p = 0.640 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$	t = 1.87 p = 0.104 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$	t = 0.22 p = 0.829 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$
D 30 min					t = 1.71 p = 0.130 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$	t = -0.03 p = 0.974 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$
E 60 min						t = -1.15 p = 0.288 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$
F 120min						

Πίνακας 4: Στοιχεία για τις συγκρίσεις των μετρήσεων του Πίνακα 1

Επαναλαμβάνεται η ίδια στατιστική μεθοδολογία για τα στοιχεία του Πίνακα 2 που αφορούν μετρήσεις πριν (control) και μετρήσεις μετά την έγχυση μορφίνης σε διάφορους χρόνους. Τα στοιχεία για την ανάλυση αυτή δίνονται στον Πίνακα 5.

Από τα στοιχεία αυτά στη σύγκριση των μετρήσεων control(G) με τις άλλες μετρήσεις παρατηρείται, ότι στις περιπτώσεις (G,H) και (G,L) δεν μπορεί να απορριφθεί η $H_0 : \mu = 0$. Αυτό σημαίνει (περίπτωση (G,H)) ότι η μέση τιμή των μετρήσεων control είναι ίση με τη μέση τιμή των μετρήσεων αμέσως μετά, γεγονός που φαίνεται και από τον Πίνακα 2 (γραμμή Μέση τιμή). Η ερμηνεία είναι ότι η μορφίνη αμέσως μετά την έγχυση δεν άρχισε να επιδρά, γεγονός που είναι γνωστό (οι μετρήσεις έγιναν για απλή επιβεβαίωση). Η περίπτωση (G,L) δείχνει ότι η μέση τιμή των μετρήσεων control είναι ίση με τη μέση τιμή των μετρήσεων μετά από 120min, γεγονός που φαίνεται και από τον Πίνακα 2 (γραμμή Μέση τιμή). Η ερμηνεία είναι ότι η μορφίνη μετά την πάροδο 120min από την έγχυση έπαυε να επιδρά. Στις άλλες περιπτώσεις (G,I), (G,J), (G,K) απορρίπτεται η $H_0 : \mu = 0$ και το τεστ είναι στατιστικά σημαντικό. Αυτό σημαίνει ότι η μέση τιμή των μετρήσεων control δεν είναι ίση με τη μέση τιμή των μετρήσεων μετά σε χρόνους 15, 30 60 min, γεγονός που φαίνεται και από τον Πίνακα 2 (γραμμή Μέση τιμή). Η ερμηνεία είναι ότι αυτό οφείλεται στο αναλγητικό χαρακτηριστικό της μορφίνης.

Με τα στοιχεία πάλι του Πίνακα 5 ερμηνεύονται στατιστικά οι προηγούμενες επισημάνσεις, δηλαδή να δει κανείς ποια από τις μετρήσεις έχει το μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης με την έννοια ότι αν προϊόντος του χρόνου αυξάνεται ή ελαττώνεται ο χρόνος αντίδρασης. Τα στοιχεία για τη σύγκριση κάθε χρόνου αντίδρασης με τους υπόλοιπους δίνονται στον Πίνακα 5.

Έτσι έχουμε ότι στην περίπτωση H, επειδή και αυτή συμπεριφέρεται ως control, ο μέσος χρόνος αντίδρασης διαφέρει από τους χρόνους αντίδρασης των άλλων στηλών, εκτός από τη στήλη των 120min που δεν διαφέρει γιατί έπαυε να επιδρά η μορφίνη, όπως και προηγούμενα αναφέρθηκε. Στους άλλους συνδυασμούς δεν διαφέρουν οι χρόνοι αντίδρασης εκτός πάλι από τη στήλη των 120 min που διαφέρει γιατί έπαυε να επιδρά η μορφίνη και αντιδρά ως control. Στον Πίνακα 2 μπορεί κανείς να δει τότε οι χρόνοι αντίδρασης είναι μεγαλύτεροι.

Είδος μέτρησης σε sec Είδος μέτρησης σε sec	G Control	H Αμέσως μετά	I 15 min	J 30 min	K 60 min	L 120 min
G Control		t=-0.2 p = 0.436 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η H ₀ :μ=0	t = -3.22 p = 0.015 Απορρίπτεται η H ₀ :μ=0	t = -2.91 p = 0.022 Απορρίπτεται η H ₀ :μ=0	t = -5.79 p = 0.000 Απορρίπτεται η H ₀ :μ=0	t=-0.66 p = 0.528 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η H ₀ μ=0
H Αμέσως μετά			t = -3.22 p = 0.014 Απορρίπτεται η H ₀ :μ=0	t = -2.88 p = 0.024 Απορρίπτεται η H ₀ :μ=0	t = -5.65 p = 0.000 Απορρίπτεται η H ₀ :μ=0	t=-0.63 p = 0.546 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η H ₀ μ=0
I 15 min				t=0.97 p = 0.362 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η H ₀ μ=0	t=1.24 p = 0.256 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η H ₀ μ=0	t = 2.88 p = 0.024 Απορρίπτεται η H ₀ :μ=0
J 30 min					t=0.57 p = 0.589 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η H ₀ μ=0	t=2.34 p = 0.050 Απορρίπτεται η H ₀ :μ=0
K 60 min						t=3.35 p = 0.012 Απορρίπτεται η H ₀ :μ=0
L 120min						

Πίνακας 5: Στοιχεία για τις συγκρίσεις των μετρήσεων του Πίνακα 2

Με βάση τα προηγούμενα ,τα στοιχεία για τη στατιστική ανάλυση των μετρήσεων του Πίνακα 3 δίνονται στον Πίνακα 6.

Παρατηρούμε ότι και στις τέσσερις πρώτες περιπτώσεις, της σύγκρισης του control(M) με τις υπόλοιπες περιπτώσεις, απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση με σχεδόν μηδενικό σφάλμα και τα τεστ είναι στατιστικά σημαντικά. Αυτό σημαίνει ότι οι μέσοι χρόνοι αντίδρασης πριν και μετά την κολυμβητική κόπωση και την έγχυση naloxone, είναι διαφορετικοί και μάλιστα μετά είναι μεγαλύτεροι(Πίνακας 3 γραμμή Μέση τιμή).Αυτό ερμηνεύεται με το ότι η έγχυση naloxone μετά την κολυμβητική κόπωση δεν επέδρασε ακόμη ανασταλτικά στην αντιμετώπιση του πόνου. Όμως στη σύγκριση (M,R) η μηδενική υπόθεση δεν απορρίπτεται. Αυτό σημαίνει ότι οι μέσοι χρόνοι αντίδρασης δεν διαφέρουν. Δηλαδή στα 120min η μέτρηση είναι η ίδια με την control.Η ερμηνεία είναι ότι η naloxone επέδρασε ανασταλτικά στην έκκριση ενδογενών οπιοειδών μετά από 120min.

Με τα στοιχεία πάλι του Πίνακα 6 ερευνάται στατιστικά η προηγούμενη επισήμανση ,δηλαδή να δει κανείς ποια από τις μετρήσεις έχει το μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης με την έννοια ότι αν προϊόντος του χρόνου αυξάνεται ή ελαττώνεται ο χρόνος αντίδρασης. Αυτό δείχνεται στις παρακάτω συγκρίσεις με την ίδια στατιστική μεθοδολογία.

Έτσι η σύγκριση κάθε χρόνου με τους υπόλοιπους (με όλους τους δυνατούς τρόπους, Πίνακας 6) δείχνει ότι αυξανόμενου του χρόνου έχουμε μία αύξηση του χρόνου αντίδρασης, αλλά στα 120 min επανέρχεται στο χρόνο αντίδρασης του control. Αυτό σημαίνει ότι η naloxone μετά από κάποιο χρονικό διάστημα είναι ξανά ανταγωνιστής των ενδογενών οπιοειδών.

Είδος μέτρησης σε sec Είδος μέτρησης σε sec	M Control	N Αμέσως μετά	O 15 min	P 30 min	Q 60 min	R 120 min
M Control		t = -54.08 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -39.74 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -21.61 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -9.25 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = 0.19 p = 0.852 Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$
N Αμέσως μετά			t = -20.08 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -16.82 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -8.04 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = 5,49 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$
O 15 min				t = -7,52 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = -5.80 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = 11.09 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$
P 30 min					t = -2,82 p = 0.026 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	t = 37,98 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$
Q 60 min						t = 7.86 p = 0.000 Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$
R 120min						

Πίνακας6: Στοιχεία για τις συγκρίσεις των μετρήσεων του Πίνακα 3

Μετά από τις αναλύσεις αυτές ενδιαφέρον παρουσιάζει να συγκρίνουμε τους αντίστοιχους χρόνους αντίδρασης της κολυμβητικής κόπωσης με εκείνους της μορφίνης για να δούμε πότε οι αντίστοιχοι μέσοι χρόνοι είναι ίσοι και σε ποιες περιπτώσεις διαφέρουν. Έτσι με την ίδια στατιστική μεθοδολογία, θα πρέπει να ελεγχθεί η μηδενική υπόθεση:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = \mu = 0 \text{ (δεν υπάρχει διαφορά στις μετρήσεις της κολυμβητικής κόπωσης και της μορφίνης)}$$

έναντι της εναλλακτικής

$$H_1: \mu_1 - \mu_2 = \mu \neq 0 \text{ (υπάρχει διαφορά στις προηγούμενες μετρήσεις)}$$

(επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 5\%$), όπου

$\mu_1 = \eta$ μέση τιμή των μετρήσεων της δοκιμασίας tail-flick **μετά** την υποβολή των πειραματόζωων στην κολυμβητική κόπωση

$\mu_2 = \eta$ μέση τιμή των μετρήσεων της δοκιμασίας tail-flick **μετά** την υποβολή των πειραματόζωων σε έγχυση μορφίνης 4.15 mg/kg

Η Στατιστική ανάλυση με βάσει τα παραπάνω και τα στοιχεία των Πινάκων 1 και 2 δίνει τον Πίνακα 7.

Μετρήσεις Στατιστικά στοιχεία	(A,G) Control	(B,H) Αμέσ. μετά	(C,I) 15 min	(D,J) 30 min	(E,K) 60 min	(F,L) 120 min
Τιμή t	1.35	8.02	4.04	4.22	5.54	6.61
p-τιμή	0.219	0.000	0.005	0.003	0.000	0.000
Απόφαση	Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0: \mu=0$	Απορρίπτεται η $H_0: \mu=0$	Απορρίπτεται η $H_0: \mu=0$	Απορρίπτεται η $H_0: \mu=0$	Απορρίπτεται η $H_0: \mu=0$	Απορρίπτεται η $H_0: \mu=0$

Πίνακας 7: Στοιχεία για τη σύγκριση των αντίστοιχων μετρήσεων των Πινάκων 1 και 2

Παρατηρείται ότι στο συνδυασμό (A,G) δεν μπορεί ν' απορριφθεί η μηδενική υπόθεση, δηλαδή οι μέσοι χρόνοι είναι ίσοι, αναμενόμενο αφού και οι δύο είναι μετρήσεις control. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση με σχεδόν μηδενικό σφάλμα και τα τεστ είναι στατιστικά σημαντικά. Αυτό σημαίνει ότι οι μέσοι χρόνοι αντίδρασης της κολυμβητικής κόπωσης είναι διαφορετικοί από τους αντίστοιχους μέσους χρόνους της μορφίνης και μάλιστα έχουμε πάντα $\mu > 0$. Αυτό ερμηνεύεται από το γεγονός ότι οι αντίστοιχοι μέσοι χρόνοι αντίδρασης της κολυμβητικής κόπωσης είναι αισθητά μεγαλύτεροι από τους αντίστοιχους της μορφίνης (βλέπε Πίνακες 1 και 2, γραμμή Μέση τιμή). Έτσι η κολυμβητική κόπωση συνετέλεσε ενδογενώς στην αντιμετώπιση του πόνου λόγω παραγωγής ενδογενών οπιοειδών (ενδορφίνης), όπως αναφέρεται και στη σχετική βιβλιογραφία περισσότερο από τη μορφίνη. Αξίζει να παρατηρηθεί ότι η επίδραση της έκκρισης ενδογενών οπιοειδών υπάρχει μέχρι τα 120 min και είναι στα ίδια επίπεδα με τα αρχικά, ενώ η ενδορφίνη δρα μετά από 15 min και στα 120 min παύει να επιδρά. Ίσως αυτά χρήζουν περαιτέρω έρευνας π.χ να ερευνηθεί πότε (σε ποια δόση μορφίνης έχουμε ίση χρονική αντίδραση με την κολυμβητική κόπωση).

Μετά από τις αναλύσεις αυτές μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει να συγκρίνουμε τους αντίστοιχους χρόνους αντίδρασης της κολυμβητικής κόπωσης με εκείνους της κολυμβητικής κόπωσης – naloxone, για να δούμε πότε οι αντίστοιχοι μέσοι χρόνοι είναι ίσοι και σε ποιες περιπτώσεις διαφέρουν. Έτσι θα ερευνηθεί αν η naloxone (γνωστός ανταγωνιστής των οπιοειδών) συνεχίζει να δρα ανασταλτικά, όταν χορηγείται μετά την κολυμβητική κόπωση. Η Στατιστική ανάλυση με βάση τα παραπάνω και τα στοιχεία των Πινάκων 1 και 3 δίνει τον Πίνακα 8.

Μετρήσεις Στατιστικά στοιχεία	(A,M) Control	(B,N) Αμέσ. μετά	(C,O) 15 min	(D,P) 30 min	(E,Q) 60 min	(F,R) 120 min
Τιμή t	1.13	6.00	5.18	2.02	-2.65	5.86
p-τιμή	0.296	0.000	0.001	0.085	0.033	0.000
Απόφαση	Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$	Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	Δεν μπορεί ν' απορριφθεί η $H_0 : \mu=0$	Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$	Απορρίπτεται η $H_0 : \mu=0$

Πίνακας 8: Στοιχεία για τη σύγκριση των αντίστοιχων μετρήσεων των Πινάκων 1 και 6

Παρατηρείται ότι στο συνδυασμό (A,M) δεν μπορεί ν' απορριφθεί η μηδενική υπόθεση, δηλαδή οι μέσοι χρόνοι είναι ίσοι, αναμενόμενο αφού και οι δύο είναι μετρήσεις control. Στις περιπτώσεις (B,N) και (C,O) σε χρόνους αντίστοιχα αμέσως μετά και μετά από 15 min, απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και τα τεστ είναι στατιστικά σημαντικά. Αυτό σημαίνει ότι οι μέσοι χρόνοι αντίδρασης μετά από κολυμβητική κόπωση, είναι διαφορετικοί από τους αντίστοιχους μέσους χρόνους μετά από κολυμβητική κόπωση-naloxone, και μάλιστα έχουμε πάντα $\mu > 0$. Αυτό ερμηνεύεται από το γεγονός ότι οι αντίστοιχοι μέσοι χρόνοι αντίδρασης της κολυμβητικής κόπωσης είναι αισθητά μεγαλύτεροι από τους αντίστοιχους κολυμβητικής κόπωσης-naloxone, (βλέπε Πίνακες 1 και 3, γραμμή Μέση τιμή). Έτσι η naloxone, μετά την κολυμβητική κόπωση συνετέλεσε εν μέρει ανταγωνιστικά στην παραγωγή ενδογενών οπιοειδών (ενδορφίνης). Στο συνδυασμούς (D,P) δεν μπορεί ν' απορριφθεί η μηδενική υπόθεση, δηλαδή οι χρόνοι αντίδρασης είναι πολύ κοντά. Τέλος στους συνδυασμούς (E,Q) και (F,R) απορρίπτεται η αρχική υπόθεση που σημαίνει ότι οι χρόνοι αντίδρασης δεν είναι ίσοι μετά από 60 min και μάλιστα στα 120 min, όταν έχουμε μόνο κολυμβητική κόπωση ο χρόνος είναι πολύ μεγαλύτερος. Αυτό δείχνει ότι η χορήγηση naloxone μετά την κολυμβητική κόπωση στα 120 min δρα πολύ ανασταλτικά, ώστε να φέρει το χρόνο αντίδρασης σχεδόν στο control. Η περίπτωση έχει πολύ ενδιαφέρον και χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Σημαντική παρατήρηση

Η προηγούμενη Στατιστική ανάλυση έγινε με βάση το t-test (paired two samples for means), επειδή οι μετρήσεις αναφέρονται στις ίδιες πειραματικές μονάδες και είναι συσχετισμένες. Στον έλεγχο αυτό το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό ($n=8$), υπάρχει ευαισθησία στις ακραίες παρατηρήσεις και υποτίθεται η κανονικότητα των διαφορών των συσχετισμένων παρατηρήσεων. Για τους λόγους αυτούς για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, κρίθηκε σκόπιμο να γίνει και μία άλλη Στατιστική ανάλυση που στηρίζεται σε ένα μη-παραμετρικό τεστ. Αυτό είναι το ακριβές προσημικό τεστ των τάξεων του Wilcoxon για σύγκριση κατά ζεύγη (Exact Wilcoxon signed ranks test). Με το τεστ αυτό επιβεβαιώνονται ακριβώς τα αποτελέσματα που βρέθηκαν και με το t-τεστ συγκρίσεως ζευγών. Το γεγονός αυτό μας δείχνει την αξιοπιστία των στατιστικών αποτελεσμάτων μας.

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο πόνος είναι μια πολυδιάστατη αισθητική εμπειρία , εσωτερικά δυσάρεστη που προκαλεί αίσθημα λύπης και δυσφορίας. Τα χαρακτηριστικά του πόνου δηλαδή, ένταση, διάρκεια, ποιότητα, ποικίλουν και παρά το ότι ο πόνος είναι αισθητικό ερέθισμα, εν τούτοις, περιλαμβάνει συνειδησιακά ή και συναισθηματικά στοιχεία .

Το άτομο που πονάει υποφέρει και αναπτύσσει αντανακλαστικά αποφυγής του επώδυνου αισθήματος και ταυτόχρονα υφίσταται μεταβολές της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τα διάφορα είδη πόνου έχουν αρχίσει και γίνονται κατανοητοί και επιπλέον προσφέρουν τη δυνατότητα καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης, στοχευμένης και εξατομικευμένης για κάθε ασθενή. Η αντιμετώπιση του πόνου συναντά δύο μεγάλες προκλήσεις: την αναγνώριση των μηχανισμών των υπεύθυνων για την υπερευαισθησία στον πόνο και την ανεύρεση μέσων για τη φυσιολογικοποίηση του και την αποφυγή της εγκατάστασης του πόνου.

Οι υποδοχείς του πόνου είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις οι οποίες διεγείρονται από διαφορετικούς τύπους ερεθισμάτων (μηχανικά, θερμικά, χημικά). Η διάγνωση των διαφόρων νόσων εξαρτάται κατά μέγα μέρος από τη γνώση που διαθέτει ο γιατρός ,όσον αφορά τις διάφορες ποιότητες και τα γενικότερα χαρακτηριστικά του πόνου.

Τα ερευνητικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν την ύπαρξη εξειδικευμένου συστήματος ελέγχου του πόνου. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα υπάρχει ένας μηχανισμός αναστολής του πόνου (σύστημα αναλγησίας).

Η ανακούφιση από τον πόνο (όταν επιβάλλεται) είναι ανθρώπινο φαινόμενο από αρχαιοτάτων χρόνων για όλες τις ηλικίες. Το όπιο ήταν πάντα το ισχυρότερο όπλο στη μάχη ενάντια στον πόνο και ειδικά η μορφίνη. Η καλλιέργεια των φυσικών κανναβινοειδών (κάνναβη) άρχισε με τη δημιουργία των πρώτων οργανομένων οικισμών. Έτσι οι ερευνητές αναρωτήθηκαν γιατί θα έπρεπε οι άνθρωποι να έχουν τους εξελιγμένους ιδιαίτερα εξειδικευμένους νευρικούς δέκτες για μία ουσία (π.χ.μορφίνη)

που δεν είναι μέρος της ανθρώπινης χημείας; Αυτό τους έκανε να ερευνήσουν αν ο ανθρώπινος οργανισμός θα πρέπει να κατασκευάζει την όποια φυσική οπιούχο ή κανναβινοειδή ουσία.

Έτσι βρέθηκαν τα ενδογενή συστήματα αναλγησίας τα οποία είναι το οπιοειδές και το κανναβινοειδές.

Η εκτεταμένη έρευνα, που άρχισε πριν 30 χρόνια, οδήγησε στην εύρεση πολλών ενδογενών οπιοειδών ουσιών μέχρι σήμερα, σε διάφορα σημεία του νευρικού συστήματος. Οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι: η β-ενδορφίνη, η met-εγκεφαλίνη (μεθειονίνη-εγκεφαλίνη), η leu-εγκεφαλίνη (λευκίνη-εγκεφαλίνη) και η δυνορφίνη.

Οι δυο εγκεφαλίνες ανευρίσκονται, κατά κύριο λόγο στο εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό, στα τμήματα του συστήματος αναλγησίας που περιγράφονται παραπάνω, ενώ η β-ενδορφίνη βρίσκεται τόσο στον υποθάλαμο όσο και την υπόφυση.

Έτσι, αν και όλες οι λεπτομέρειες του συστήματος οπιοειδών του εγκεφάλου δεν κατανοούνται ακόμα πλήρως, εντούτοις η ενεργοποίηση του συστήματος αναλγησίας, με νευρικές ώσεις που φέρονται προς τη φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό και τις γειτονικές περικοιλιακές περιοχές, είτε με μορφινοειδή φάρμακα, είναι δυνατό να καταστέλλει πλήρως, είτε σχεδόν πλήρως, πολλά σήματα πόνου που εισέρχονται προς το κεντρικό σύστημα με τα περιφερικά νεύρα.

Τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια ταξινομούνται σήμερα σε τρεις κύριες ομάδες τις εγκεφαλίνες, τις δυνορφίνες και τις ενδορφίνες.

Οι κυριότερες και οι περισσότερες μελετημένες από αυτές είναι οι ενδορφίνες που είναι ένα είδος βιοχημικών ουσιών που αναφέρονται συνήθως ως νευρο-ορμόνες. Η κύρια δράση των ενδορφινών είναι ο έλεγχος του πόνου. Οι ενδορφίνες ανήκουν σε μία νέα σχετικά οικογένεια χημικών ουσιών του εγκεφάλου που μεταβιβάζουν πληροφορίες. Είναι χημικές ουσίες που παρουσιάζουν εκπληκτική ομοιότητα συμπεριφοράς με την μορφίνη. Και οι δύο μειώνουν τον πόνο (αναλγησία) αλλά οι ενδορφίνες υπάρχουν φυσιολογικά στον οργανισμό μας (ενδογενή οπιοειδή), ενώ η μορφίνη είναι ένα φάρμακο. Η μορφίνη εθίζει τον οργανισμό, ενώ η ενδορφίνη δεν τον εθίζει (δεν προκαλεί εξάρτηση).

Οι ενδορφίνες απελευθερώνονται στον ανθρώπινο σώμα συνήθως κατά τη διάρκεια αγχοτικών γεγονότων ή όταν έχουμε έντονες κρίσεις πόνου ή σε στιγμές οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας. Η έκκριση ποικίλει από άτομο σε άτομο.

Υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον όσον αφορά καταστάσεις στενά συνδεδεμένες με την ύπαρξη και τη δραστηριότητα των ανθρώπων που σχετίζονται με αύξηση ή ελάττωση ή ακόμη και παραμονή στα ίδια επίπεδα της ποσότητας των ενδορφινών. Ενδεικτικά αναφέρουμε τις περιπτώσεις:

ενδορφίνες και φυσικοθεραπεία, ενδορφίνες και άσκηση, ενδορφίνες και ευφορία, ενδορφίνες και γυναίκα, ενδορφίνες και συστήματα οργανισμού (κυκλοφορικό, ανοσοποιητικό κ.τ.λ.), ενδορφίνες και συμπεριφορά καθώς και πολλά ακόμη.

Μία από τις παραπάνω και από τις πλέον ενδιαφέρουσες περιπτώσεις είναι η φυσική δραστηριότητα και γενικά η άσκηση του ανθρώπου και η σχέση τους με τις ενδορφίνες. Δηλαδή ενδιαφέρει η κοινή εμπλοκή των ενδορφινών και της άσκησης στον έλεγχο του πόνου και στις οποιεσδήποτε άλλες επιπτώσεις.

Με την ευρεία έννοια η άσκηση ορίζεται ως το σύνολο των προγραμματισμένων συνήθως τυποποιημένων και επαναλαμβανόμενων κινήσεων ή δραστηριοτήτων που έχουν ως σκοπό την ανάπτυξη σωματικών ή πνευματικών ικανοτήτων. Ως φυσική δραστηριότητα μπορεί να θεωρηθεί κάθε κίνηση του σώματος που προκαλείται από μυϊκή συστολή και οδηγεί σε απώλεια ενέργειας. Αυτή η κίνηση-άσκηση μπορεί να χρησιμοποιείται και για την επίτευξη θεραπευτικών, αθλητικών, κινητικών αλλά και ψυχικών στόχων. Εδώ βέβαια εμπλέκονται και οι ορισμοί ερασιτεχνικός και επαγγελματικός αθλητισμός που δύσκολα καθορίζονται τα όριά τους.

Τώρα μπαίνει το ερώτημα μήπως η κινητική δραστηριότητα, η άσκηση και η άθληση μπορούν να λειτουργήσουν προληπτικά ή θεραπευτικά και να συμπληρώσουν έτσι τις κλασικές μεθόδους της ιατρικής, της φυσικοθεραπείας κτλ.; Και αν προχωρήσουμε περισσότερο ποιος ο αναλγητικός ρόλος της άσκησης και πως επιτυγχάνεται; Ποια άσκηση προκαλεί το καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα και διάφορα άλλα ερωτήματα.

Υπάρχει μεγάλη ερευνητική δραστηριότητα προς αυτή την κατεύθυνση. Καταδεικνύεται ότι η άσκηση προσφέρει τα μέγιστα οφέλη στην υγεία και πολλές ιατρικές ειδικότητες την εφαρμόζουν προληπτικά για την αντιμετώπιση ακόμη νοητικών ή ψυχικών παθήσεων. Ας θυμηθούμε εδώ το «νούς υγιής εν σώματι υγιεί». Είναι λοιπόν αδιαμφισβήτητος ο ευεργετικός ρόλος της άσκησης στον ανθρώπινο οργανισμό. Πως όμως η άσκηση επιτυγχάνει αυτά τα αποτελέσματα; Εκτός των άλλων η έρευνα δείχνει ότι ένας βασικός παράγοντας για την επίτευξη αυτών των αποτελεσμάτων είναι η ενεργοποίηση του μηχανισμού των ενδογενών συστημάτων αναλγησίας (οπιοειδές και κανναβινοειδές). Η πλέον γνωστή ομάδα ενδογενών οπιοειδών είναι οι ενδορφίνες.

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της β-ενδορφίνης αυξάνουν κατά τη διάρκεια της φυσικής κατάστασης και η έκκρισή τους βελτιώνει τη φυσική διάθεση και μειώνει το άγχος. Η άσκηση έχει τη δυνατότητα να συντελεί αποτρεπτικά στην ανάπτυξη της κατάθλιψης και επιδρά ευεργετικά στην ανύψωση της διάθεσης και υπάρχει ισχυρός συσχετισμός στη φυσική δραστηριότητα και στα αντικαταθληπτικά αποτελέσματα. Αυτό επιτυγχάνεται κατά κύριο λόγο από την αύξηση των επιπέδων των ενδορφινών κατά την άσκηση.

Παρά τη δεδομένη ασυμφωνία των ερευνητών το πλήθος των εργασιών συνηγορεί στην αύξηση των ενδορφινών μετά από σωματική δραστηριότητα-άσκηση σε υπομέγιστα ή μέγιστα ή υπερμέγιστα επίπεδα. Έτσι διαπιστώνονται αυξήσεις ή μειώσεις ή ακόμη και μη μεταβολές στα επίπεδα των ενδορφινών κατά τη διάρκεια διαφόρων μορφών άσκησης και ότι η φυσική δραστηριότητα τις διατηρεί σε καλά επίπεδα. Ανάλογα με τον τύπο της άσκησης πιστεύεται ότι ενεργοποιούνται και διαφορετικά συστήματα αναλγησίας. Από τα παραπάνω μπορούμε να πούμε ότι η συστηματική άσκηση προκαλεί ευεξία μέσω της έκκρισης ενδορφινών. Έτσι θα μπορούσαμε, από τελεολογικής σκοπιάς, να θεωρήσουμε ότι η έκκριση ενδορφινών κατά την άσκηση αποτελεί ένα σύστημα ανταμοιβής και ανατροφοδότησης που ενισχύει την άσκηση. Πιθανώς να είναι ένας από τους βασικούς μηχανισμούς που σχετίζονται και με την επιβίωση του ανθρώπινου οργανισμού.

Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν ότι ένας από τους πολλούς ρόλους και ίσως ο σημαντικότερος, που διαδραματίζει η ενδορφίνη (το ενδογενές αυτό οπιοειδές) στον ανθρώπινο οργανισμό, είναι η αντιμετώπιση του πόνου.

Τα φυσικά και ψυχολογικά αποτελέσματα των ενδογενών κανναβινοειδών στους ανθρώπους είναι η ευφορία, η χαλάρωση, η υποθερμία, η ανακλαστική ταχυκαρδία κλπ. φαινόμενα, όπως και στα οπιοειδή, κίνησαν το ενδιαφέρον των ερευνητών και αναρωτήθηκαν γιατί οι άνθρωποι να έχουν τέτοιους εξειδικευμένους νευρικούς δέκτες για ουσίες που δεν είναι μέρος της ανθρώπινης χημείας. Η φύση σκόπευε να μας κάνει χρήστες ναρκωτικών; Όχι, ο ανθρώπινος οργανισμός θα πρέπει να κατασκευάζει παρόμοιες ουσίες, δηλαδή θα πρέπει να εκκρίνει κάποια φυσική κανναβινοειδή ουσία. Η έρευνα ήταν ανοιχτή. Έτσι οι ερευνητές πριν περίπου 15 χρόνια εντόπισαν τους υποδοχείς δράσης των κανναβινοειδών και στη συνέχεια τις ενδογενείς ουσίες με κανναβινοειδή δράση (Freund et al 2003, Devance et al 1992). Οι ουσίες αυτές είναι προϊόντα (παράγωγα) των λιπαρών οξέων και οι σημαντικότερες είναι η *αμανταμίδα* και η *2-αραχιδονυλική γλυκερόλη* (Ευαγγέλου 2005).

Τα ενδογενή κανναβινοειδή είναι προϊόντα των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, όπου με τη δράση της φωσφολιπάσης D προκύπτει η σειρά της αμανταμίδης ενώ με τη δράση της φωσφολιπάσης C/A1 η σειρά της 2-αρα-χιδονυλικής γλυκερόλης. Τα ενδογενή αυτά κανναβινοειδή στο περιφερικό αίμα και τον εξωκυττάριο χώρο κυκλοφορούν συνδεδεμένα με κάποιον άγνωστο για την ώρα, πιθανώς πρωτεϊνικό φορέα και μεταφέρονται στους κανναβινοειδείς υποδοχείς (CBR) για να ασκήσουν τη δράση τους.

Μετά την ανακάλυψη των φυσικών ενδογενών κανναβινοειδών η έρευνα προχώρησε στην παραγωγή συνθετικών κανναβινοειδών, καθώς και μιας σειράς ανταγωνιστών των υποδοχέων των κανναβινοειδών. Σήμερα έχουμε στη διάθεσή μας μια σειρά φυσικών (εξωγόνων) κανναβινοειδών από τα οποία έχουν προκύψει μια σειρά συνθετικά προϊόντα από τα ενδογενή κανναβινοειδή, καθώς και ανταγωνιστές των υποδοχέων τους.

Το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας και σημαντικών ανακαλύψεων και ονομάζεται ενδοκανναβινοειδές σύστημα, αποτελούμενο από τα ενδογενή κανναβινοειδή και τους υποδοχείς τους.

Οι δράσεις των κανναβινοειδών ενδογενών και εξωγενών στα διάφορα συστήματα, εξαρτώνται από την κατανομή των υποδοχέων τους στα όργανα και τους ιστούς των συστημάτων αυτών. Σήμερα δύο είναι οι κύριοι τύποι των υποδοχέων που έχουν επαρκώς μελετηθεί. Ο CB1 και ο CB2. Οι υποδοχείς τύπου 2 (CB2) απαντώνται σχεδόν αποκλειστικά στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, ενώ οι υποδοχείς τύπου 1 (CB1) στα όργανα του κεντρικού και περιφερικού Ν.Σ.

Σημαντική είναι η λειτουργία και οι ιδιότητες των υποδοχέων CB1 στα βασικά γάγγλια του Κ.Ν.Σ. γιατί μέσω αυτών ερμηνεύονται μερικές, από τις δράσεις των κανναβινοειδών στη νόσο parkinson και τη σκλήρυνση κατά πλάκας, καθώς και την έκκριση των ενδογενών οπιοειδών και την ενεργοποίηση του ενδογενούς νευρικού αναλγητικού συστήματος. Με βάση τα παραπάνω οι δράσεις των κανναβινοειδών, όπως έχουν μελετηθεί από *in vitro* και *in vivo* ερευνητικές εργασίες μπορεί να συνοψισθούν στις εξής: (α) ανοσοτροποιοτική δράση (β) ψυχοκινητικές δράσεις Κ.Ν.Σ. (γ) αναλγητική δράση (η πλέον βασική δράση) (Για περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε Κεφάλαιο 3, Ευαγγέλου (2005) και Freund et al (2003)).

Από τις εκτεταμένες πειραματικές και κλινικές μελέτες μπορούμε σήμερα να θεωρήσουμε ότι τα κανναβινοειδή έχουν θέση στην θεραπευτική μιας σειράς παθήσεων όπως : *κακοήθεις νόσοι, βρογχικό άσθμα, υπέρταση, άγχος, γαστροντερικές διαταρα-*

χές, σκλήρυνση κατά πλάκας ,εγκεφαλική παράλυση, parkison, επώδυνες καταστάσεις πόνου.

Με βάση τα κλινικά και ερευνητικά δεδομένα φαίνεται ότι, τόσο τα εξωγενή όσο και τα ενδογενή κανναβινοειδή θα αποτελούν σύντομα ξανά μια κλασική φαρμακευτική αντιμετώπιση πολλών διαταραχών μεταξύ των οποίων και το κάθε τύπου άλγος. Τα πρόσφατα αποτελέσματα τα οποία παρουσιάζονται στο ενδιαφέρον ανασκοπικό άρθρο των Freund et al (2003) για τη λειτουργία των ενδοκανναβινοειδών, μας δείχνουν ότι είμαστε στην αρχή μιας επανάστασης στην έρευνα των ουσιών αυτών. Η έρευνα αυτή μπορεί να μας δείξει όχι μόνο τις κανονικές διαδικασίες του εγκεφάλου αλλά και τους μηχανισμούς ασθενειών που είναι πολύ λίγο κατανοητές ,όπως η σχιζοφρένια ,η ανησυχία και άλλες διαταραχές του εγκεφάλου. Η μελλοντική έρευνα πρέπει να εστιαστεί στο μοριακό, φυσιολογικό και φαρμακολογικό χαρακτηρισμό των ενδογενών κανναβινοειδών, στους νέους υποδοχείς αυτών στον εγκέφαλο και στα βιοχημικά μηχανήματα για την εύρεση της σύνθεσης των ουσιών αυτών. Στην εύρεση των αναγκαίων και ικανών συνθηκών για την απελευθέρωση των ενδογενών κανναβινοειδών. Στο ρόλο που διαδραματίζουν στις διάφορες ψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές.

Με βάση τα προηγούμενα καταδικνύεται ότι ένας από τους πολλούς ρόλους και ίσως ο σημαντικότερος, που διαδραματίζουν τα ενδογενή οπιοειδή και κανναβινοειδή στον ανθρώπινο οργανισμό, είναι η αντιμετώπιση του πόνου. Η έρευνα στην περιοχή των ενδογενών αναλγητικών και ιδιαίτερα των ενδογενών κανναβινοειδών είναι ανοιχτή.

Από τα αποτελέσματα της πειραματικής έρευνας που πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο της Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, σε επίμυες Wistar και μετά από εμπειριστατωμένη στατιστική ανάλυση, συμπεραίνονται, επιβεβαιώνονται τα ακόλουθα:

(1) Η μέγιστη κολυμβητική κόπωση, όπως και η έγχυση μορφίνης επιδρούν αναλγητικά αυξάνοντας την ανοχή στον πόνο.

(2) Στην κολυμβητική κόπωση κατά μέσο όρο οι χρόνοι αντίδρασης(αναλγησίας) μέχρι τα 120min είναι οι ίδιοι.

(3) Η έγχυση μορφίνης (15mg/kg b.w) έχει αναλγητικό αποτέλεσμα , το οποίο όμως, δεν εμφανίζεται αμέσως μετά την έγχυση αλλά από τα 15 λεπτά και πέρα και διαρκεί το πολύ 120min(Στον χρόνο αυτό η μορφίνη παύει να επιδρά).

(4) Συγκριτικά η μέγιστη κολυμβητική κόπωση αναλγητικά υπερτερεί της έγχυσης 15mg/kg b.w μορφίνης (οι αντίστοιχοι μέσοι χρόνοι αντίδρασης της κολυμβητικής κόπωσης είναι αισθητά μεγαλύτεροι από τους αντίστοιχους της μορφίνης).

(5) Οι χρόνοι αντίδρασης(ανοχής στον πόνο) όταν τα πειραματόζωα υποβάλλονται μόνο σε κολυμβητική κόπωση ,μέχρι τα 120min μετά τη δοκιμασία, είναι πολύ μεγαλύτεροι των αντιστοιχών με κολυμβητική κόπωση και χορήγηση naloxone. Επιπλέον το όποιο αναλγητικό αποτέλεσμα της κολύμβησης με χορήγηση naloxone δεν διατηρείται στα 120min (ο χρόνος επανέρχεται στο χρόνο αντίδρασης του control), ενώ στα ζώα που έκαναν μόνο κόπωση η ανοχή στον πόνο είναι σημαντικά αυξημένη μέχρι τουλάχιστον τα 120min. Το εύρημα αυτό σημαίνει ότι η χορήγηση naloxone μετά την κολυμβητική κόπωση δρα ανασταλτικά(ανταγωνιστικά), περιορίζοντας τη δράση των ενδογενών οπιοειδών , ώστε να φέρνει το χρόνο αντίδρασης στα 120min σχεδόν στα επίπεδα των τιμών ελέγχου(control).

Ως τελικό συμπέρασμα φαίνεται ότι η άσκηση επιφέρει ένα σημαντικό αναλγητικό αποτέλεσμα στους επίμυες, ισχυρότερο και μεγαλύτερης διάρκειας από αυτό της μορφίνης(15mg/kg b.w). Η αναστολή της αναλγητικής επίδρασης της άσκησης (κολύμβησης) από τη χορήγηση του ανταγωνιστή των οπιοειδών ναλοζόνη (naloxone), υποδεικνύει ότι η άσκηση αυξάνει την έκκριση ενδογενών οπιοειδών, χωρίς να αποκλείει και επίδρασή της στα ενδογενή κανναβινοειδή. Περαιτέρω έρευνες θα μπορούσαν να πιστοποιήσουν και κάποια επίδραση της άσκησης στο άλλο ενδογενές αναλγητικό σύστημα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Α.ΕΛΛΗΝΙΚΗ

- Δεληγιάννης, Α. (1992). *Ιατρική της Άθλησης*. 2^η Έκδοση. University Studio Press, Θεσσαλονίκη.
- Δεληγιάννης, Α. (1997). *Ιατρική της Άθλησης από τη θεωρία στην πράξη*. University Studio Press, Θεσσαλονίκη.
- Ευαγγέλου, Α. (2005). *Ενδογενή Συστήματα Αναλγησίας*. Πανεπιστημιακές Παραδόσεις. ΠΜΣ Αντιμετώπιση του πόνου.
- Καλλίστρατος Η. (2000). *Ο ρόλος των ενδογενών οπιοειδών και της αγγειοτασίνης στην προσαρμογή αθλουμένων*. Διδακτορική Διατριβή, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
- Καλφακάκου, Β. (2005). *Φυσιολογία του Νευρικού Συστήματος και του Πόνου*. Πανεπιστημιακές Παραδόσεις, ΠΜΣ Αντιμετώπιση του πόνου, Ιωάννινα 2005.
- Μανωλίδης, Γ. και Haulica (2004). Οι ρυθμιστικοί παράγοντες στη γενετική διαμόρφωση του πόνου. *Ογκολογική Ενημέρωση*, 6(1), 42-48.
- Μαρσέλος, Μ. (1997). *Εξαρτησιογόνες ουσίες*. Ιατρική Βιβλιοθήκη 1, τυπωθήτω Γ. Δαρδανός, Αθήνα.
- Μούγιος, Β. (1996). *Βιοχημεία της Άσκησης*. Εκδότης Μ. Μούγιος, Θεσσαλονίκη
- Τσατσούλης, Α. (2004). *Αθλητισμός, διαβήτης και η επίδραση της άσκησης στην ψυχολογία*. ΠΕ.Ν.ΔΙ.
- Φερεντίνου, Α. (2005α). *Πόνος και Ενδορφίνες*. (Μεταπτυχιακή Εργασία). ΠΜΣ Αντιμετώπιση του Πόνου. Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
- Φερεντίνου, Α. (2005β). *Ενδορφίνες και Άσκηση*. (Μεταπτυχιακή Εργασία). ΠΜΣ Αντιμετώπιση του Πόνου. Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

Β.ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

- Amitani, M., et al (2005). Changes in in vivo [³H]-Ro15-4513 binding induced by forced swimming in mice. *Synapse*, 58(1), 23-29.
- Bartholomew, J.B., Lewis, B.P., Linder, D.E., Cook, D.B. (1996). Post-exercise analgesia : replication and extension. *J. Sports Sci.*, 14(4), 329-334.
- Benter, I.F., Hirsh, E.M., Tuchman, A.J. and Ward, P.E (1990). N-terminal degradation of low molecular weight opioid peptides in human cerebrospinal fluid. *Biochem Pharmacol*, 40(3), 465-472.
- Campos, F.A., Santos V.S. and Rao, V.S. (2006). Ketamine-induced potentiation of morphine analgesia in rat-tail-flick test: role of opioid- α 2-adrenoceptors and ATP-sensitive potassium channels. *Biol Pharm Bull.*, 29(1), 86-89.
- Content, C. et al (2006). Dissociation of analgesic and hormonal responses to forced swim stress using opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, 31(81), 1733-1744.
- Davidson, M.W. (2004). *The endorphin Collection*. Molecular expressions: Exploring the world of optics and Microscopy. Florida State University (<http://micro.magnet.fsu.edu/micro/gallery/endorphin/endorphins.html>).
- Devane, W., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R., Stevenson, L., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., and Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* (258) 1946-1949
- Evans, A.A., Khan, S. and Smith, M.E (1997). Evidence for a hormonal action of beta-endorphin to increase glucose uptake in resting and contracting skeletal muscle. *J. Endocrinol*, 155(2), 387-392.
- Fattore, L., Cossu, G., et al (2004). Cannabinoids and reward: interactions with the opioid system. *Crit. Rev. Neurobiol.* (161), 147-158.
- Fernandez-Ruiz, J., Berrendero, F. et al (2000). The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.* (23), 14-20 .
- Fox, B. (2004). *All about endorphins* (<http://www.barryfox.us/InfoDLPA3.htm>).
- Freund, T.F., Katona, I. and Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signalling. *Physiol. Rev.* (83), 1047-1066.
- Goodman and Gilman's (2001). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed., McGraw-Hill, New York.

- Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2000). *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, 6th ed., Μετάφραση –Επιμέλεια Α. Ευαγγέλου, Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα.
- Harber, V.J. and Sutton, J.R. (1984). Endorphins and Exercises. *Sports Med.*, 1, 154-171.
- Hopson, J. and Wessells, N. (1990). *Essentials of Biology*. McGraw Hill, New York.
- Iverson, L. (1979). *The Brain*. The Scientific American Book, McGraw Hill, N. York.
- Kandel, E.R. and Schwartz, J.H. (1985). *Principles of Neural Science*, 2nd ed. Elsevier, New York.
- Kolb, E. (1982). Recent findings in biochemistry and the significance of endorphins and enkephalins. *Z. Gesamte Inn. Med.*, 37(23), 785-792.
- Koseoglu, E., Akboyraz, A., Soyuer, A. and Ersoy, A.O. (2003). Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia*, 23(10), 972-976.
- Kunos, G. (1999). The discovery of endogenous cannabinoids. *Brain Bull Res* (50) 359-360.
- Levinthal, C. (1988). *Messengers of Paradise: opiates and the brain*. Doybleday, New York.
- Liang, C.S., Imai, N., Stone, C.K., Woolf, P.D., Kawashima, S. and Tuttle, R. (1987). The role of the endogenous opioids in congestive failure. *Circulation*, 75(2), 443-451.
- Liang, C.S., Imai, N., Stone, C.K., Woolf, P.D., Kawashima, S. and Tuttle, R. (1987). The role of the endogenous opioids in congestive failure. *Circulation*, 75(2), 443-451.
- Lobstein, D.D. and Rasmussen, C.L. (1991). Decreases in resting plasma beta-endorphin and depression scores after endurance training. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 31(14), 543-551.
- Martinsen, E.W., Hoffart, A. and Solberg, O. (1989). Aerobic with Anaerobic Forms of Exercise in the Treatment of Clinical Depression. *Comprehensive Psychiatry*, 324-331.
- McGowan, J.A., Pierce, E.F., Eastman, N., Tripathi, H.L., Dewey, T. and Olson, K. (1993). Beta-endorphin and mood states during resistance exercise. *Percept Mot Skills (US)*, 76(2), 376-378.
- McMurrey, R.G., Hill, D. and Field, K.M. (1990). Diurnal variations of beta-endorphin at rest and after moderate intensity exercise. *Chronobiol-Int.*, 7(2), 135-142.

- Oleshamsky, M.A., Zoltick, J.M., Herman, R.H., Mougey, E.H. and Meyerhoff, J.L. (1990). The influence of fitness on neuroendocrine responses to exhaustive treadmill exercise. *Eur.J. Appl. Physiol.*, 59(6), 405-410.
- Pedersen, B.K. and Hoffman-Goetz, L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol. Rev.*, 80(3), 1055-1081.
- Piacentini, M.F., Meeusen, R., Buyse, L., DeSchutter, G. and DeMeirleir, K. (2004). Hormonal responses during prolonged exercise are influenced by a selective DA/NA reuptake inhibitor. *Br.J. Sports Medicine*, 38(2), 129-133.
- Pierce, E.F., Eastman, N.W., Tripathi, H.L., Olson, K.G. and Dewey, W.L. (1994). Plasma Beta-endorphin immunoreactivity, response to resistance exercise. *Br.J. Sports Medicine*, 28(3), 164-166.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., et al. (1997). *Neuroscience*. Sinauer Associates.
- Ransford, C.A. (1982). A role for amines in the antidepressant effect of exercise. *Medical Science in Sports*, 1-10.
- Rashiq, S., Koller, M., Haykowsky M. and Jamieson, K. (2003). The effect of opioid analgesia on exercise test performance in chronic low back pain. *Pain*, 106(1-2), 119-125.
- Rosenzweig, M. and Leiman A. (1982). *Physiological Physiology*. Lexington.
- Schuz, B., Wimmer-Greinecker, G., Metka, M., Heytmanek, G., Egarter, C. and Knogler, W. (1988). Beta-endorphin levels during the climacteric period. *Maturitas*, 10(1).
- Schwarz, L. and Kindermann, W. (1990). Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamines during aerobic and anaerobic exercise. *Eur.J. Appl. Physiology*, 61(3-4), 165-171.
- Schwarz, L. and Kindermann, W. (1992). Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med.*, 13(1), 25-36.
- Seifer, D.B. and Collins, R.L. (1990). Current concepts of beta-endorphin physiology in female reproductive dysfunction. *Fertil-Steril*, 54(5), 757-771.
- Sforzo, G.A. (1989). Opioids and exercise. An update. *Sports Med.*, 7(2), 109-124.
- Shepherd, G.M. (1988). *Neurobiology*. 2nd ed., Oxford Press, New York.
- Taylor, D., Boyajian, J., James, N. et al. (1994). Acidosis stimulates beta-endorphin release during exercise. *J. Applied Physiology*, 1913-1918.
- Thoren, P., Floras, J.S., Hoffmann, P. and Seals, D.R. (1990). Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med.Sci.Sports Exerc.* 22(4), 417-428.

Yamata, H. et al (2006). Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors. *Brain Res.*, 1083(1), 61-69.

Yeung, R. (1996). Racing to Euphoria. *New Scientist*, 28.

Woolf, C.J. (2004). *Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management.* *Ann. Intern. Med.*, 140, 441-451.

The Antidepressive Effects of Exercise. *Neurochemistry* (2003). Available from URL: http://sulcus.berkeley.edu/mcb/165_001/papers/manuscripts/512.html/papers/manuscripts/512.html