



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

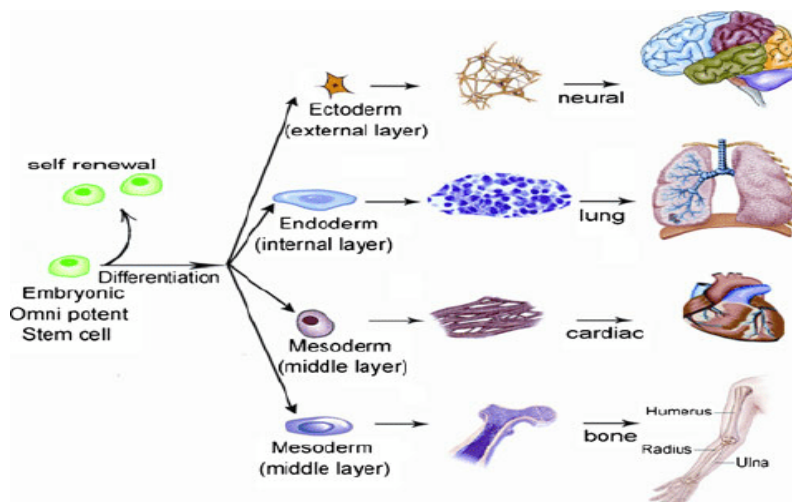
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ/ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ)**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ
ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ»**



ΓΚΛΟΡΙΑ-ΕΥΔΟΞΙΑ ΙΖΟΥΝΤΟΥΕΜΟΪ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΒΕΖΥΡΑΚΗ ΠΑΤΡΩΝΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

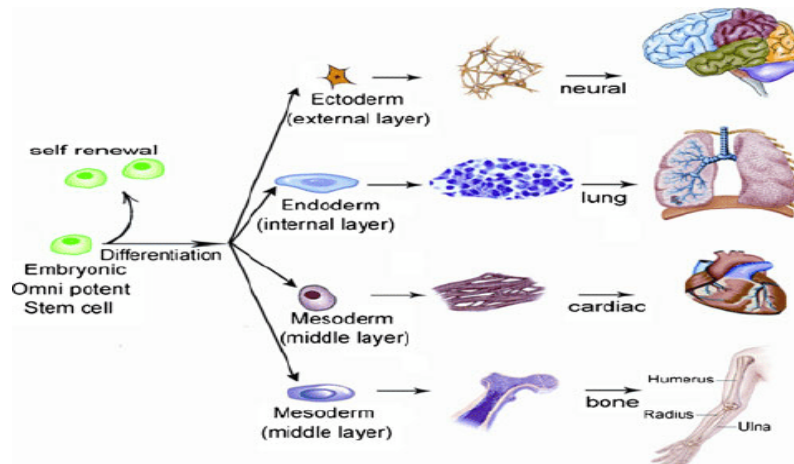
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ/ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ)**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ
ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ.»**



ΓΚΛΟΡΙΑ-ΕΥΔΟΞΙΑ ΙΖΟΥΝΤΟΥΕΜΟΪ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΒΕΖΥΡΑΚΗ ΠΑΤΡΩΝΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 22 παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Όνομα: Γκλόρια – Ευδοξία Ιζουντουεμί

Τίτλος: Ο ρόλος των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία του χρόνιου πόνου.

Ημερομηνία παρουσίασης: 22 Μαρτίου 2024

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή Αξιολόγησης:

1. Επιβλέπουσα: Πατρόνα Βεζυράκη, Καθηγήτρια Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μέλος επιτροπής: Χαράλαμπος Αγγελίδης, Καθηγητής Βιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Μέλος επιτροπής: Παναγιώτης Κούκλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αφιερώσεις

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες» με κατεύθυνση «Βλαστικά κύτταρα -Κυτταρική και Γονιδιακή θεραπεία», του τμήματος Ιατρικής του πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2020-2021.

Τις θερμές μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Βεζυράκη Πατρόνα, Καθηγήτρια Φυσιολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων που με την αμέριστη βοήθεια της, τις πολύτιμες συμβουλές της και την καθοδήγηση της έγινε εφικτή η εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής της διπλωματικής μου εργασίας: κ. Αγγελίδη Χαράλαμπο, Καθηγητή Βιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την εξαιρετη οργάνωση και συντονισμό του μεταπτυχιακού και τον κ. Κούκλη Παναγιώτη, Αναπληρωτή Καθηγητή Βιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την πολύτιμη βοήθεια του.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την αμέριστη συμπαράσταση που δείχνει καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ιωάννινα, Μάρτιος 2024

Γκλόρια - Ευδοξία Ιζουντουεμπί, MD, PHDc

Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Πρόλογος

Από την αρχαιότητα έως και σήμερα ο πόνος συντροφεύει το ανθρώπινο είδος σε όλη του την εξελικτική πορεία. Στην αρχαιότητα, πολλοί λαοί συμπεριλαμβανομένων των αρχαίων Ελλήνων, πίστευαν ότι ο πόνος έρχεται ως μια μορφή τιμωρία των θεών. Σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχουν είδη πόνου με ωφέλιμη επίδραση για τον άνθρωπο και η παρουσία του πόνου είναι συνυφασμένη με την επιβίωση του ανθρώπινου είδους.

Ο πόνος διακρίνεται σε πολλές διαφορετικές κατηγορίες μεταξύ των οποίων στον οξύ και το χρόνιο. Ενώ ο οξύς πόνος έχει αποκλειστικά προστατευτικό ρόλο για τον άνθρωπο καθώς λειτουργεί προειδοποιητικά για την ύπαρξη ενός επιβλαβούς ερεθίσματος ή κάποιας ασθένειας, ο χρόνιος πόνος δεν έχει προστατευτική δράση. Αντιθέτως, η εμφάνιση του χρόνιου πόνου δεν έχει βιολογικά οφέλη αλλά κινητοποιεί αισθήματα δυσφορίας, άγχους, θυμού και κατάθλιψης. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνθρωποι που υποφέρουν από χρόνιο πόνο εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά αυτοκτονιών και είναι πιο επιρρεπείς στις καταχρήσεις (Rikard et al., 2023). Παράλληλα, ο χρόνιος πόνος είναι υπεύθυνος για ένα μεγάλο ποσοστό σωματικής αναπηρίας, οδηγώντας σε μεγάλη οικονομική επιβάρυνση το εκάστοτε σύστημα υγείας και μείωση της συνολικής παραγωγικότητας. Ειδικότερα, υπολογίζεται ότι το 2016 ο αριθμός των πασχόντων από χρόνιο πόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής άγγιξε τα 50 εκατομμύρια, ενώ το 2021 ο αριθμός αυτός έφτασε τα 51.6 εκατομμύρια (Rikard et al., 2023).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι πάσχοντες από κάποιας μορφής χρόνιου πόνου συνιστούν το 20% του παγκόσμιου πληθυσμού, ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι το 10% του πληθυσμού κάθε χρόνο διαγιγνώσκεται με χρόνιο πόνο (Goldberg & McGee, 2011). Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός των πασχόντων από χρόνιο πόνο, κάνει επιτακτική την ανάγκη ανεύρεσης αποτελεσματικής θεραπείας, καθώς μέχρι τώρα η πλήρης διαχείρισή του δεν έχει καταστεί εφικτή. Στο πεδίο αυτό έχουν επιστρατευθεί διάφορα μέσα, όπως η φαρμακευτική αγωγή, οι χειρουργικές παρεμβάσεις, η εφαρμογή υπερήχων. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο έδαφος κερδίζει η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα, η οποία συνιστά μια από τις καινοτομίες της σύγχρονης ιατρικής με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Περιεχόμενα

Περίληψη	9
Abstract	11
Κεφάλαιο 1°	12
1.1 Ορισμός του Πόνου.....	12
1.2 Ιστορική αναδρομή για τον πόνο	14
Κεφάλαιο 2°	17
2.1 Ταξινόμηση του πόνου.....	17
2.2 Ταξινόμηση του πόνου κατά τον Woolf	19
2.3 Ψυχογενής πόνος.....	21
Κεφάλαιο 3°	22
3.1 Αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (Numerical Rating Pain Scale).....	22
3.2 Λεκτική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (Verbal Rating Pain Scale).....	23
3.3 Οπτική αναλογική/Γραφική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (Visual Analogue/Graphic Rating Pain Scale).....	23
3.4 Προσωπεία Wong-Baker.....	24
3.5 Μέθοδος αξιολόγησης του πόνου FLACC	25
3.6 Αξιολόγηση του πόνου μέσω κλάματος και της μεθόδου Comfort.....	26
3.6 Ερωτηματολόγιο McGill.....	27
Κεφάλαιο 4°	29
4.1 Υποδοχείς Σωματοαισθητικού Συστήματος	29
4.2 Αλγοϋποδοχείς	31
4.3 Το μονοπάτι αντίληψης του πόνου	33
Κεφάλαιο 5°	37
5.1 Ανοσοποιητικό Σύστημα και Πόνος	37
5.2 Φλεγμονώδη μόρια που σχετίζονται με τον πόνο	39
Κεφάλαιο 6°	42
6.1 Ενδογενής καταστολή του πόνου- Οπιοειδή.....	42
6.2 Ανοχή στα οπιοειδή και υπεραλγησία	44
Κεφάλαιο 7°	46
7.1 Ο χρόνιος πόνος	46
7.2 Μετατροπή του οξέος σε χρόνια πόνο	48
7.3 Παράγοντες κινδύνου στη μετάβαση από τον οξύ στο χρόνια πόνο	51
7.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου.....	52
Κεφάλαιο 8°	57

8.1 Τα βλαστικά κύτταρα- Ορισμός.....	57
8.2 Η ιστορία των βλαστικών κυττάρων.....	58
8.3 Ιδιότητες βλαστικών κυττάρων.....	60
Κεφάλαιο 9 ^ο – Ειδικό μέρος	64
9.1 Βλαστικά κύτταρα και χρόνιος πόνος.....	64
9.2 Μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων για την αντιμετώπιση του χρόνιου φλεγμονώδους πόνου που συνδέεται με οστεοαρθρίτιδα.....	66
9.3 Η χρήση των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ζωικά πειραματικά μοντέλα.....	68
9.4 Η χρήση των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ανθρώπινες πιλοτικές μελέτες.....	70
Συμπεράσματα	73
Βιβλιογραφία	74
Παράρτημα	87
Κατάλογος Εικόνων	87

Περίληψη

Ο πόνος αποτελεί μια σωματική και συναισθηματική εμπειρία που επάγει η επαφή με ένα επώδυνο ερέθισμα ή κάποια σωματική βλάβη. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο πόνος είναι απόρροια συναισθηματικών και ψυχολογικών παραγόντων και πυροδοτείται χωρίς εμφανή παθολογικά αίτια ή την ύπαρξη αλγογόνων ερεθισμάτων. Ο πόνος διακρίνεται σε αλγαισθητικό, όταν υπάρχει επαφή με ένα επώδυνο ερέθισμα, φλεγμονώδη, όταν παρατηρείται κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και νευροπαθητικό, ο οποίος προκαλείται από βλάβη σε δομές και νεύρα του κεντρικού και περιφερικού συστήματος. Ανάλογα με τη χρονική διάρκειά του ο πόνος μπορεί να ταξινομηθεί στον οξύ πόνο, ο οποίος πυροδοτείται από ένα επώδυνο ερέθισμα ή ασθένεια και διαρκεί λιγότερο από 30 ημέρες και στο χρόνιο, ο οποίος διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες και επιμένει ακόμη και μετά την επούλωση και αποκατάσταση του ιστού.

Ο χρόνιος πόνος μπορεί περαιτέρω να ταξινομηθεί σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, σε πόνο που σχετίζεται με τον καρκίνο και χρόνιο πόνο που επιμένει μετά από ιατρικές παρεμβάσεις. Ο χρόνιος πόνος αποτελεί μια εξουθενωτική κατάσταση για τον άνθρωπο με συναισθηματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις, που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια των κινητικών ικανοτήτων των πασχόντων. Προσβάλλει ένα πολύ μεγάλο ποσοστό του συνολικού πληθυσμού τόσο μεγαλύτερης ηλικίας όσο και νεαρών ατόμων, καθιστώντας απαραίτητη την ανεύρεση αποτελεσματικής θεραπείας του.

Τα βλαστικά κύτταρα αποτελούν αδιαφοροποίητα κύτταρα με μεγάλη ικανότητα πολλαπλασιασμού και αυτο-ανανέωσης, που έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε όλα τα είδη κυττάρων. Απαντώνται κατά κόρον σε εμβρυϊκούς ιστούς και σε μικρότερο ποσοστό και σε ενήλικους ιστούς όπως ο λιπώδης ιστός και ο μυελός των οστών. Τα βλαστικά κύτταρα έχουν εφαρμοστεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη θεραπεία ασθενειών όπως οι κακοήθειες του αίματος, η Νόσος Πάρκινσον και η πολλαπλή σκλήρυνση, καθιστώντας τα ένα πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό μέσο.

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης ήταν να διερευνηθεί και να παρουσιαστεί η δράση των βλαστικών κυττάρων στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έδειξαν ότι η χρήση των βλαστικών κυττάρων και κυρίως των μεσεγχυματικών, ανακουφίζουν τόσο από χρόνιο φλεγμονώδη όσο και νευροπαθητικό

πόνο σε ζωικά πειραματικά μοντέλα πόνου αλλά και ανθρώπινες κλινικές δοκιμές. Παράλληλα, έχουν επιδείξει και πολλά υποσχόμενη αναγεννητική δράση σε ορισμένους τύπους ιστών. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η χρήση τους δεν έχει συνδεθεί με καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Περαιτέρω μελέτες και κλινικές δοκιμές είναι σε εξέλιξη για την πλήρη αποκρυστάλλωση των ιδιοτήτων τους και την θεραπευτική τους εφαρμογή.

Abstract

Pain is a physical and emotional experience induced by direct contact with a painful stimulus or physical injury. However, there are cases where pain is the result of emotional and psychological factors and is triggered without any apparent pathological cause or the presence of any algogenic stimulus. Pain is divided into nociceptive, when there is contact with a painful stimulus, inflammatory which is accompanied by the activation of the immune system, and neuropathic, which is caused by damage to structures and nerves of the central and peripheral nervous system. Depending on its duration, pain can be classified into acute pain which is triggered by a painful stimulus or illness and lasts less than 30 days, and chronic pain which lasts more than 3 months and persists even after the healing period and tissue repair.

Chronic pain can be further classified into primary and secondary pain, cancer-related pain and chronic pain that persists after medical interventions. Chronic pain is a debilitating condition for humans with emotional and psychological effects, which can lead to loss of mobility in sufferers. It affects a very large percentage of the total population, both older and younger people, making it necessary to find an effective treatment.

Stem cells are undifferentiated cells with a high capacity for proliferation and self-renewal, capable of differentiating into all kinds of cells. They are abundant in embryonic tissues and to a lesser extent in adult tissues such as adipose tissue and bone marrow. Stem cells have been applied with encouraging results in the treatment of diseases such as blood malignancies, Parkinson's disease and multiple sclerosis, making them a promising therapeutic tool.

The aim of this review was to investigate and present the effect of stem cells in the treatment of chronic pain. The results of the review showed that the use of stem cells, especially mesenchymal cells, relieved both chronic inflammatory and neuropathic pain in animal experimental pain models and human clinical trials. At the same time, they have also shown promising regenerative activity in certain types of tissues. Remarkably, their use has not been associated with any serious adverse effects. Further studies and clinical trials are ongoing to fully crystallize their properties and their therapeutic application.

Κεφάλαιο 1^ο

1.1 Ορισμός του Πόνου



Εικόνα 1. Dr. John Bonica

Πηγή:

<https://kazantoday.com/WeeklyArticles/dr-john-bonica.html>

Το 1973 ιδρύθηκε ο Διεθνής Οργανισμός για τη Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain, *IASP*) από τον αναισθησιολόγο John Bonica (Εικόνα 1.), με σκοπό να προάγει τόσο την έρευνα και την εκπαίδευση στο πεδίο του πόνου, όσο και την ευαισθητοποίηση για την αποτελεσματικότερη διαχείρισή του. Ο ορισμός του πόνου αποτελεί μια πρόκληση και έχει υπάρξει αντικείμενο διαμάχης στην επιστημονική κοινότητα, καθώς κάθε άτομο αντιλαμβάνεται τον πόνο διαφορετικά. Το 1979 το συμβούλιο του *IASP* όρισε τον πόνο ως «Μία δυσάρεστη σωματική και αισθητική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική βλάβη σε κάποιον ιστό ή μπορεί να περιγραφεί ως τέτοια βλάβη» (Raja et al., 2020). Ο εν λόγω ορισμός έτυχε ευρείας αποδοχής από την επιστημονική κοινότητα, τις κυβερνήσεις και πληθώρα οργανισμών συμπεριλαμβανομένου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Ωστόσο, το 2020 ο ορισμός του πόνου αναπροσαρμόστηκε και πλέον δεν περιλαμβάνει τους όρους « ή μπορεί να περιγραφεί ως τέτοια βλάβη», καθώς απέκλειε ομάδες όπως βρέφη ή ηλικιωμένους που αδυνατούσαν να εκφράσουν λεκτικά τον πόνο. Επομένως, από το 2020, ο πόνος σύμφωνα με τον *IASP* ορίζεται ως «Μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με, ή μοιάζει με εκείνη που σχετίζεται με, πραγματική ή πιθανή βλάβη των ιστών» (Raja et al., 2020).

Παρά τον ορισμό του πόνου και το χαρακτηρισμό του ως δυσάρεστη συναισθηματική και αισθητηριακή εμπειρία, ο ρόλος του στις περισσότερες περιπτώσεις είναι προστατευτικός και προειδοποιητικός ενημερώνοντας το άτομο για την ύπαρξη και τον εντοπισμό κάποιας σωματικής βλάβης ή φλεγμονής και παράλληλα κινητοποιεί την αυτοπροστατευτική συμπεριφορά του ατόμου καθώς το αποτρέπει ή ελαχιστοποιεί την περαιτέρω χρήση κάποιου τραυματισμένου μέλους ή την επαφή με βλαπτικά

ερεθίσματα (Linley et al., 2010; Woolf, 2010). Κατά αυτόν τον τρόπο επάγει τη διαδικασία της επούλωσης και αποκατάστασης του τραυματισμού.

Ωστόσο, υπό συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές καταστάσεις ο πόνος που βιώνει ένα άτομο παύει να έχει πλέον προστατευτικό ρόλο, αντιθέτως το εξουθενώνει σωματικά και συναισθηματικά και έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του, καθιστώντας το ανήμπορο να φέρει εις πέρας ακόμη και τις βασικές καθημερινές του ανάγκες. Τέτοιες καταστάσεις συνήθως αναφέρονται στον *αυθόρμητο πόνο* και την *υπερευαισθησία* (Linley et al., 2010). Ο αυθόρμητος πόνος πυροδοτείται από την αυθόρμητη ενεργοποίηση της αισθητηριακής οδού αντίληψης του πόνου χωρίς την ύπαρξη κάποιου ερεθίσματος. Ο όρος «υπερευαισθησία» περιλαμβάνει την έννοια της *υπεραλγησίας* και της *αλλοδυνίας*. Υπεραλγησία είναι το φαινόμενο κατά το οποίο η επαφή με ένα επιβλαβές ερέθισμα παράγει πόνο υψηλότερης από το φυσιολογικό έντασης, ενώ κατά το φαινόμενο της αλλοδυνίας το άτομο αντιλαμβάνεται ως επώδυνα, ερεθίσματα που κανονικά δεν παράγουν πόνο (Jensen & Finnerup, 2014; Linley et al., 2010).

Κατά τον Loeser η έννοια του πόνου μπορεί να γίνει περισσότερο αντιληπτή μέσω των 4 κύριων συνιστωσών που τον χαρακτηρίζουν και περιλαμβάνουν τόσο το ανατομικό και φυσιολογικό, όσο και το ψυχολογικό υπόβαθρο του πόνου. Οι συνιστώσες αυτές αφορούν στην αλγαισθησία, την αντίληψη, την καταπόνηση και τις συμπεριφορές που οφείλονται στον πόνο (Loeser & Melzack, 1999):

- ❖ Η *αλγαισθησία* αναφέρεται στον εντοπισμό βλάβης σε κάποιον ιστό, διαδικασία που επιτελείται από εξειδικευμένα μόρια που ονομάζονται αλγοϋποδοχείς και ανιχνεύουν μεταβολές στη χημική σύσταση του εξωκυττάριου περιβάλλοντος.
- ❖ Η *αντίληψη* του πόνου περιλαμβάνει τη διαδικασία μέσω της οποίας τα επώδυνα ερεθίσματα μετατρέπονται στο αίσθημα του πόνου, με τη συμμετοχή πληθώρας δομών του νευρικού συστήματος, πρωταγωνιστής του οποίου είναι ο εγκέφαλος.
- ❖ Η *καταπόνηση* συνιστά μια αρνητική απάντηση στον πόνο και τα αισθήματα φόβου, άγχους και απώλειας ελέγχου που αυτός επιφέρει.
- ❖ Οι *συμπεριφορές που οφείλονται στον πόνο*, αφορούν καθημερινές δραστηριότητες που κάνει ή αποφεύγει να κάνει το άτομο, λόγω της ύπαρξης του πόνου και της καταπόνησης που αυτός επιφέρει.

1.2 Ιστορική αναδρομή για τον πόνο

Η έννοια του πόνου είναι συνυφασμένη με την ύπαρξη της ανθρώπινης ζωής, καθώς αναφορές στον πόνο έχουν εντοπιστεί από αρχαιοτάτων χρόνων σε όλους τους λαούς της αρχαιότητας και ανά τους αιώνες έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να ερμηνευθεί η έννοια του.

Η έννοια του πόνου στην ανατολή

Στην αρχαία ιατρική της ανατολής, ο πόνος περιγράφεται ως η απόρροια της ανισορροπίας ανάμεσα στο «yin» και το «yang», όπως αναφέρεται σε ένα αρχαίο βιβλίο ιατρικής με τίτλο *Huang Di Nei Jing*, το οποίο χρονολογείται περισσότερο από 3000 χρόνια πριν (J. Chen, 2011). Στο εν λόγω βιβλίο που μεταφράστηκε στα αγγλικά το 1966 από το Veith και θεωρήθηκε η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά στην έννοια της αλγαισθησίας και της φλεγμονής, όταν επικρατούσε το yin, το αποτέλεσμα ήταν το han (κρύο), το οποίο προκαλούσε βλάβη στο xing (είδος ουσίας), το οποίο σήμερα γνωρίζουμε ότι αναφέρεται στον τραυματισμό κάποιου ιστού που προκαλεί οίδημα (J. Chen, 2011). Εν αντιθέσει, επικράτηση του yang, οδηγούσε στο re (υπερθερμία ή ζέστη), και ακολούθως στο qi που είχε ως αποτέλεσμα τον πόνο (J. Chen, 2011). Σύμφωνα με την παραπάνω θεωρία, οι απόπειρες ανακούφισης από τον πόνο εστιάζονταν στην αποκατάσταση της ισορροπίας ανάμεσα στο yin και το yang, αξιοποιώντας φαρμακολογικά και μη μέσα όπως είναι ο βελονισμός.

Η έννοια του πόνου στην αρχαία Ελλάδα

Στο Δυτικό κόσμο, η περιγραφή του πόνου έκανε για πρώτη φορά την εμφάνισή της στην *Ηλιάδα* και την *Οδύσσεια* του Ομήρου το 10^ο ή 9^ο αιώνα π.Χ και αναφέρονταν σε δραστηριότητες που εμπειρείχαν μεγάλη σωματική καταπόνηση, ενώ ο όρος “άλγος”, συνιστά τον έντονο πόνο που εκτείνεται σε όλο το σώμα (Παπαδόπουλος Γ, 2011). Η έννοια του πόνου που συνδέεται με σωματική βλάβη ανάγεται στην εποχή του Ιπποκράτη τον 5^ο αιώνα π.Χ, στην πλειοψηφία των έργων του οποίου ανευρίσκονται αναφορές του πόνου κατά την περιγραφή διαφόρων παθολογικών καταστάσεων (J. Chen, 2011; Παπαβασιλείου & Ρόζος, 1979). Άλλη αναφορά στον πόνο από τους αρχαίους Έλληνες αφορά το Χείρωνας ο οποίος υπήρξε Κένταυρος ο οποίος σύμφωνα με το μύθο κατά την Τιτανομαχία, δέχθηκε βέλος από τον Ηρακλή και ένωσε αβάσταχτο πόνο (Παπαδόπουλος Γ, 2011). Σύμφωνα με τους αρχαίους Έλληνες οι

οποίοι είχαν την τάση να θεοποιούν οτιδήποτε τους φάνταζε δυσνόητο, ο Πόνος υπήρξε γιος της Έριδας, η οποία υπήρξε κόρη της Νύχτας (Παπαδόπουλος Γ, 2011). Σύμφωνα με το μύθο, ο Πόνος δόθηκε στους ανθρώπους από τον Προμηθέα, ως τιμωρία για την κλοπή της φωτιάς (Παπαδόπουλος Γ, 2011).

Η θεραπευτική προσέγγιση του πόνου από τους αρχαίους Έλληνες περιλάμβανε την εφαρμογή βοτάνων, ελαίων και αλοιφών στο σημείο που εντοπίζονταν ο πόνος, με παράλληλη διαμόρφωση του κατάλληλου κλίματος που ευνοούσε την ψυχική χαλάρωση (Παπαβασιλείου & Ρόζος, 1979). Οι Έλληνες ήταν πολύ καλοί γνώστες φυτών με αναλγητικές ιδιότητες όπως η παπαρούνα του ύπνου από την οποία παράγεται το όπιο, πρώτη αναφορά του οποίου συναντάμε στη Μινωική περίοδο. Άλλα φυτά που χρησιμοποιούνταν για την ανακούφιση από τον πόνο ήταν ο κρόκος της Κολχίδας, το αφένημα που παρασκευάζεται από το φλοιό της ιτέας και πολλά ακόμη (Παπαβασιλείου & Ρόζος, 1979). Ο Ασκληπιός, γιος του θεού Απόλλωνα, υπήρξε μεγάλος θεραπευτής νοσημάτων της αρχαιότητας, τέχνη που είχε διδαχθεί από τον Χείρωνα (Παπαβασιλείου & Ρόζος, 1979).

Ο πόνος κατά την αναγέννηση

Παρόλο που ο Αλκμαίων και ο Ηρόφιλος, γιατροί της αρχαιότητας, υποστήριζαν ότι η έδρα των αισθήσεων και του πόνου είναι ο εγκέφαλος, η θεωρία αυτή δεν είχε ληφθεί σοβαρά υπόψιν μέχρι και την αναγέννηση. Έως τότε η επικρατέστερη θεωρία από τον Αριστοτέλη ήταν ότι η καρδιά συνιστά το κέντρο των αισθήσεων (J. Chen, 2011). Η συμμετοχή του εγκεφάλου στο μονοπάτι της αλγαισθησίας υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά το 1644 από το Rene Descartes σε ένα σκίτσο του οποίου αποτυπώθηκε η μετάδοση του αλγαινού ερεθίσματος μέσω περιφερικών νεύρων και το νωτιαίο μυελό προς τον εγκέφαλο (J. Chen, 2011). Ο Descartes ήταν ο πρώτος που διέκρινε το μονοπάτι μετάδοσης του αλγαινού ερεθίσματος (αλγαισθησία) από την αντίληψη του πόνου από τον εγκέφαλο. Πρωτοποριακή ήταν ωστόσο η περιγραφή του για τα νεύρα ως αγωγούς που μεταφέρουν αισθητικά και κινητικά ερεθίσματα. Ο Descartes έκανε λόγο και για την ψυχή ως οντότητα που εδράζεται στον εγκέφαλο και είναι συνυφασμένη με την έννοια του πόνου. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1664, ο Thomas Willis υποστήριξε τη συμμετοχή του εγκεφάλου στην αντίληψη του πόνου, θεωρία που σταδιακά άρχισε να αποκτά όλο και περισσότερους οπαδούς από τον επιστημονικό χώρο έως και το 1800 όπου ο Charles Bell με τη θεωρία της ειδικότητας έκανε για



Εικόνα 2. Το σκίτσο του Rene Descartes για την αντίληψη του πόνου.

Πηγή:

https://www.researchgate.net/figure/FIGURE-C1-Descartes-figurine-illustrating-how-heat-pain-signals-are-mediated-to-the_fig9_10896340

πρώτη φορά αναφορά στους αλγοϋποδοχείς ως ειδικά αισθητικά όργανα που ανιχνεύουν επώδυνα ερεθίσματα και αυξάνουν τη δραστηριότητα τους, διαθέτοντας παράλληλα εξειδίκευση για το είδος κάθε ερεθίσματος (J. Chen, 2011).

Σύγχρονες θεωρίες για τον πόνο

Στη σύγχρονη εποχή, η περισσότερο γνωστή θεωρία για τον πόνο είναι η *θεωρία ελέγχου πύλης* η οποία προτάθηκε από τους Meltzack και Wall το 1964 (Uma & Clement, 2020). Σύμφωνα με αυτή, το αλγεινό ερέθισμα μεταβιβάζεται προς τον εγκέφαλο προσπερνώντας 3 κύριους σταθμούς. Ο πρώτος σταθμός περιλαμβάνει τους περιφερικούς αισθητικούς νευρώνες (πρωτοταγής νευρώνες) οι οποίοι ανιχνεύουν τα επώδυνα ερεθίσματα και μεταφέρουν την πληροφορία στο οπίσθιο κέρασ του

νωτιαίου μυελού (δευτεροταγής νευρώνες). Στο δεύτερο επίπεδο, η πληροφορία μεταβιβάζεται από το οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού προς το θάλαμο (τριτοταγής νευρώνες) από το νωτιαιοθλαμικό δεμάτιο. Στο τελευταίο στάδιο, το ερέθισμα από το θάλαμο μεταβιβάζεται προς το ανώτερο κέντρο επεξεργασίας της πληροφορίας, το σωματοαισθητικό φλοιό. Η θεωρία ελέγχου πύλης θεωρεί καθένα από τα 3 στάδια ως μία πύλη μέσω της οποίας διαβιβάζονται πληροφορίες και μπορεί να δεχθεί μηνύματα που εμποδίζουν ή ενισχύουν τη μετάδοση του σήματος προς το επόμενο επίπεδο. Παράγοντες που μπορούν να τροποποιήσουν το άνοιγμα/κλείσιμο της πύλης είναι η δραστηριότητα των αλγοϋποδοχέων και άλλων περιφερικών ινών και ο εγκέφαλος. Δραστηριότητες που ελέγχουν το κλείσιμο της πύλης είναι η άσκηση, ο διαλογισμός, η σωματική μάλαξη, η χαλάρωση και οι αναλγητικές ουσίες ενώ η πύλη ανοίγει ύστερα από σωματικούς τραυματισμούς, άγχος, κατάθλιψη και άλλες συναισθηματικές διαταραχές (Uma & Clement, 2020).

Κεφάλαιο 2^ο

2.1 Ταξινόμηση του πόνου

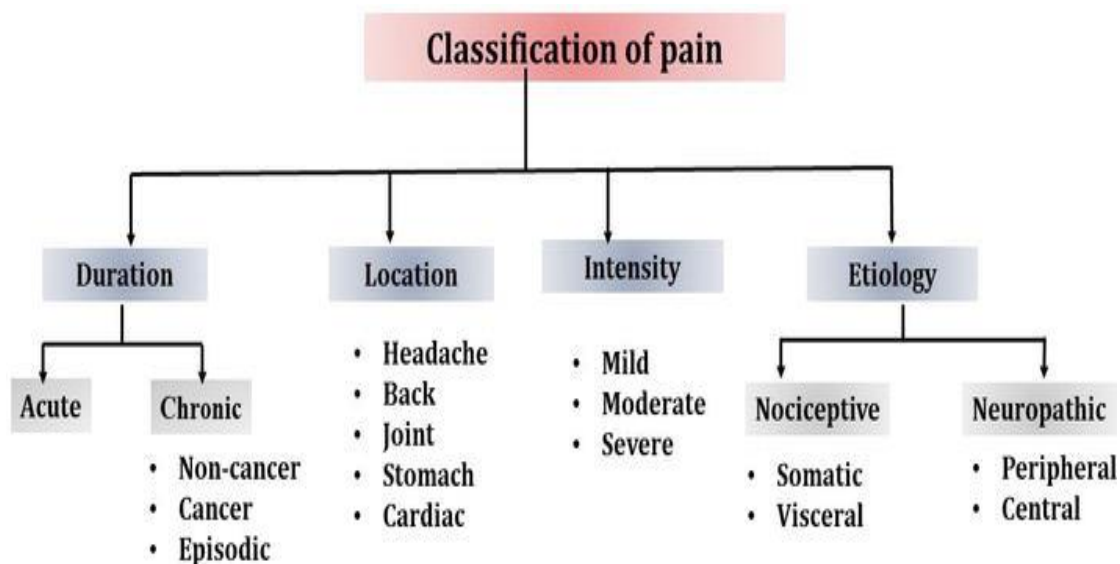
Η κατηγοριοποίηση του πόνου (Εικόνα 3.) αποτελεί μια περίπλοκη διαδικασία καθώς υπάρχουν αρκετά σημεία αναφοράς βάσει των οποίων ο πόνος μπορεί να λάβει ποικίλους χαρακτηρισμούς. Ειδικότερα, ο πόνος μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με το σημείο στο οποίο εντοπίζεται, τη διάρκειά του, τη συχνότητα με την οποία εμφανίζεται και την έντασή του (Cole, 2002). Ένας ακόμη τρόπος κατηγοριοποίησης του πόνου είναι με βάση το αίτιο το οποίο τον προκαλεί (Cole, 2002).

Ως προς το *σημείο εντοπισμού* του ο πόνος μπορεί να περιγραφεί με δυο τρόπους: το ανατομικό σύστημα ταξινόμησης αναγνωρίζει συγκεκριμένα σημεία του σώματος στα οποία εντοπίζεται ο πόνος, όπως είναι το κεφάλι ή η μέση, ενώ η ταξινόμηση βάσει σωματικού συστήματος εντοπίζει και χαρακτηρίζει τον πόνο βάσει συστήματος που επηρεάζει όπως είναι το μυοσκελετικό ή αγγειακό (Cole, 2002; Turk & Okifuji, 2010). Αυτός ο τρόπος ταξινόμησης του πόνου εστιάζει αποκλειστικά στο σημείο εντοπισμού του πόνου και αδυνατεί να περιγράψει το αίτιο που τον προκαλεί.

Δεδομένης της *διάρκειας* του πόνου, αυτός μπορεί να χαρακτηριστεί ως οξύς ή χρόνιος. Όταν ο πόνος διαρκεί για διάστημα μικρότερο των 30 ημερών τότε χαρακτηρίζεται ως οξύς και ο ρόλος του είναι προστατευτικός (πχ. πόνος έπειτα από επέμβαση). Ο οξύς πόνος υποχωρεί μετά την απομάκρυνση του επιβλαβούς ερεθίσματος ή την αποκατάσταση της βλάβης/ασθένειας που τον προκάλεσε. Αντιθέτως, όταν η διάρκεια του πόνου ξεπερνά τους 6 μήνες ή επιμένει και μετά την αποκατάσταση της ιστικής βλάβης, χαρακτηρίζεται ως χρόνιος και στις περισσότερες περιπτώσεις υποβαθμίζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ατόμου, ενώ η δράση του θεωρείται από λίγο έως καθόλου προστατευτική (Cole, 2002). Επιπλέον, ο χρόνιος πόνος μπορεί να αφορά πόνο σχετιζόμενο ή μη με τον καρκίνο. Λεπτομερέστερη αναφορά στο χρόνιο πόνο θα γίνει σε επόμενο κεφάλαιο. Αναφορικά με τη διάρκεια, έχουν εντοπιστεί και επιμέρους κατηγορίες πόνου όπως ο υποξύς πόνος με διάρκεια άνω των 30 ημερών έως και 7 μήνες, όπως και ο επαναλαμβανόμενος οξύς πόνος ο οποίος περιλαμβάνει επεισόδια πόνου τα οποία τείνουν να επανεμφανίζονται για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα (Cole, 2002).

Η ένταση του πόνου αποτελεί τον πιο περίπλοκο τρόπο κατηγοριοποίησης λόγω της υποκειμενικότητας που εμπεριέχει. Συνήθως η ένταση περιγράφεται με τους όρους ήπια, μέτρια και σοβαρή. Ωστόσο, η επαφή με το ίδιο επώδυνο ερέθισμα ή η ύπαρξη της ίδιας ασθένειας και ο πόνος που επιφέρει, μπορεί να περιγραφεί με πολύ διαφορετικό τρόπο από διαφορετικά άτομα, γεγονός που καθιστά ανέφικτη και ανακριβή την ορθή ταξινόμηση του πόνου βάσει της έντασης.

Το σημείο στο οποίο εντοπίζεται ο πόνος μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την αιτιολογία του. Βάσει αυτού, ο πόνος ταξινομείται στο σωματικό, το σπλαχνικό και το νευροπαθητικό (Cole, 2002). Ο σωματικός πόνος αφορά πόνο σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος, μπορεί να είναι οξύς ή χρόνιος και να προέρχεται από επιφανειακούς ή εν τω βάθει ιστούς (J. (Steven) Chen & Sehdev, 2019). Ο σπλαχνικός πόνος προέρχεται κυρίως από τα σπλάχνα και βαθύτερες δομές του σώματος που εντοπίζονται κυρίως στο σημείο της κοιλιακής χώρας, ενώ ο νευροπαθητικός προκαλείται από βλάβες σε νευρικούς ιστούς (J. (Steven) Chen & Sehdev, 2019).



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση της ταξινόμησης του πόνου.

Πηγή: <https://www.intechopen.com/chapters/76480>

2.2 Ταξινόμηση του πόνου κατά τον Woolf

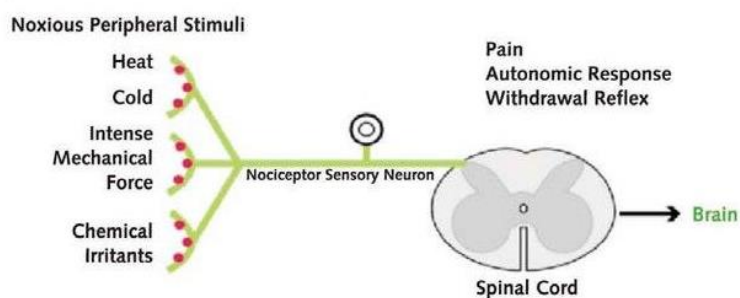
Σημαντική έρευνα στο πεδίο του πόνου έχει διεξαχθεί από το νευροβιολόγο Clifford Woolf, ο οποίος έχει διακρίνει 3 κύριους τύπους πόνου, τον αλγαισθητικό, το φλεγμονώδη και το νευροπαθητικό (Woolf, 2010) (Εικόνα 4.).

Ο *αλγαισθητικός πόνος* έχει υψηλή ουδό και πυροδοτείται από την άμεση επαφή με ένα επώδυνο χημικό, θερμικό ή μηχανικό ερέθισμα, όπως όταν αγγίζουμε μια πολύ ζεστή ή κρύα επιφάνεια ή ερχόμαστε σε επαφή με ένα αιχμηρό αντικείμενο (Armstrong & Herr, 2019; Woolf, 2010). Αυτός ο τύπος πόνου ενεργοποιεί το αντανακλαστικό της άμεσης απόσυρσης από την πηγή του επιβλαβούς ερεθίσματος και κινητοποιεί το αίσθημα φόβου και αγωνίας με σκοπό την αποφυγή του κινδύνου. Τα στοιχεία αυτά προσδίδουν προστατευτική δράση σε αυτό το είδους πόνου.

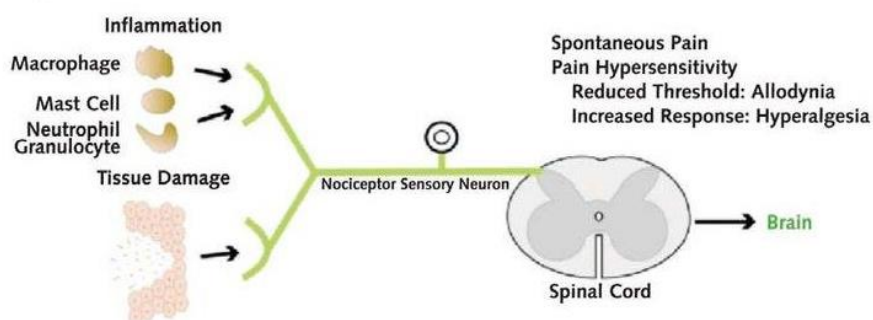
Ένας ακόμη τύπος πόνου με προστατευτικό χαρακτήρα είναι ο *φλεγμονώδης*. Ο φλεγμονώδης πόνος επάγεται από την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που ακολουθεί τον τραυματισμό ή τη μόλυνση κάποιου ιστού (Woolf, 2010). Ο φλεγμονώδης πόνος είναι πιθανό να συνοδεύεται από υπεραλγησία και αλλοδυνία, στοχεύοντας στην προστασία του πάσχοντος μέλους με σκοπό την προαγωγή της επούλωσης/επιδιόρθωσης της βλάβης. Επομένως, ο ρόλος του φλεγμονώδους πόνου μπορεί να θεωρηθεί προστατευτικός, ωστόσο, η παρατεταμένη φλεγμονή μπορεί να συνεπάγεται δυσμενείς συνέπειες για το άτομο, για αυτό και θα πρέπει να γίνεται η κατάλληλη διαχείριση από τον εκάστοτε κλινικό.

Ο *νευροπαθητικός πόνος* όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, αφορά βλάβη ή νόσο του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος. Ο όρος «βλάβη» χρησιμοποιείται για να περιγράψει το νευροπαθητικό πόνο που απορρέει από κάποιο τραυματισμό ή εντοπισμένη ανωμαλία, ενώ ο όρος «νόσος» αναφέρεται στις περιπτώσεις όπου η αιτιολογία του νευροπαθητικού είναι γνωστή και σχετίζεται με ασθένεια όπως αγγειακό εγκεφαλικό ή σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, νευροπαθητικός πόνος μπορεί να εμφανιστεί και σε περιπτώσεις που δεν προϋπάρχει τραυματισμός ή φλεγμονή και ονομάζεται *δυσλειτουργικός πόνος* (πχ. ινομυαλγία, ημικρανία).

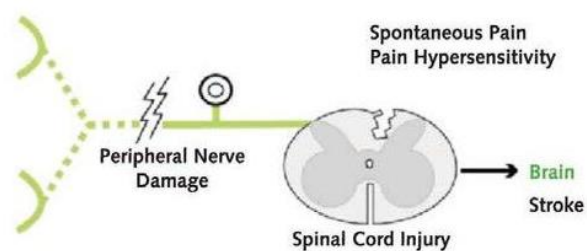
A. Nociceptive Pain



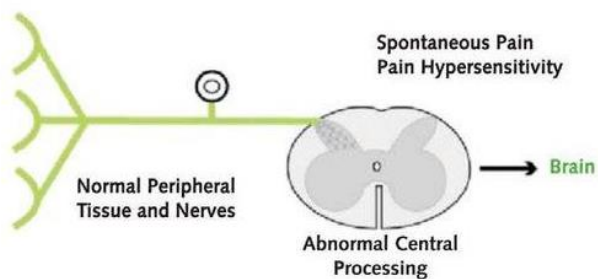
B. Inflammatory Pain



C. Neuropathic Pain



D. Functional Pain



Εικόνα 4. Σύμφωνα με το Woolf οι κύριες κατηγορίες του πόνου είναι ο αλγαισθητικός, ο φλεγμονώδης και ο νευροπαθητικός, υποκατηγορία του οποίου είναι ο δυσλειτουργικός πόνος.

Πηγή: Woolf 2004, *Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management*

2.3 Ψυχογενής πόνος

Ο ψυχογενής πόνος είναι μια διαταραχή που εμφανίζεται σε άτομα ψυχικά και συναισθηματικά ασταθή. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής αναφέρει πόνο που δε συνάδει με την κλινική εικόνα, η οποία συνήθως δεν παρουσιάζει κάποιου είδους βλάβη. Η ύπαρξη ή όχι του ψυχογενούς πόνου αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα στην επιστημονική κοινότητα· το κατά πόσο οι ψυχικές και συναισθηματικές διαταραχές επάγουν πόνο και το αντίθετο, έχει απασχολήσει πολλούς επιστήμονες ορμώμενοι από ασθενείς οι οποίοι επιμένουν για την ύπαρξη πόνου που δεν επιβεβαιώνεται από την ύπαρξη κάποιας παθολογίας ή για πόνο που δε δικαιολογείται από το μέγεθος της βλάβης που εντοπίζεται (Covington, 2000). Αυτές οι παρατηρήσεις σε συνδυασμό με τον ορισμό του πόνου κατά τον IASP όπου περιγράφεται ως μια «συναισθηματική εμπειρία που προκύπτει από πραγματική ή δυνητική βλάβη», αποτελούν ενδείξεις ότι η ψυχική και συναισθηματική κατάσταση του ατόμου αποτελούν παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο αντίληψης του πόνου (Covington, 2000). Ωστόσο, δεδομένου ότι όλες οι εμπειρίες συμπεριλαμβανομένου του πόνου είναι προσωπικές και υποκειμενικές, υπάρχει διχογνωμία κατά πόσο ο ψυχογενής πόνος αποτελεί μια ξεχωριστή κατηγορία ή είναι μια έννοια που συνοδεύει πάντα το βίωμα του πόνου.

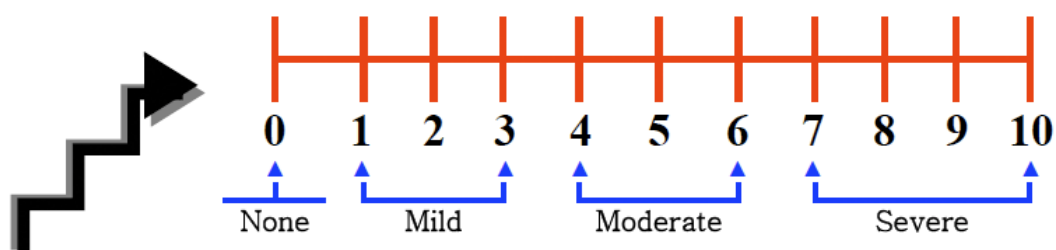
Οι κύριες εκδηλώσεις πόνου που είναι πιθανόν να αναχθούν στην κατηγορία του ψυχογενούς πόνου περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, κοιλιακό άλγος και μυοσκελετικούς πόνους, όπου ποικίλοι ψυχολογικοί παράγοντες επηρεάζουν την ουσία του πόνου ή ενισχύουν τα σήματα προς τον εγκέφαλο. Ο κλινικός είναι υποχρεωμένος να διενεργήσει όλες τις απαραίτητες εξετάσεις ώστε να έχει πλήρως αποκλειστεί η ύπαρξη οποιουδήποτε παθολογικού ζητήματος προτού προβεί στη διάγνωση του ψυχογενούς πόνου. Για την αντιμετώπιση του ψυχογενούς πόνου είναι σημαντικό το άτομο να υιοθετήσει ένα νέο τρόπο ζωής και στάση απέναντι στο σύνδρομο (Danilov et al., 2018). Στις μεθόδους διαχείρισης του ψυχογενούς πόνου συγκαταλέγονται η ύπνωση, η ψυχοθεραπεία και η εκμάθηση τρόπων διαχείρισης του στρες, η χορήγηση αντικαταθλιπτικής αγωγής και μικρές δόσεις αναλγητικών.

Κεφάλαιο 3^ο

Η αξιολόγηση του πόνου είναι ζωτικής σημασίας για τη διαμόρφωση της κατάλληλης ιατρικής παρέμβασης, ωστόσο αποτελεί μία διαδικασία με έντονο το υποκειμενικό στοιχείο, καθώς κάθε άτομο βιώνει διαφορετικά το αίσθημα του πόνου. Η συναισθηματική κατάσταση, η προσωπικότητα αλλά και τα προσωπικά βιώματα του καθενός είναι παράγοντες που διαμορφώνουν τον τρόπο με τον οποίο περιγράφει τον πόνο. Για την αποτελεσματικότερη και όσο γίνεται πιο αντικειμενική απόδοση του πόνου, έχουν διαμορφωθεί ποικίλες κλίμακες αξιολόγησης, οι σημαντικότερες από τις οποίες περιγράφονται παρακάτω και διαφοροποιούνται ανάλογα με το αν αναφέρονται σε ενήλικες ή παιδιά/νεογνά.

3.1 Αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (Numerical Rating Pain Scale)

Η αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (Εικόνα 5.) βασίζεται στην περιγραφή της έντασης του πόνου με βάση τους αριθμούς και είναι κατάλληλη για ασθενείς άνω των 9 ετών. Ειδικότερα, ο ασθενής καλείται να επιλέξει μεταξύ των αριθμών 0-10, 1-20 ή 0-100 σε ποιο αριθμό αντιστοιχεί η ένταση του πόνου που αισθάνεται, όπου το 0 αντιστοιχεί στην απουσία πόνου, ενώ το 10, 20 ή 100 στην υψηλότερη ένταση πόνου (Haefeli & Elfering, 2006). Βασικός περιορισμός της αριθμητικής κλίμακας είναι το γεγονός ότι η περιγραφή του πόνου στηρίζεται σε έναν και μόνο αριθμό, γεγονός που δεν παρέχει πολλές πληροφορίες για την κατάσταση του ασθενούς, ωστόσο είναι μια εύχρηστη κλίμακα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και στην τηλεϊατρική (Haefeli & Elfering, 2006).

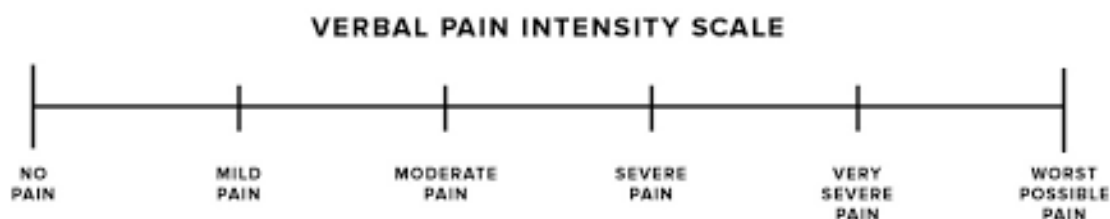


Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση της αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης του πόνου.

Πηγή: <https://www.verywellhealth.com/pain-scales-assessment-tools-4020329>

3.2 Λεκτική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (Verbal Rating Pain Scale)

Κατά τη λεκτική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (Εικόνα 6.) ο ασθενής καλείται να επιλέξει από μια λίστα επιθέτων, αυτό που ανταποκρίνεται καλύτερα στην ένταση του πόνου που βιώνει (Haefeli & Elfering, 2006). Παράλληλα ορίζονται και δυο τελικά σημεία, όπου το πρώτο αντιπροσωπεύει την απουσία πόνου και το δεύτερο τον εξαιρετικά έντονο πόνο, μεταξύ των οποίων τοποθετούνται ποικίλα επίθετα που περιγράφουν διαφορετικά επίπεδα έντασης πόνου. Η μέθοδος θεωρείται αρκετά εύχρηστη από τους κλινικούς και τους ασθενείς, ωστόσο είναι αρκετά χρονοβόρα καθώς οι ασθενείς υποχρεούνται να διαβάσουν ολόκληρο τον κατάλογο με τα επίθετα και να αποφασίσουν ποιο αντιπροσωπεύει την κατάστασή τους. Επιπλέον, μπορεί να δυσκολεύονται να επιλέξουν ποιο επίθετο περιγράφει καλύτερα το επίπεδο πόνου τους, γεγονός που σε συνδυασμό με τη διαφορετική ερμηνεία που μπορεί να δίνει κάθε ασθενής στην ένταση πόνου που αντιπροσωπεύει κάθε επίθετο, συνιστούν περιορισμούς της μεθόδου (Haefeli & Elfering, 2006).



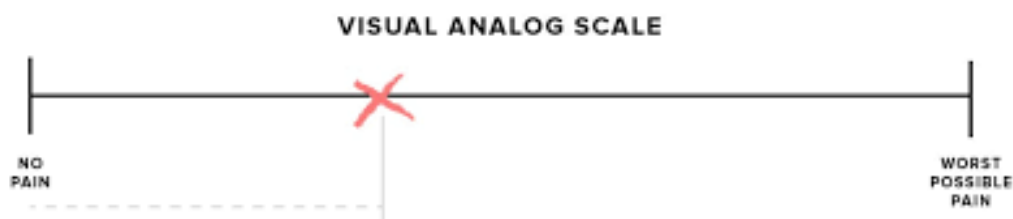
Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση της λεκτικής κλίμακας αξιολόγησης του πόνου.

Πηγή: <https://www.healthline.com/health/pain-scale#types>

3.3 Οπτική αναλογική/Γραφική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (Visual Analogue/Graphic Rating Pain Scale)

Σύμφωνα με την αρχή της οπτικής αναλογικής κλίμακας (Εικόνα 7.) η οποία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1921 από τους Hayes και Patterson, στον ασθενή δίδεται ένα χαρτί με μία ευθεία γραμμή 10 εκατοστών, τα άκρα της οποίας αντιπροσωπεύουν τα ακραία σημεία, δηλαδή την έλλειψη πόνου και τον ανυπόφορο πόνο (Delgado et al., 2018). Ο ασθενής θα πρέπει ορίσει ένα σημείο ανάμεσα σε αυτά τα άκρα το οποίο αντιπροσωπεύει την ένταση του πόνου που αισθάνεται. Ο κλινικός

στη συνέχεια μετράει και αξιολογεί την απόσταση του σημείου που τοποθέτησε ο ασθενής από τα δυο άκρα, ώστε να εξάγει συμπέρασμα για την ένταση του πόνου (Haefeli & Elfering, 2006). Η κλίμακα αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τη λεκτική ή αριθμητική κλίμακα και τότε προκύπτει η γραφική κλίμακα αξιολόγησης. Η συγκεκριμένη κλίμακα παρόλο που θεωρείται αποτελεσματική στην αποτύπωση της έντασης του πόνου, έχει θεωρηθεί δύσχρηστη από πολλούς ασθενείς καθώς είναι δύσκολο να γίνει κατανοητός ο τρόπος λειτουργίας της από ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας ή χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου.

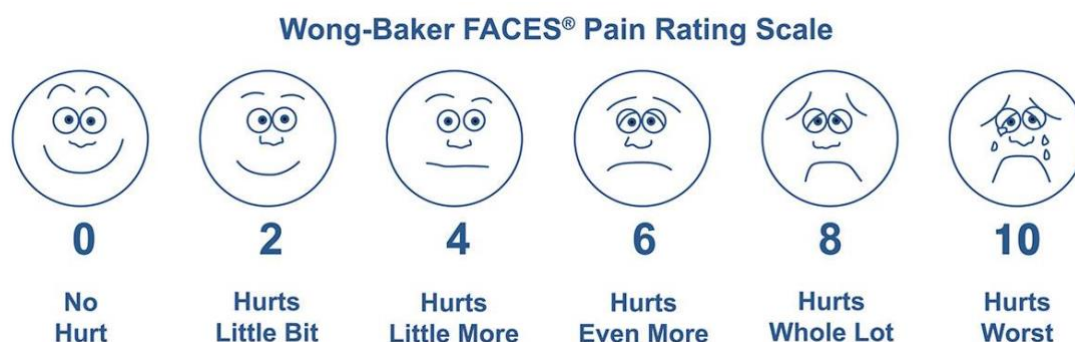


Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση της οπτικής αναλογικής κλίμακας αξιολόγησης του πόνου.

Πηγή: <https://www.healthline.com/health/pain-scale>

3.4 Προσωπεία Wong-Baker

Η κλίμακα αξιολόγησης του πόνου με τη χρήση των προσωπειών Wong-Baker (Εικόνα 8.) δημιουργήθηκε αρχικά με σκοπό την αξιολόγηση του πόνου σε παιδιά άνω των 3 ετών. Αποτελείται από μια σειρά σκίτσων που παρουσιάζουν διαφορετικά προσωπεία που αναπαριστούν εκφράσεις προσώπου και αντιπροσωπεύουν διαφορετικές συναισθηματικές καταστάσεις (Garra et al., 2013). Κάτω από κάθε προσωπείο υπάρχει ένας αριθμός που αποτυπώνει την ένταση του πόνου που εκπροσωπεί το κάθε προσωπείο. Ο ασθενής καλείται να επιλέξει ποιο προσωπείο αποτυπώνει καλύτερα την τρέχουσα κατάστασή του. Η κλίμακα αποτελείται από 6 προσωπεία όπου το πρώτο αντιπροσωπεύει την απουσία πόνου αποτυπώνοντας ένα χαμογελαστό προσωπείο, ενώ το έκτο που αποτελεί τον υψηλότερο έντασης πόνο αναπαριστά ένα προσωπείο αναστατωμένο με δάκρυα. Στα θετικά αυτής της μεθόδου υπολογίζεται η εξαιρετική ευκολία στη χρήση του, καθώς μπορεί να εφαρμοστεί σε κάθε ηλικία, χωρίς να απαιτεί ικανότητα ομιλίας, διαβάσματος ή κριτικής σκέψης, καθιστώντας την εφαρμόσιμη ακόμη και σε άτομα με αναπτυξιακές διαταραχές ή αναπηρίες.



Εικόνα 8. Σχηματική αναπαράσταση των προσωπείων Wong-Baker για την αξιολόγηση του πόνου.

Πηγή: <https://wongbakerfaces.org/>

3.5 Μέθοδος αξιολόγησης του πόνου FLACC

Η μέθοδος FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) αποτελεί μία μέθοδο εκτίμησης του πόνου που στηρίζεται στην παρατήρηση της συμπεριφοράς του πάσχοντα από τον κλινικό. Η αξιοποίησή της γίνεται κατά κύριο λόγο από τους παιδίατρους για την ανίχνευση του πόνου σε πολύ μικρά παιδιά και νεογνά, που στερούνται των κατάλληλων λεκτικών και γνωστικών λειτουργιών ώστε να περιγράψουν αυτό που νιώθουν (Merkel et al., 1997). Η μέθοδος FLACC αξιολογεί με σκορ από 0-2 πέντε διαφορετικές κατηγορίες συμπεριφοράς, καταλήγοντας σε ένα τελικό σκορ με εύρος 0-10 όπως γίνεται και στις κλίμακες που περιγράφηκαν νωρίτερα (Merkel et al., 1997). Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 9, κατά τη συγκεκριμένη μέθοδο αξιολογείται η έκφραση του προσώπου (π.χ χαλαρό χωρίς ιδιαίτερες εκφράσεις, συνοφρύωμα, τρεμάμενο πιγούνι) και οι κινήσεις των ποδιών (π.χ χαλαρά, με ένταση, κλωτσιές). Επίσης, ο κλινικός παρατηρεί το βαθμό δραστηριότητας του σώματος, όπως εάν είναι χαλαρό και κινείται εύκολα ή εκδηλώνονται τινάγματα, ακαμψία, τοξωτή στάση ή στριφογυρνάει. Η ύπαρξη κλάματος σε συνδυασμό με την έντασή του είναι ακόμη ένα στοιχείο που παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τον κλινικό, όπως και το εάν το παιδί μπορεί εύκολα να παρηγορηθεί/καθησυχαστεί. Αφού αξιολογηθούν και βαθμολογηθούν οι παραπάνω παράμετροι, προκύπτει ένα συνολικό σκορ που κατατάσσει την κατάσταση του ασθενούς σε μία από τις εξής κατηγορίες:

- ❖ Χαλαρός και άνετος (σκορ 0)
- ❖ Ήπια δυσφορία (σκορ 1-3)
- ❖ Μεσαίας έντασης πόνος (σκορ 4-6)
- ❖ Σοβαρός πόνος (σκορ 7-10).

Category	Scoring		
	0	1	2
Face	No expression or smile.	Occasional grimace/frown, withdrawn or disinterested.	Frequent/constant quivering chin, clenched jaw.
Leg	Normal position or relaxed	Uneasy, restless, tense	Kicking or legs drawn up
Activity	Lying quietly, normal position, moves easily	Squirming, shifting back and forth, tense	Arched, rigid or jerking
Cry	No cry	Moans or whimpers, occasional complaint	Crying steadily, screams or sobs, frequent complaints
Consolability	Content and relaxed	Reassured by occasional touching, hugging or being talked to, distractible	Difficult to console or comfort

Εικόνα 9. Παράμετροι αξιολόγησης του πόνου της μεθόδου FLACC

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Face-Leg-Activity-Cry-Consolability-FLACC-scale_tbl1_349088486

3.6 Αξιολόγηση του πόνου μέσω κλάματος και της μεθόδου Comfort

Σε νεογνά κάτω των 6 μηνών, η αξιολόγηση του κλάματος μπορεί να παράσχει σημαντικές πληροφορίες για την κλινική εικόνα του βρέφους (Krechel & Bildner, 1995). Η συχνότητα, η ένταση και η ευκολία με την οποία ηρεμεί ένα βρέφος από το κλάμα, είναι στοιχεία υψίστης σημασίας για την ανίχνευση πιθανής παθολογίας. Με βάση αυτή την κλίμακα, δίδεται μια βαθμολογία από το 0 έως το 2, όπου το 2 αντιπροσωπεύει το κλάμα υψηλής έντασης που δε μπορεί εύκολα να παρηγορηθεί (Krechel & Bildner, 1995). Για την αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου είναι απαραίτητο να αξιολογηθούν παράλληλα οι μεταβολές στην οξυγόνωση και τα ζωτικά σημεία, οι εκφράσεις του προσώπου και η υπνηλία/αϋπνία. Από όλες τις παραπάνω

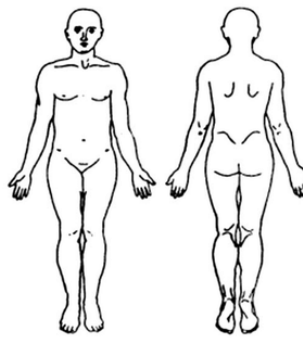
παραμέτρους προκύπτει ένα συνολικό σκορ που αντιπροσωπεύει την ύπαρξη ή μη πόνου στο βρέφος.

Μία ακόμη μέθοδος που έχει εφαρμογή στην εκτίμηση του πόνου σε βρέφη, μικρά παιδιά και άτομα με αναπηρίες ή ύστερα από ιατρικές παρεμβάσεις που δεν είναι δυνατή η επικοινωνία με τον κλινικό, είναι η αξιολόγηση του πόνου με τη μέθοδο Comfort. Η μέθοδος αυτή αναπτύχθηκε το 1992 από τον Ambuel (Suwaryo et al., 2021). Η εκτίμηση του πόνου βάσει αυτής της μεθόδου γίνεται ύστερα από αξιολόγηση με βαθμό 1-5 των εξής παραμέτρων (Abou Elella et al., 2015):

- ❖ Επαγρύπνηση (π.χ υπερένταση, αϋπνία, υπνηλία)
- ❖ Ηρεμία (π.χ ηρεμία, άγχος, πανικός)
- ❖ Αναπνευστική δυσχέρεια
- ❖ Κλάμα
- ❖ Φυσική δραστηριότητα (π.χ απουσία, ελαφριά κίνηση, συχνή κίνηση)
- ❖ Μυϊκός τόνος (π.χ μειωμένος, αυξημένος)
- ❖ Τάση προσώπου (π.χ χαλαροί/τεταμένοι μύες προσώπου)
- ❖ Πίεση του αίματος
- ❖ Καρδιακός ρυθμός

3.6 Ερωτηματολόγιο McGill

Το ερωτηματολόγιο McGill (Εικόνα 10.) αναπτύχθηκε από τους Melzack και Torgerson και αποτελείται από μία λίστα λέξεων που ανήκουν σε 3 μεγάλες κατηγορίες που περιγράφουν την αισθητική κατάσταση του πόνου (π.χ αίσθημα καύσους ή πίεσης), τα συναισθήματα που προκαλεί (π.χ φόβος, ένταση) και λέξεις που περιγράφουν το συνολικό βίωμα του πόνου (Melzack, 1975). Επιπλέον, ο ασθενής μέσα από ένα σκίτσο που αναπαριστά το ανθρώπινο σώμα καλείται να σημειώσει το σημείο στο οποίο εντοπίζεται ο πόνος. Το τελικό σκορ προκύπτει από το επιμέρους σκορ των λέξεων που έχει επιλέξει ο ασθενής.

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1 FLICKERING</td><td>11 TIRING</td></tr> <tr><td>QUIVERING</td><td>EXHAUSTING</td></tr> <tr><td>PULSING</td><td>12 SICKENING</td></tr> <tr><td>THROBBING</td><td>SUFFOCATING</td></tr> <tr><td>BEATING</td><td>13 FEARFUL</td></tr> <tr><td>POUNDING</td><td>FRIGHTFUL</td></tr> <tr><td>2 JUMPING</td><td>TERRIFYING</td></tr> <tr><td>FLASHING</td><td>14 PUNISHING</td></tr> <tr><td>SHOOTING</td><td>GRUELLING</td></tr> <tr><td>3 PRICKING</td><td>CRUEL</td></tr> <tr><td>BORING</td><td>VICIOUS</td></tr> <tr><td>DRILLING</td><td>KILLING</td></tr> <tr><td>STABBING</td><td>15 WRETCHED</td></tr> <tr><td>LANCINATING</td><td>BLINDING</td></tr> <tr><td>4 SHARP</td><td>16 ANNOYING</td></tr> <tr><td>CUTTING</td><td>TROUBLESOME</td></tr> <tr><td>LACERATING</td><td>MISERABLE</td></tr> <tr><td>5 PINCHING</td><td>INTENSE</td></tr> <tr><td>PRESSING</td><td>UNBEARABLE</td></tr> <tr><td>GNAWING</td><td>17 SPREADING</td></tr> <tr><td>CRAMPING</td><td>RADIATING</td></tr> <tr><td>CRUSHING</td><td>PENETRATING</td></tr> <tr><td>6 TUGGING</td><td>PIERCING</td></tr> <tr><td>PULLING</td><td>18 TIGHT</td></tr> <tr><td>WRENCHING</td><td>NUMB</td></tr> <tr><td>7 HOT</td><td>DRAWING</td></tr> <tr><td>BURNING</td><td>SQUEEZING</td></tr> <tr><td>SCALDING</td><td>TEARING</td></tr> <tr><td>SEARING</td><td>19 COOL</td></tr> <tr><td>8 TINGLING</td><td>COLD</td></tr> <tr><td>ITCHY</td><td>FREEZING</td></tr> <tr><td>SMARTING</td><td>20 NAGGING</td></tr> <tr><td>STINGING</td><td>NAUSEATING</td></tr> <tr><td>9 DULL</td><td>AGONIZING</td></tr> <tr><td>SORE</td><td>DREADFUL</td></tr> <tr><td>HURTING</td><td>TORTURING</td></tr> <tr><td>ACHING</td><td></td></tr> <tr><td>HEAVY</td><td>PPI</td></tr> <tr><td>0 TENDER</td><td>0 NO PAIN</td></tr> <tr><td>TAUT</td><td>1 MILD</td></tr> <tr><td>RASPING</td><td>2 DISCOMFORTING</td></tr> <tr><td>SPLITTING</td><td>3 DISTRESSING</td></tr> <tr><td></td><td>4 HORRIBLE</td></tr> <tr><td></td><td>5 EXCRUCIATING</td></tr> </table>	1 FLICKERING	11 TIRING	QUIVERING	EXHAUSTING	PULSING	12 SICKENING	THROBBING	SUFFOCATING	BEATING	13 FEARFUL	POUNDING	FRIGHTFUL	2 JUMPING	TERRIFYING	FLASHING	14 PUNISHING	SHOOTING	GRUELLING	3 PRICKING	CRUEL	BORING	VICIOUS	DRILLING	KILLING	STABBING	15 WRETCHED	LANCINATING	BLINDING	4 SHARP	16 ANNOYING	CUTTING	TROUBLESOME	LACERATING	MISERABLE	5 PINCHING	INTENSE	PRESSING	UNBEARABLE	GNAWING	17 SPREADING	CRAMPING	RADIATING	CRUSHING	PENETRATING	6 TUGGING	PIERCING	PULLING	18 TIGHT	WRENCHING	NUMB	7 HOT	DRAWING	BURNING	SQUEEZING	SCALDING	TEARING	SEARING	19 COOL	8 TINGLING	COLD	ITCHY	FREEZING	SMARTING	20 NAGGING	STINGING	NAUSEATING	9 DULL	AGONIZING	SORE	DREADFUL	HURTING	TORTURING	ACHING		HEAVY	PPI	0 TENDER	0 NO PAIN	TAUT	1 MILD	RASPING	2 DISCOMFORTING	SPLITTING	3 DISTRESSING		4 HORRIBLE		5 EXCRUCIATING	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>BRIEF</td><td>RHYTHMIC</td><td>CONTINUOUS</td></tr> <tr><td>MOMENTARY</td><td>PERIODIC</td><td>STEADY</td></tr> <tr><td>TRANSIENT</td><td>INTERMITTENT</td><td>CONSTANT</td></tr> </table>	BRIEF	RHYTHMIC	CONTINUOUS	MOMENTARY	PERIODIC	STEADY	TRANSIENT	INTERMITTENT	CONSTANT
1 FLICKERING	11 TIRING																																																																																																	
QUIVERING	EXHAUSTING																																																																																																	
PULSING	12 SICKENING																																																																																																	
THROBBING	SUFFOCATING																																																																																																	
BEATING	13 FEARFUL																																																																																																	
POUNDING	FRIGHTFUL																																																																																																	
2 JUMPING	TERRIFYING																																																																																																	
FLASHING	14 PUNISHING																																																																																																	
SHOOTING	GRUELLING																																																																																																	
3 PRICKING	CRUEL																																																																																																	
BORING	VICIOUS																																																																																																	
DRILLING	KILLING																																																																																																	
STABBING	15 WRETCHED																																																																																																	
LANCINATING	BLINDING																																																																																																	
4 SHARP	16 ANNOYING																																																																																																	
CUTTING	TROUBLESOME																																																																																																	
LACERATING	MISERABLE																																																																																																	
5 PINCHING	INTENSE																																																																																																	
PRESSING	UNBEARABLE																																																																																																	
GNAWING	17 SPREADING																																																																																																	
CRAMPING	RADIATING																																																																																																	
CRUSHING	PENETRATING																																																																																																	
6 TUGGING	PIERCING																																																																																																	
PULLING	18 TIGHT																																																																																																	
WRENCHING	NUMB																																																																																																	
7 HOT	DRAWING																																																																																																	
BURNING	SQUEEZING																																																																																																	
SCALDING	TEARING																																																																																																	
SEARING	19 COOL																																																																																																	
8 TINGLING	COLD																																																																																																	
ITCHY	FREEZING																																																																																																	
SMARTING	20 NAGGING																																																																																																	
STINGING	NAUSEATING																																																																																																	
9 DULL	AGONIZING																																																																																																	
SORE	DREADFUL																																																																																																	
HURTING	TORTURING																																																																																																	
ACHING																																																																																																		
HEAVY	PPI																																																																																																	
0 TENDER	0 NO PAIN																																																																																																	
TAUT	1 MILD																																																																																																	
RASPING	2 DISCOMFORTING																																																																																																	
SPLITTING	3 DISTRESSING																																																																																																	
	4 HORRIBLE																																																																																																	
	5 EXCRUCIATING																																																																																																	
BRIEF	RHYTHMIC	CONTINUOUS																																																																																																
MOMENTARY	PERIODIC	STEADY																																																																																																
TRANSIENT	INTERMITTENT	CONSTANT																																																																																																
																																																																																																		
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr><td>E = EXTERNAL</td></tr> <tr><td>I = INTERNAL</td></tr> </table>		E = EXTERNAL	I = INTERNAL																																																																																															
E = EXTERNAL																																																																																																		
I = INTERNAL																																																																																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>COMMENTS:</td></tr> <tr><td style="height: 100px;"></td></tr> </table>		COMMENTS:																																																																																																
COMMENTS:																																																																																																		

Εικόνα 10. Ερωτηματολόγιο McGill

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/McGill-pain-questionnaire_fig1_266118706

Κεφάλαιο 4^ο

Το σωματοαισθητικό νευρικό σύστημα είναι μια περίπλοκη δομή που καταλαμβάνει ολόκληρο το σώμα σε κάθε οργανισμό και αναφέρεται στο μονοπάτι που είναι υπεύθυνο για την αίσθηση της αφής, συμπεριλαμβανομένων θερμικών, χημικών και μηχανικών ερεθισμάτων, του πόνου και της ιδιοδεκτικότητας (Hayward, 2018; Ten Donkelaar et al., 2020). Με τον όρο ιδιοδεκτικότητα περιγράφεται η αντίληψη των οργανισμών για τη θέση των μελών του σώματός τους. Το σωματοαισθητικό σύστημα συλλέγει και αποκωδικοποιεί πληροφορίες τόσο από επιφανειακές όσο και εν τω βάθει δομές του σώματος με σκοπό την αντίληψη και προσαρμογή στο εξωτερικό περιβάλλον αλλά και την ορθή λειτουργία του οργανισμού.

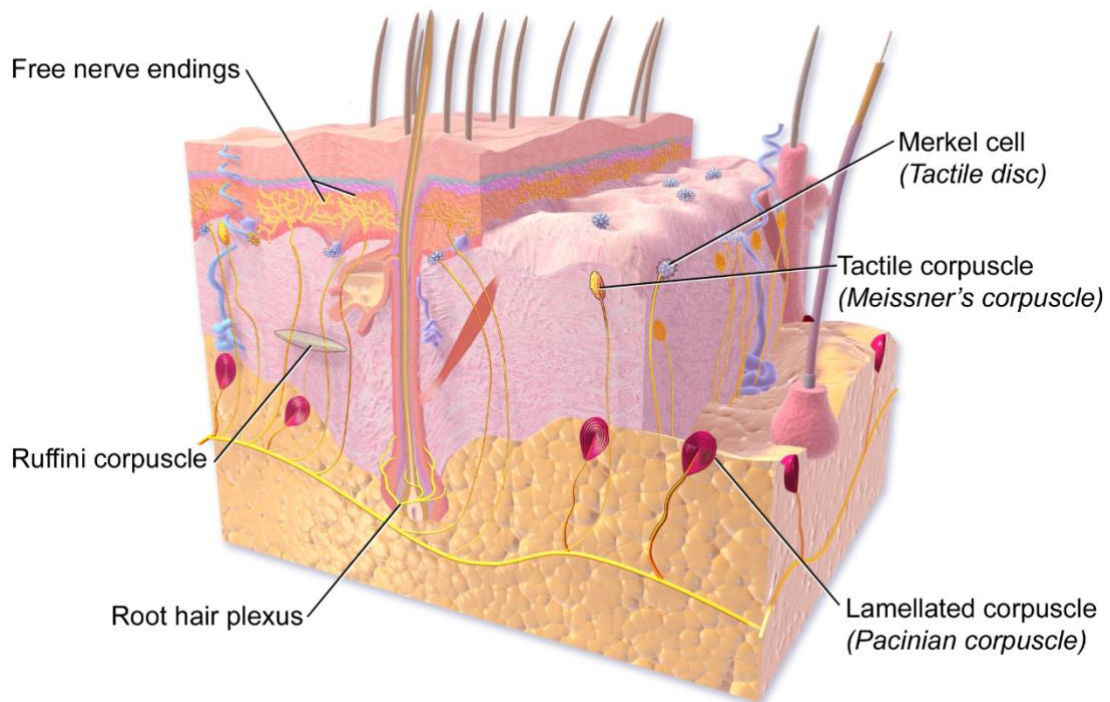
4.1 Υποδοχείς Σωματοαισθητικού Συστήματος

Τα μηχανικά ερεθίσματα (πίεση, τέντωμα, αφή, παλλαισθησία) ανιχνεύονται μέσω 4 τύπων μηχανοϋποδοχέων που εντοπίζονται σε επιφανειακές και εν τω βάθει δομές του σώματος (Hayward, 2018; Ten Donkelaar et al., 2020) (Εικόνα 11.). Πιο συγκεκριμένα:

- ❖ Τα **σωμάτια του Meissner**: εντοπίζονται κοντά στην επιφάνεια του δέρματος, διαθέτουν άξονες με περίβλημα μυελίνης και διάμετρο 6-12 μm , η ταχύτητα με την οποία μεταβιβάζουν πληροφορίες φτάνει τα 35-70 m/s. Είναι υπεύθυνα για την ανίχνευση της κίνησης του δέρματος, το απαλό άγγιγμα, της πίεσης και των δονήσεων συχνότητας έως 50 Hz.
- ❖ Οι **δίσκοι Merkel**: βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος, τους ιδρωτοποιούς αδένες και τους θύλακες των τριχών. Αποτελούνται από άξονες μυελίνης διαμέτρου 7-11 μm και η ταχύτητα αγωγής τους κυμαίνεται από 40-65 m/s. Είναι υπεύθυνοι για την αντίληψη της αφής όπως σχήματα, γωνίες, κορυφές.
- ❖ Τα **σωμάτια του Paccini**: εντοπίζονται στο επίπεδο της δερμίδας και σε βαθύτερους ιστούς. Οι άξονές τους περιβάλλονται από μυελίνη και έχουν διάμετρο 6-12 μm . Η ταχύτητα αγωγής τους φτάνει τα 70 m/s και ανιχνεύουν δονήσεις με συχνότητες 5-1000 Hz.
- ❖ Τα **σωμάτια του Ruffini**: εντοπίζονται βαθύτερα στο επίπεδο της δερμίδας και τους θύλακες των τριχών. Οι μυελινωμένοι άξονές τους έχουν διάμετρο 6-12 μm και η ταχύτητα αγωγής τους φτάνει κυμαίνεται από 35-70 m/s. Είναι

υπεύθυνοι για την αντίληψη του τεντώματος του δέρματος, τον έλεγχο της θέσης και της κίνησης των δαχτύλων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι θύλακες των τριχών του δέρματος δρουν ως μηχανοϋποδοχείς με πολύ υψηλή ευαισθησία, η ταχύτητα αγωγής των οποίων κυμαίνεται μεταξύ 20-25 m/s.



Εικόνα 11. Σχηματική αναπαράσταση των 4 τύπων μηχανοϋποδοχέων

Πηγή: <https://pressbooks.umn.edu/sensationandperception/chapter/mechanoreceptors-draft/>

Η αίσθηση της ιδιοδεκτικότητας γίνεται αντιληπτή από τα τενόντια όργανα του Golgi και τις μυϊκές ατράκτους (Ten Donkelaar et al., 2020). Τα **τενόντια όργανα του Golgi** αποτελούν καψιδιακές δομές με άξονες που περιβάλλονται από μυελίνη και εντοπίζονται στο σημείο όπου ενώνονται οι μυϊκές ίνες με τους τένοντες. Τα οργανίδια αυτά ανιχνεύουν αλλαγές στην τάση των μυών που μεταδίδονται στους τένοντες. Οι **μυϊκές άτρακτοι** ανιχνεύουν μεταβολές του μήκους των μυών και αποτελούνται από πολλαπλές μυϊκές ίνες που περιβάλλονται από συνδετικό ιστό. Οι μυϊκές άτρακτοι ανιχνεύουν σε τι ποσοστό και συχνότητα διατείνεται ή βραχύνεται ένας μυς, δίνοντάς

του εντολή για σύσπαση όταν ξεπερνάει το επιτρεπτό όριο (μυοτατικό αντανακλαστικό).

Η αίσθηση της θερμοκρασίας γίνεται αντιληπτή μέσω υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος και ονομάζονται **θερμοϋποδοχείς** (Adair, 1999). Διαφορετικοί υποδοχείς ανιχνεύουν το ψυχρό από το θερμό. Οι υποδοχείς που ανιχνεύουν το θερμό έχει βρεθεί ότι ανήκουν στις διαφοροποιημένες ίνες C που δεν περιβάλλονται από μυελίνη και οι άξονές τους έχουν διάμετρο 1-2 μm , ενώ το ψυχρό γίνεται αντιληπτό από μυελινωμένες ίνες Αδ. Αλλαγές στη χημική σύσταση του περιβάλλοντος ενεργοποιούν τους **χημειϋποδοχείς**, οι οποίοι μπορεί να είναι είτε διάυλοι μέσω των οποίων ρέουν ιόντα που μεταφέρουν τις πληροφορίες του ερεθίσματος, είτε υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνες G και ενεργοποιούν διαφορετικά μονοπάτια σηματοδότησης (Wicher & Marion-Poll, 2018).

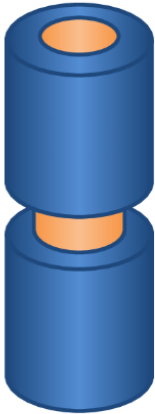
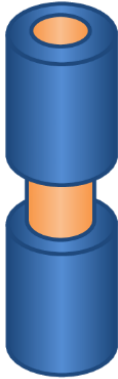


4.2 Αλγοϋποδοχείς

Το πρώτο βήμα για την αντίληψη του άλγους είναι η ενεργοποίηση των υποδοχέων του πόνου ή αλλιώς αλγοϋποδοχείς, από ένα επώδυνο ερέθισμα. Οι αλγοϋποδοχείς εδράζονται στις απολήξεις των περιφερικών αισθητικών νευρώνων και αποκρίνονται σε υψηλής ουδού χημικά, θερμικά και μηχανικά ερεθίσματα από το εξωτερικό περιβάλλον που είναι δυνητικά επιβλαβή, αλλά και στην απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων στο εξωκυττάριο περιβάλλον (Dubin & Patapoutian, 2010). Τα κυτταρικά σώματα των αλγοϋποδοχέων εδράζονται στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας για τους αλγοϋποδοχείς που εδράζονται στην περιφέρεια, και τα γάγγλια του τριδύμου για τους αλγοϋποδοχείς που εδράζονται στο πρόσωπο. Η ταχύτητα με την οποία μεταβιβάζουν τις πληροφορίες εξαρτάται από τη διάμετρο των αξόνων τους και την ύπαρξη ή όχι περιβλήματος μυελίνης γύρω από αυτούς. Ειδικότερα, οι κύριοι τύποι αλγοϋποδοχέων περιλαμβάνουν (Εικόνα 12.):

- ❖ Τις **ίνες C**, οι οποίες συνιστούν την πλειοψηφία των αλγοϋποδοχέων. Διαθέτουν μικρής διαμέτρου άξονες που δεν περιβάλλονται από μυελίνη και στοιβάζονται σε δεσμίδες που περιβάλλονται από κύτταρα Schwann. Η ταχύτητα αγωγής τους είναι χαμηλή λόγω της απουσίας μυελίνης από τους άξονές τους και κυμαίνεται από 0.4-1.4 m/s (Arcilla & Tadi, 2020; Dubin & Patapoutian, 2010; Kidd & Urban, 2001). Οι ίνες C αποκρίνονται σε θερμικά και μηχανικά ερεθίσματα και είναι υπεύθυνες για το αίσθημα του διάχυτου και

βύθιου πόνου που αισθανόμαστε έπειτα από τον αρχικό οξύ πόνο που προκαλεί η επαφή με ένα επώδυνο ερέθισμα, αλλά και για το αίσθημα του κνησμού.

- ❖ Οι ίνες **A** αποτελούνται από άξονες ποικίλης διαμέτρου ανάλογα με το πάχος του περιβλήματος μυελίνης που τους καλύπτει. Ειδικότερα, οι ίνες A διαχωρίζονται περαιτέρω στις ίνες Aδ που αποτελούνται από λεπτό περίβλημα μυελίνης και η ταχύτητα αγωγής τους δεν ξεπερνά τα 30 m/s. Οι ίνες Aα αποτελούνται από μυελινωμένους άξονες διαμέτρου 13-20 μm και ταχύτητα αγωγής που ξεπερνά τα 100 m/s, ενώ οι ίνες Aβ περιλαμβάνουν νευράξονες με διάμετρο 6-12 μm και ταχύτητα αγωγής που φτάνει τα 75 m/s. Οι ίνες A ενεργοποιούνται κατά την επαφή με ποικίλα χημικά, θερμικά και μηχανικά ερεθίσματα και είναι υπεύθυνες για το πρώτο έντονο κύμα πόνου με αίσθημα καψίματος που γίνεται αισθητό κατά την επαφή με επώδυνα ερεθίσματα.

	Aα	Aβ	Aδ	C
				
Myelination	Heavy	Heavy	Light	None
Diameter (μm)	13–20	6–12	1–5	0.2–1.5
Conduction velocity (m/s)	80–120	35–75	5–30	0.5–2
Sensory receptor	Proprioceptor	Mechanoreceptor	Nociceptor	Nociceptor

Εικόνα 12. Σχηματική αναπαράσταση των κύριων τύπων αλγοϋποδοχέων

Πηγή: <https://www.semanticscholar.org/paper/Investigation-into-the-molecular-mechanisms-of-to-Shaikh/bc3301bc77a46deeb42936f2ce914eee9698f4d2>

4.3 Το μονοπάτι αντίληψης του πόνου

Από μόνη της η ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων δεν οδηγεί στην αντίληψη του πόνου. Για να γίνει αντιληπτό το αίσθημα του άλγους είναι απαραίτητο οι πληροφορίες από την περιφέρεια να μεταβιβαστούν σε ανώτερα κέντρα, διαδικασία που είναι συνυφασμένη με τη συχνότητα πυροδότησης των ιών που μεταφέρουν τις πληροφορίες προς τον εγκέφαλο και ονομάζονται προσαγωγές (Willis & Coggeshall, 2004). Η έννοια της αντίληψης του πόνου συνιστά τη διαδικασία μέσω της οποίας ένα βλαπτικό ερέθισμα μετατρέπεται σε ηλεκτρική δραστηριότητα από τους αλγοϋποδοχείς, η οποία διαδίδεται μέσω ποικίλων δομών του νευρικού συστήματος προς τον εγκέφαλο, ο οποίος το αποκωδικοποιεί ως το αίσθημα του άλγους. Το μονοπάτι αυτό είναι αρκετά περίπλοκο καθώς συμμετέχουν αρκετές δομές και μόρια και περιλαμβάνει 4 κύρια στάδια που σχηματικά περιγράφονται στην Εικόνα 13: τη μετατροπή, τη μεταγωγή την τροποποίηση και τέλος την αντίληψη (Kidd & Urban, 2001; Woolf & Salter, 2000.)

Μετατροπή

Στο στάδιο της μετατροπής, ένα βλαπτικό χημικό, μηχανικό ή θερμικό ερέθισμα, οδηγεί σε εκπόλωση των αλγοϋποδοχέων και μεταπήδηση από το δυναμικό ηρεμίας σε δυναμικό ενεργείας μετατρέποντας σε ηλεκτρική δραστηριότητα την πληροφορία του ερεθίσματος στις απολήξεις των περιφερικών αλγοϋποδοχέων. Σε αυτό το στάδιο κύριοι πρωταγωνιστές είναι οι ίνες C και A που περιεγράφηκαν νωρίτερα. Στις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει φλεγμονή λόγω ασθένειας (π.χ ρευματοειδής αρθρίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης, καρκίνος) ή τραυματισμού κάποιου ιστού, παρατηρείται απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, στόχος των οποίων είναι η ενίσχυση της διέγερσης των αλγοϋποδοχέων (Abdulkhaleq et al., 2018; Kidd & Urban, 2001).

Μεταγωγή

Η μεταγωγή αναφέρεται στη διαδικασία μέσω της οποίας το ερέθισμα που έχει μετατραπεί σε ηλεκτρική δραστηριότητα μεταφέρεται στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού όπου οι νευράξονες των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων συνάπτονται με τους δενδρίτες των δευτεροταγών νευρώνων, μεταφέροντας τις πληροφορίες σε δομές του εγκεφάλου (Kidd & Urban, 2001). Σε αυτό το στάδιο σημαντικό ρόλο

διαδραματίζουν οι ανιούσες οδοί και κυρίως η νοτιοθαλαμική, η νοτιοϋποθαλαμική, η νοτιοδικτυωτή και η νοτιομεσεγκεφαλική (Iatrou, 2003; Yam et al., 2018). Μέσω της νοτιοθαλαμικής οδού οι πληροφορίες για επώδυνα ερεθίσματα που σχετίζονται με τη θερμοκρασία την πίεση και την αφή, μεταφέρονται στο θάλαμο. Ειδικότερα, η νοτιοθαλαμική οδός διαιρείται περαιτέρω στην πλάγια, η οποία μεταφέρει πληροφορίες για την ένταση, τη διάρκεια και το σημείο που εντοπίζεται ο πόνος, ενώ η πρόσθια νοτιοθαλαμική οδός είναι υπεύθυνη για τις αντιδράσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος και τη δυσθυμία που προκαλεί το άλγος. Η οδός που καταλήγει στον υποθάλαμο μεταβιβάζει πληροφορίες από θερμικά και μηχανικά ερεθίσματα και είναι υπεύθυνη για τις αντιδράσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος ως απόκριση σε ένα επώδυνο ερέθισμα όπως είναι η αύξηση των καρδιακών παλμών, η εφίδρωση και το αίσθημα του στρες. Μία ακόμη ανιούσα οδός που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απόκριση σε θερμικά ερεθίσματα, είναι η οδός που καταλήγει στο δικτυωτό σχηματισμό. Τέλος, η οδός που έχει ως τελικό αποδέκτη δομές του μεσεγκεφάλου και τον υδραγωγό του Sylvius, ενεργοποιείται ως απόκριση σε επώδυνα ή μη ερεθίσματα.

Οι διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές αποτελούν κύριους συμμετέχοντες στο στάδιο της μεταγωγής, καθώς είναι τα μόρια μέσω των οποίων διαμεσολαβείται η επικοινωνία των νευρώνων και η μεταβίβαση πληροφοριών. Το γλουταμικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής, ενώ σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι νευροκινίνες A και B, η ουσία P και το πεπτίδιο του γονιδίου της καλσιτονίνης (Calcitonine Gene Related Peptide, CGRP). Ειδικότερα, έχειδειχθεί ότι η σηματοδότηση μέσω των υποδοχέων του γλουταμικού είναι βήμα απαραίτητο για τη διατήρηση της υπερευαισθησίας στον πόνο έπειτα από τραυματισμό νευρών ή ιστών, ενώ παίζουν ρόλο και στην πλαστικότητα των συνάψεων στο νωτιαίο μυελό κατά τον τραυματισμό ιστών και το φλεγμονώδη πόνο (Hartmann et al., 2004; Ren et al., 1992). Αναφορικά με τις νευροκινίνες, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι αναστολή της δράσης του υποδοχέα της νευροκινίνης A σχετίζεται με μειωμένη αλλοδυνία σε τρωκτικά που έχουν υποστεί πελματιαία τομή (Gautam et al., 2016). Επιπλέον, οι νευροκινίνες μαζί με την ουσία P μέσω της αλληλεπίδρασής τους με το ντοπαμινεργικό σύστημα και τη σεροτονίνη, εικάζεται ότι εμπλέκονται στις συναισθηματικές αντιδράσεις που επιφέρει το άλγος, όπως είναι το άγχος, η κατάθλιψη και ο φόβος (Ebner et al., 2009). Τέλος, ποικίλες μελέτες έχουν δείξει ότι σε επώδυνες καταστάσεις σωματικού, σπλαχνικού, φλεγμονώδους και νευροπαθητικού πόνου, τα επίπεδα του CGRP ανευρίσκονται

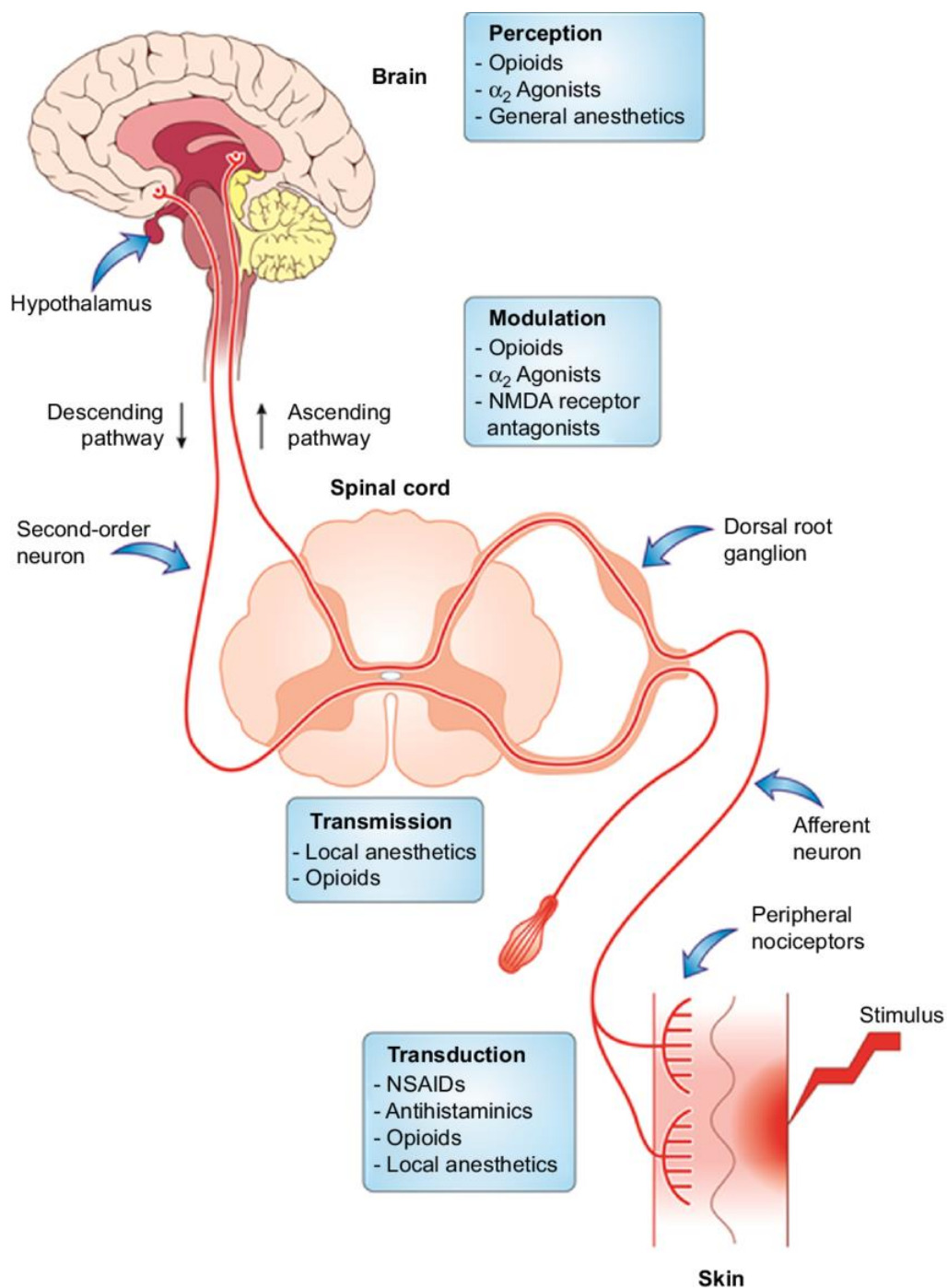
αυξημένα (Barcena De Arellano et al., 2011; Birklein et al., 2001; Dong et al., 2015; Geber et al., 2007).

Τροποποίηση

Τροποποίηση ονομάζεται η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση της πληροφορίας από τους αλγοϋποδοχείς υφίσταται τροποποιήσεις μέσω νευρωνικών επιδράσεων στις οποίες διαμεσολαβούν κατιούσες οδοί που πηγάζουν από δομές του εγκεφάλου και προβάλλουν στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού (Iatrou, 2003). Οι τροποποιήσεις αυτές μπορεί είτε να ενισχύουν τις ώσεις μέσω διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (κατιούσα διευκόλυνση) είτε να τις καταστέλλουν. Κατά την ενεργοποίηση των κατιουσών ανασταλτικών οδών, κύριοι πρωταγωνιστές είναι οι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές και τα οπιοειδή πεπτίδια. Το γ αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) αποτελεί τον σπουδαιότερο εκπρόσωπο των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών. Μολονότι μελέτες έχουν δείξει ότι ανάλογα του GABA δρουν αναστέλλοντας τον πόνο, ιδίως αυτά που δρουν μέσω των υποδοχέων του GABA_A, η χρήση του είναι περιορισμένη λόγω παρενεργειών που ενέχει, καθώς μπορεί ακόμη και να ενισχύει τον πόνο ιδίως όταν δρα μέσω των υποδοχέων του GABA_B (Jasmin et al., 2004; Malcangio & Bowery, 1994).

Αντίληψη

Το τελευταίο στάδιο επεξεργασίας του επώδυνου ερεθίσματος έχοντας υποστεί τη διαδικασία της μετατροπής, μεταγωγής και τροποποίησης, είναι η αντίληψη. Η αντίληψη του πόνου συνιστά το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των προηγούμενων σταδίων με σκοπό τη δημιουργία της μοναδικής, προσωπικής και υποκειμενικής εμπειρίας του πόνου (Iatrou, 2003). Στη διαδικασία της αντίληψης του πόνου συμμετέχουν δομές του εγκεφάλου που εμπλέκονται με τη συναισθηματική κατάσταση, την εγρήγορση, τη μνήμη και τη μάθηση. Ενδεικτικά, δομές που εμπλέκονται είναι ο θάλαμος, ο υποθάλαμος, ο δικτυωτός σχηματισμός και η αμυγδαλή, συνεργασία των οποίων έχει ως αποτέλεσμα την αντίληψη του πόνου, την αναγνώριση του αιτίου και τη σωματική και συναισθηματική απάντηση σε αυτό, η οποία εκδηλώνεται είτε με αποφυγή της πηγής του πόνου είτε με τροποποίηση του ερεθίσματος με σκοπό την ανακούφιση του πόνου.



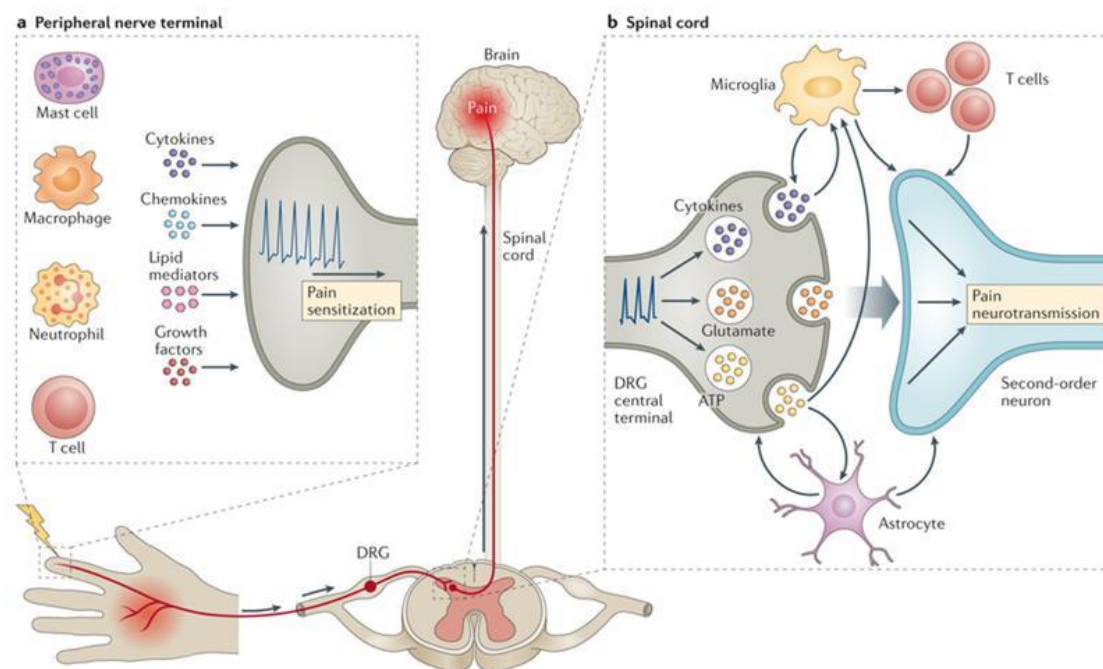
Εικόνα 13. Σχηματική αναπαράσταση των 4 σταδίων αντίληψης του πόνου: μετατροπή, μεταγωγή, τροποποίηση, αντίληψη.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Therapeutic-modulation-of-the-pain-processing-pathway-Abbreviations-NMDA_fig1_315934301

Κεφάλαιο 5^ο

5.1 Ανοσοποιητικό Σύστημα και Πόνος

Ο πόνος είναι συνυφασμένος με το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς υπάρχει πληθώρα μελετών που αποδεικνύουν ότι στο σημείο που εντοπίζεται ο πόνος λόγω τραυματισμού, μόλυνσης ή ασθένειας (ελκώδης κολίτιδα, καρκίνος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος του Crohn κ.α) παρατηρείται συγκέντρωση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων (Baral et al., 2019). Η φλεγμονή είναι διαδικασία απαραίτητη τόσο για την επούλωση και αποκατάσταση του τραυματισμένου ιστού, όσο και για την κινητοποίηση των αλγοϋποδοχέων και την ενημέρωση του οργανισμού μέσω του άλγους για τον πιθανό κίνδυνο (Ren & Dubner, 1999). Ειδικότερα, η διαδικασία αντίληψης του άλγους πυροδοτείται από την ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων, στις απολήξεις των οποίων εδράζονται υποδοχείς είτε συζευγμένοι με πρωτεΐνες G, είτε διάυλοι ιόντων οι οποίοι δρουν ως αισθητήρες ανίχνευσης ερεθισμάτων. Τα ερεθίσματα αυτά μπορεί να προέρχονται από εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών στο σημείο της βλάβης, οι οποίοι εκκρίνουν τοξίνες που διεγείρουν τη συγκέντρωση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία με τη σειρά τους εκκρίνουν μόρια που πυροδοτούν τη δράση των αλγοϋποδοχέων και τη μετάδοση των σημάτων του πόνου (Baral et al., 2019; Ren & Dubner, n.d.; Rittner et al., 2008). Απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων δεν επάγεται μόνο από μικροοργανισμούς στο σημείο της βλάβης, αλλά και από κατεστραμμένα κύτταρα που εκκρίνουν ουσίες στο εξωκυττάριο περιβάλλον, οι οποίες έλκουν κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως μακροφάγα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα. Επιπλέον, στο φλεγμαίνοντα ιστό παρατηρείται αγγειοδιαστολή με σκοπό την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και τη διευκόλυνση της μετανάστευσης των κυττάρων του ανοσοποιητικού στο σημείο της φλεγμονής. Σε δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος, η μικρογλοία, αστροκύτταρα και T λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην τροποποίηση των ώσεων του πόνου και συμμετέχουν στην κεντρική ευαισθητοποίηση (Εικόνα 14.)



Εικόνα 14. Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στην περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση κατά την επαφή με επώδυνο ερέθισμα.

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700742/>

Αξίζει να σημειωθεί ότι η επίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος και της αλγαισθησίας είναι διαδικασία αμφίδρομη. Μεγαλύτερη βάση έχει δοθεί στον τρόπο με τον οποίο κύτταρα και τα μόρια που συνιστούν το ανοσοποιητικό σύστημα επιδρούν στους αλγοϋποδοχείς. Ωστόσο, τα τελευταία 20 χρόνια όλο και πληθαίνουν οι μελέτες που ερευνούν την επίδραση των αλγοϋποδοχέων και των μορίων που απελευθερώνουν στη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2014 απέδειξε ότι φαρμακολογικός αποκλεισμός ή γενετική απαλοιφή μιας κατηγορίας αλγοϋποδοχέων που περιλαμβάνουν κανάλια ιόντων, ανέστειλε την έκλυση του φλεγμονώδους μορίου ιντερλευκίνη 23 (IL-23) από τα δενδριτικά κύτταρα του δέρματος, μόριο απαραίτητο για την εκδήλωση συμπτωμάτων ψωριασικού τύπου σε τρωκτικά (Riol-Blanco et al., 2014). Η αλληλεπίδραση των αλγοϋποδοχέων με την IL-23 έχει φανεί και σε άλλη μελέτη όπου εξετάζονταν η δράση τους ενάντια στη λοίμωξη από *Candida*. Εν προκειμένω φάνηκε ότι οι αλγοϋποδοχείς είναι απαραίτητοι για την αντίσταση στη μόλυνση από *Candida*, μέσω ενός μηχανισμού που επάγει την απελευθέρωση IL-23 και ιντερλευκίνη 17 (IL-17) από τα δενδριτικά κύτταρα (Kashem et al., 2015).

5.2 Φλεγμονώδη μόρια που σχετίζονται με τον πόνο

Η πλειοψηφία των φλεγμονωδών μορίων που συμμετέχουν στο μονοπάτι επαγωγής και αντίληψης του πόνου διεγείροντας τη δράση των αλγοϋποδοχέων, ανήκουν στην κατηγορία των κυτοκινών, των αυξητικών παραγόντων και των νευροπεπτιδίων. Επιπλέον, ρόλο στον πόνο και τη φλεγμονή διαδραματίζουν η ισταμίνη, οι προσταγλανδίνες, η βραδυκίνη, και το μονοξειδίο του αζώτου.

Κυτοκίνες

Οι κυτοκίνες είναι μικρά μόρια που απελευθερώνονται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και επιθηλιακά κύτταρα. Μπορεί να έχουν είτε αντιφλεγμονώδη, είτε προφλεγμονώδη ρόλο και δρουν προσδεδεμένες απευθείας πάνω στους υποδοχείς των αλγοϋποδοχέων ή μέσω της επαγωγής της έκλυσης άλλων φλεγμονωδών μορίων όπως η βραδυκίνη και ο αυξητικός παράγοντας των νεύρων (Nerve Growth Factor, NGF) (Baral et al., 2019; Davis & Perkins, 1994; Dray, 1995). Οι κυτοκίνες που συμμετέχουν περισσότερο στη φλεγμονή και τον πόνο είναι η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η ιντερλευκίνη 1β (IL-1β), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF-α), η ιντερλευκίνη 17 (IL-17) και η ιντερλευκίνη 10 (IL-10).

Η **IL-6** είναι από τους βασικούς πρωταγωνιστές στο φλεγμονώδη πόνο. Επιτελεί πληθώρα λειτουργιών όπως η διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων, η αιμοποίηση και συμμετέχει στην οξεία φάση της φλεγμονής (Mihara et al., 2012). Παράγεται από κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως υποπληθυσμούς των T λεμφοκυττάρων, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και νευρώνες. Ο ρόλος της στον πόνο είναι αποδεδειγμένος, καθώς απαλοιφή του γονιδίου της σε ποντίκια έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη υπεραλγησία σε θερμικά και μηχανικά ερεθίσματα (Xu et al., 1997). Επιπροσθέτως, τοπική χορήγηση της IL-6 στο πέλμα τρωκτικών επάγει υπεραλγησία η οποία διαρκεί έως και 6 ώρες μετά τη χορήγησή της (F. Q. Cunha et al., 1992).

Στον πόνο και τη φλεγμονή σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η **IL-1β**. Παράγεται από κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως τα μακροφάγα και συμβάλει στην ανάπτυξη νευροπαθητικού και φλεγμονώδη πόνου. Τα επίπεδά της αυξάνονται σε πάσχοντες από ασθένειες με φλεγμονώδες υπόβαθρο όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ομοίως με την IL-6, χορήγησή της σε πέλμα τρωκτικών επάγει υπεραλγησία, ενώ μείωση των επιπέδων της έχει αναλγητική δράση (Li et al., 2017; Ren & Torres, 2009; Woolf et al.,

1994, 1997). Επιπλέον, η IL-1β συμμετέχει στην κεντρική ευαισθητοποίηση μέσω της έκφρασής της από κύτταρα γλοίας στους νευρώνες του ραχιαίου κέρατος, φαινόμενο που θα αναλυθεί σε επόμενη ενότητα (Baral et al., 2019).

Ο **TNF-α** παράγεται από μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, κερατινοκύτταρα, ινοβλάστες και ο ρόλος του είναι προφλεγμονώδης. Τοπική χορήγηση του TNF-α στο πέλμα τρωκτικών προκαλεί υπεραλγησία, ενώ αναστολή της δράσης του υποδοχέα του, ανακουφίζει από το φλεγμονώδη πόνο, τη θερμική και μηχανική υπεραλγησία (Boettger et al., 2008; T. M. Cunha et al., 2005; Inglis et al., 2007). Η συμβολή του TNF-α στη διαδικασία του πόνου ενισχύεται ακόμη παραπάνω από μελέτες που έχουν δείξει ότι χορήγηση αναστολέων της δράσης του TNF-α σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα, ανακουφίζει από τον πόνο και επάγει τροποποίηση των σημάτων του πόνου από δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος που συμμετέχουν στην αντίληψη του πόνου, όπως ο θάλαμος και ο σωματοαισθητικός φλοιός (Hess et al., 2011).

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η **IL-17** η οποία παράγεται από τα T βοηθητικά κύτταρα, εμπλέκεται σε πολλές φλεγμονώδεις καταστάσεις που σχετίζονται με πόνο, όπως η ψωρίαση και η αρθρίτιδα. Η εν λόγω κυτοκίνη όταν χορηγηθεί στο πέλμα τρωκτικών επάγει υπεραλγησία μέσω διήθησης ουδετερόφιλων που παράγουν TNF-α στο φλεγμαίνοντα ιστό, γεγονός που αποδεικνύει τη συμμετοχή της στον πόνο (McNamee et al., 2011). Ο ρόλος της στον πόνο ενισχύεται περαιτέρω καθώς έχει δειχθεί ότι σε ένα πειραματικό μοντέλο αρθρίτιδας, τα επίπεδά της αυξάνονται στην πάσχουσα άρθρωση και η δράση της και πάλι σχετίζεται με τη συγκέντρωση ουδετερόφιλων και των κυτοκινών TNF-α και IL-6 (Pinto et al., 2010).

Εν αντιθέσει με τις κυτοκίνες που αναφέρθηκαν παραπάνω και δρουν επάγοντας φλεγμονή και ενισχύοντας τα σήματα του πόνου, η **IL-10** διαδραματίζει αντιφλεγμονώδη ρόλο. Ομοίως με τις υπόλοιπες κυτοκίνες, παράγεται από κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα. Η δράση της IL-10 στον πόνο φαίνεται να είναι κατασταλτική, καθώς μελέτες σε ζωικά μοντέλα υποστηρίζουν ότι απαλοιφή του γονιδίου της εντείνει τη μηχανική αλλοδυνία, ενώ εξωγενής χορήγησή της ανακουφίζει από τη θερμική και μηχανική υπεραλγησία (Krukowski et al., 2016; Milligan et al., 2005). Ο μηχανισμός δράσης της περιλαμβάνει είτε απευθείας

δράση στους αλγοϋποδοχείς είτε μέσω αναστολής της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών μορίων.

Αυξητικοί παράγοντες

Αυξητικοί παράγοντες όπως ο NGF και εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) συνιστούν μόρια με εξακριβωμένο ρόλο στον πόνο. Ο NGF και οι υποδοχείς παράγεται από νευρικά κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού και επάγει τη διαδικασία της φλεγμονής και την ευαισθητοποίηση των αλγοϋποδοχέων. Ειδικότερα, τοπική χορήγηση του NGF και των υποδοχέων του στο πέλμα τρωκτικών επάγει θερμική υπεραλγησία, ενώ απαλοιφή του γονιδίου αυτού και των υποδοχέων του οδηγεί σε υψηλότερη ουδό πόνου (Lewin et al., 1993; McMahon, 1996). Ο NGF μπορεί να επηρεάσει και με έμμεσο τρόπο το μονοπάτι του πόνου, καθώς υποδοχείς του ανευρίσκονται σε ιστιοκύτταρα στα οποία μπορεί να προσδεθεί και να προκαλέσει απελευθέρωση ισταμίνης, η οποία ευαισθητοποιεί τους αλγοϋποδοχείς (Kritasl et al., 2014). Επιπλέον, ουσίες που προκαλούν αναλγησία έχει δειχθεί ότι δρουν μειώνοντας τα επίπεδα του NGF στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας από όπου διέρχονται οι ώσεις του πόνου (Poulaki et al., 2021). Ο BDNF εκφράζεται σε πιο κεντρικές δομές και σχετίζεται κυρίως με το νευροπαθητικό πόνο. Ειδικότερα, η έκφρασή του στο κεντρικό νευρικό σύστημα από τη μικρογλοία, συμβάλλει στην αδυναμία καταστολής του νευροπαθητικού πόνου, παράλληλα, εξωγενής χορήγησή του σχετίζεται με αλλοδυνία (Coull et al., 2005; “Glia Produce the Pain Signal: BDNF,” 2005).

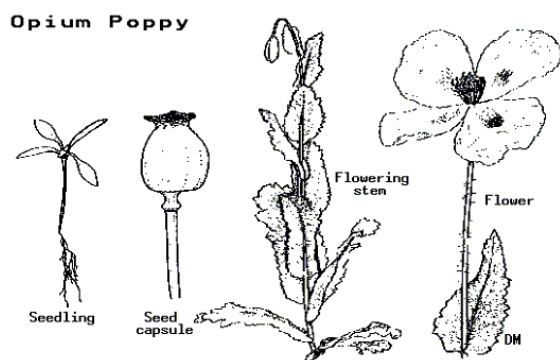
Νευροπεπίδια

Τα νευροπεπίδια με τη μεγαλύτερη συμμετοχή στη διαδικασία του πόνου είναι η ουσία P και το CGRP. Τα νευροπεπίδια συντίθενται τόσο από νευρικά κύτταρα όσο και από κύτταρα του ανοσοποιητικού και η συγκέντρωσή τους ανευρίσκεται αυξημένη σε ιστούς που φλεγμαίνουν. Η ουσία P δρα ως διαβιβαστής των ώσεων και συμβάλλει στην αντίληψη του πόνου, ενώ όταν συνυπάρχει φλεγμονή διεγείρει την απελευθέρωση κυτοκινών και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων. Παράλληλα, ενισχύει τη συγκέντρωση κυττάρων του ανοσοποιητικού στο σημείο της φλεγμονής μέσω της αύξησης της διαπερατότητας των αγγείων (Schäffer et al., 1998). Το CGRP συμμετέχει στην αγγειοδιαστολή και την αζαγγείωση. Τα στοιχεία αυτά συνηγορούν ότι τα εν λόγω

πεπτίδια δεν προκαλούν άμεσα πόνο, ωστόσο συμβάλλουν στην ευαισθητοποίηση και την ενίσχυση της αλγαισθησίας (Quinlan et al., 1998).

Κεφάλαιο 6^ο

6.1 Ενδογενής καταστολή του πόνου- Οπιοειδή



Εικόνα 15. Στάδια ωρίμανσης της παπαρούνας του οπίου

Πηγή:

https://www.herbiguide.com.au/Descriptions/hg_Opium_Poppy_Diagram.htm

Το προϊόν που προκύπτει από την επεξεργασία της παπαρούνας ευρέως γνωστό με την ονομασία *όπιο*, ήταν ήδη γνωστό από την αρχαιότητα για τις αναλγητικές του ιδιότητες και το αίσθημα ευφορίας που προσέφερε όπως και για την εξαρτησιογόνο δράση του. Η αρχαιότερη καταγραφή για την παπαρούνα του οπίου χρονολογείται περίπου το 2100 π.Χ από τους Σουμέριους, μία πινακίδα από πηλό στην οποία ήταν καταγεγραμμένες

διάφορες ιατρικές συνταγές (Norm et al., 2005). Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο σπουδαιότερος μηχανισμός, μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η ενδογενής ανακούφιση από τον πόνο είναι η απελευθέρωση των ενδογενών οπιοειδών. Η δράση των οπιοειδών διεκπεραιώνεται μέσω της πρόσδεσής τους στους εξειδικευμένους υποδοχείς τους, κύρια δομή σύνθεσης των οποίων είναι τα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας (McDonald & Lambert, 2016).

Οπιοειδή πεπτίδια

Τα ενδογενή οπιοειδή συνιστούν πεπτίδια των οποίων οι δράσεις προσομοιάζουν εκείνες των εξωγενώς χορηγούμενων αλκαλοειδών οπιοειδών όπως η μορφίνη, η ηρωίνη και η φαιντανύλη. Οι κύριες κατηγορίες οπιοειδών πεπτιδίων ταξινομούνται στις **εγκεφαλίνες**, τις **δυνορφίνες** και τη **β-ενδορφίνη** που είναι και ο σπουδαιότερος εκπρόσωπος όλων (Stein, 2013). Κυριότερος τόπος σύνθεσης των οπιοειδών πεπτιδίων είναι οι δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως η υπόφυση, ωστόσο μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να συντεθούν και στην περιφέρεια από κύτταρα του ανοσοποιητικού, διαμεσολαβώντας στην περιφερική αναλγησία (Machelska & Celik,

2020a; Rittner et al., 2001). Αναλυτικότερα, η απελευθέρωση παραγόντων που διεγείρουν τους αλγοϋποδοχείς και κινητοποιούν τη συγκέντρωση κυττάρων του ανοσοποιητικού στο σημείο που έχει εφαρμοστεί ένα επώδυνο ερέθισμα οδηγούν στη σύνθεση οπιοειδών πεπτιδίων από λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και κοκκιοκύτταρα (Machelska & Celik, 2020a; Rittner, 2005; Rittner et al., 2001, 2008). Ακολούθως, τα οπιοειδή πεπτίδια που απελευθερώνονται από τα ανοσοκύτταρα, αναστέλλουν τη δράση της ουσίας P και του CGRP που εδράζονται στις απολήξεις των αλγοϋποδοχέων. Η απελευθέρωση οπιοειδών πεπτιδίων στην περιφέρεια δε διεκπεραιώνεται μόνο με τη σύνθεσή τους από κύτταρα του ανοσοποιητικού· οπιοειδή πεπτίδια μεταναστεύουν στην περιφέρεια από δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος μέσω επαγωγής της αξονικής μετανάστευσής από μόρια που καλούνται χημειοκίνες (Rittner et al., 2008).

Τα οπιοειδή πεπτίδια προέρχονται μέσω επεξεργασίας και τροποποίησης των πρόδρομων μορίων τους: προ-εγκεφαλίνη, προ-δυνορφίνη και προ-οπιομελανοκορτίνη (Froehlich, 1993). Η τελική δομή του κάθε πεπτιδίου καθορίζει και τη βιολογική του δραστηριότητα. Ειδικότερα, η β-ενδορφίνη έχει συσχετιστεί με το αίσθημα της ανταμοιβής στον εγκέφαλο και το στρες (Pilozzi et al., 2021), ωστόσο αξιοσημείωτες είναι οι αναλγητικές της ιδιότητες. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι εξωγενής έγχυση β-ενδορφίνης στον εγκέφαλο τρωκτικών παράγει αναλγησία (Loh et al., 1976), η οποία έχει διαπιστωθεί ότι είναι πολύ πιο αποτελεσματική από τη χορήγηση μορφίνης. Επιπλέον, πρόσφατα δείχθηκε ότι χορήγηση ουσίας που ανακουφίζει από το φλεγμονώδη πόνο, ανεβάζει σημαντικά τα επίπεδα της β-ενδορφίνης στην περιφέρεια (Roulaki et al., 2021). Στην ίδια μελέτη δείχθηκε ακόμη ότι η συγκεκριμένη ουσία επάγει και τη σύνθεση του πρόδρομου μορίου της εγκεφαλίνης, γεγονός που αποτελεί ισχυρή ένδειξη ότι η εγκεφαλίνη συμμετέχει στην ανακούφιση από το φλεγμονώδη πόνο (Roulaki et al., 2021). Αναφορικά με τις δυνορφίνες, ο ρόλος τους στον πόνο για την ώρα είναι αμφιλεγόμενος καθώς έχει φανεί να διαμεσολαβούν στην ανακούφιση από τη μηχανική αλλοδυνία, αλλά και να επάγουν πόνο μέσω της πρόσδεσής τους σε υποδοχείς της βραδυκινίνης (Lai et al., 2006; Negrete et al., 2017).

Υποδοχείς οπιοειδών

Η δράση των οπιοειδών πεπτιδίων διαμεσολαβείται από 4 κύριες κατηγορίες υποδοχέων: το μ, δ, κ και τον υποδοχέα των οπιοειδών τύπου 1 (Al-Hasani & Bruchas, 2011). Οι υποδοχείς των οπιοειδών ανήκουν στην κατηγορία των υποδοχέων που

συζευγνύονται με πρωτεΐνες G και ενεργοποιούν διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια (Minami & Satoh, 1995). Οι υποδοχείς των οπιοειδών συντίθενται στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας και έχουν την ικανότητα να διακινούνται προς την περιφέρεια σε παθολογικές καταστάσεις που ενεργοποιούν τους αλγούποδοχείς, ωστόσο, ομοίως με τα οπιοειδή πεπτίδια, όλο και αυξανόμενες μελέτες υποστηρίζουν τη σύνθεσή τους στην περιφέρεια από κύτταρα του ανοσοποιητικού (Machelska & Celik, 2020).

Από τους υποδοχείς των οπιοειδών αυτός με τη μεγαλύτερη εμπλοκή στον πόνο φαίνεται να είναι ο **μ υποδοχέας**. Σε αυτόν προσδέεται με μεγάλη συγγένεια το πεπτίδιο β-ενδορφίνη, ενώ συγγένεια παρουσιάζει και για τις εγκεφαλίνες (Stein et al., 2009). Επιπλέον ο μ υποδοχέας είναι και ο κύριος προσδέτης για το ισχυρό συνθετικό αναλγητικό μορφίνη. Ο **δ υποδοχέας** προσδένει με εξαιρετική συγγένεια τόσο τις εγκεφαλίνες όσο και τη β-ενδορφίνη. Η δράση του έχει συσχετιστεί με τον πόνο και τη φλεγμονή, καθώς μελέτες έχουν δείξει την αύξηση της σύνθεσής του σε παθολογικές καταστάσεις χρόνιου πόνου, παράλληλα με το γεγονός ότι οι αγωνιστές του εμφανίζουν αναλγητικές δράσεις σε διάφορα πειραματικά μοντέλα πόνου (Cahill et al., 2007). Ο **κ υποδοχέας** προσδέεται με μεγαλύτερη συγγένεια στις δυνορφίνες και η συσχέτισή του με τον πόνο έχει δειχθεί σε πειραματικά μοντέλα σπλαχνικού πόνου (Black & Trevethick, 1998; Rivière, 2004).

6.2 Ανοχή στα οπιοειδή και υπεραλγησία

Πέραν της αποτελεσματικής ανακούφισης από τον πόνο, η χρήση των συνθετικών οπιοειδών ενέχει και σοβαρές παρενέργειες. Τα πιο σοβαρά ζητήματα που καλούνται να διαχειριστούν οι κλινικοί σχετικά με τη χορήγηση οπιοειδών είναι η ανοχή και η υπεραλγησία, δυο διαδικασίες με παρόμοιο σηματοδοτικό μονοπάτι (Hayhurst & Durieux, 2016).

Η χρόνια χρήση οπιοειδών έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται σταδιακά η αναλγητική τους δράση και να απαιτούνται όλο και μεγαλύτερες δόσεις έως ότου επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, φαινόμενο που καλείται ανοχή και μπορεί να επιμένει για καιρό μετά τη διακοπή χρήσης τους (Khan & Mehan, 2021). Η ανοχή μπορεί να είναι είτε γενετική και να εμφανίζεται από την έναρξη της χορήγησης του οπιοειδούς, είτε επίκτητη λόγω της παρατεταμένης χρήσης του (Collett, 1998). Χρόνια χρήση οπιοειδών μπορεί να προκαλέσει προσαρμογές στο μονοπάτι αντίληψης του πόνου και

τη λειτουργία των υποδοχέων των οπιοειδών. Ενδεικτικό παράδειγμα η μορφίνη, άπαξ χορήγηση της οποίας μέσω ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού του μ υποδοχέα μειώνει τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), εν αντιθέσει με τη χρόνια χρήση της η οποία μέσω του ίδιου μονοπατιού ανεβάζει τα επίπεδα του cAMP (Khan & Mehan, 2021).

Μία ακόμη αξιοσημείωτη παρενέργεια που μπορεί να παρουσιαστεί από τη χρήση των οπιοειδών είναι η υπεραλγησία, η αυξημένη δηλαδή ευαισθησία στον πόνο. Ειδικότερα, χρόνια χορήγηση οπιοειδών και δη σε υψηλές δόσεις, είναι πιθανό να επάγει πόνο, χωρίς ωστόσο να είναι πλήρως αποσαφηνισμένος ο μηχανισμός που εμπλέκεται σε αυτό το φαινόμενο. Ο εθισμός στα οπιοειδή όπως η μεθαδόνη, μειώνει την ουδό του πόνου και την αντοχή στον πόνο, με αποτέλεσμα στέρηση από αυτά είτε χρόνια είτε οξεία, να επάγει υπεραλγησία (Koob, 2020). Οι προσαρμογές που έχουν αναγνωριστεί από την επαγόμενη από οπιοειδή υπεραλγησία, ομοίως με το φαινόμενο της ανοχής, εμπλέκουν και πάλι τις δομές και τα μόρια που εμπλέκονται στο μηχανισμό του πόνου, τους υποδοχείς του γλουταμικού, καθώς και το μ υποδοχέα των οπιοειδών (Khan & Mehan, 2021; Koob, 2020).

Κεφάλαιο 7^ο

7.1 Ο χρόνιος πόνος

Ο χρόνιος πόνος αποτελεί ένα σύνδρομο που έχει εξελιχθεί σε παγκόσμια επιδημία με οδυνηρό κοινωνικό και οικονομικό αντίκτυπο. Παρόλο που η εμφάνιση του χρόνιου πόνου συνήθως πυροδοτείται από κάποιο τραυματισμό ή ασθένεια, συνιστά μία ξεχωριστή πάθηση και όχι απλά ένα συνοδό σύμπτωμα (Mills et al., 2019). Σύμφωνα με τον IASP, ο χρόνιος πόνος συνιστά μια κατηγορία πόνου που επιμένει ή υποτροπιάζει για περισσότερο από 3 μήνες και επηρεάζει περίπου το 19% των Ευρωπαίων και περίπου το 20% των Αμερικάνων (Raffaeli et al., 2021; Treede et al., 2019). Σε πολλούς ασθενείς απαιτεί ξεχωριστή ειδική διαχείριση και αντιμετώπιση και σε αυτόν συμβάλλουν ψυχολογικοί, κοινωνικοί και βιολογικοί παράγοντες (Nicholas et al., 2019). Οι κύριες κατηγορίες χρόνιου πόνου περιλαμβάνουν: το πρωτοπαθή χρόνιο πόνο, το χρόνιο πόνο που σχετίζεται με τον καρκίνο, το χρόνιο πόνο έπειτα από επέμβαση ή τραύμα, το δευτερογενή μυοσκελετικό και σπλαχνικό πόνο, το χρόνιο νευροπαθητικό πόνο και το δευτεροπαθή πόνο κεφαλής και στοματοπροσωπικό πόνο (IASP, 2019).

Πρωτοπαθής χρόνιος πόνος

Ως χρόνιος πρωτοπαθής, χαρακτηρίζεται ο πόνος που εστιάζεται ανατομικά σε ένα ή περισσότερα σημεία του σώματος διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες και τα συμπτώματά του δεν άπτονται κάποιας περισσότερο αντιπροσωπευτικής διάγνωσης (Nicholas et al., 2019). Αυτό το είδος πόνου πλαισιώνεται από κοινωνικές και συναισθηματικές προεκτάσεις, καθώς ο πάσχοντας βιώνει αισθήματα άγχους, φόβου, δυσφορίας ενώ μπορεί να εμφανίσει καταθλιπτικές συμπεριφορές. Τη συναισθηματική αυτή φόρτιση συνοδεύει και ενισχύει η φυσική αναπηρία που μπορεί να προκληθεί και ο περιορισμός της συνήθους καθημερινής δραστηριότητας του ατόμου.

Χρόνιος πόνος που σχετίζεται με τον καρκίνο

Περίπου οι μισοί από τους πάσχοντες από καρκίνο θα αναπτύξουν χρόνιο πόνο σε κάποια φάση της ασθένειάς τους (Filipponi et al., 2022). Ο πόνος αυτός πυροδοτείται από την ύπαρξη είτε του αρχικού όγκου ή των μεταστάσεων, ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις είναι απόρροια της ίδιας της θεραπείας για τον καρκίνο και η διάγνωση του προϋποθέτει ότι έχουν αποκλειστεί οποιεσδήποτε άλλες πιθανές αιτιολογίες (IASP,

2019). Σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι εύκολη η διάκριση μεταξύ του πόνου που προκαλεί ένας όγκος, από τον πόνο που προκαλούν οι ιατρικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του όγκου. Σε αυτήν την περίπτωση ο ρόλος του κλινικού είναι υψίστης σημασίας για τον ακριβή εντοπισμό της αιτιολογίας του πόνου. Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση που αφορά το χρόνιο πόνο λόγω του καρκίνου, είναι ότι εμφανίζει φυλετικό διμορφισμό. Ειδικότερα, μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του μαστού, εμφανίζουν πιο έντονο πόνο και καταθλιπτική συμπεριφορά σε σύγκριση με τους άνδρες ασθενείς (Green et al., 2011).

Χρόνιος πόνος έπειτα από τραυματισμό ή επέμβαση

Είναι σύνηθες φαινόμενο να εγκαθίσταται πόνος σε μια περιοχή που προηγουμένως έχει υποστεί κάποιο τραυματισμό ή ιατρική παρέμβαση (Rosenberger & Pogatzki-Zahn, 2022). Ωστόσο, όταν ο πόνος ξεπερνά τους 3 μήνες και το χρονικό διάστημα επούλωσης του ιστού έχει παρέλθει, τότε συνιστά χρόνιο πόνο. Ο πόνος σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να έχει επεκταθεί και στους παρακείμενους ιστούς πέραν του αρχικού σημείου της βλάβης. Για την ορθή διάγνωση είναι απαραίτητο να έχει αποκλειστεί κάποια υποβόσκουσα παθολογία, όπως μόλυνση της πληγείσας περιοχής ή προϋπάρχοντας πόνος στην ίδια περιοχή. Υπάρχουν ορισμένα ήδη ιατρικών επεμβάσεων που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου όπως είναι ο ακρωτηριασμός, οι επεμβάσεις στο θώρακα και την κοιλιά. Ένας τρόπος να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης πόνου έπειτα από επέμβαση είναι η λαπαροσκοπική χειρουργική (Rosenberger & Pogatzki-Zahn, 2022).

Χρόνιος δευτερογενής μυοσκελετικός και σπλαχνικός πόνος

Ο χρόνιος δευτερογενής μυοσκελετικός πόνος αφορά τους μύες, τους τένοντες, τα οστά, τις αρθρώσεις και τα μαλακά μόρια. Η διάγνωση αυτού του πόνου αποτελεί πρόκληση για τους κλινικούς, καθώς είναι πιθανό να προκαλείται από βλάβες σε εν τω βάθει ιστούς, όπως είναι τα σπλάχνα, συνθήκη που συνιστά σπλαχνικό πόνο. Επιπλέον, πολλές φορές ο μυοσκελετικός πόνος συγχέεται με το νευροπαθητικό, ή είναι απόρροια αυτοάνοσων νοσημάτων και συνακόλουθης φλεγμονής, γι'αυτό θα πρέπει να εξετάζεται σε βάθος η προέλευση του πόνου πριν το χαρακτηρισμό του (IASP, 2019). Η πιο κοινή μορφή χρόνιου μυοσκελετικού πόνου είναι η οσφυαλγία η οποία εμφανίζεται κυρίως στους ενήλικες ηλικίας > 65 ετών και μπορεί να εκμηδενίσει την ποιότητα ζωής των πασχόντων (El-Tallawy et al., 2021).

Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος

Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος είναι πόνος που, όπως ορίστηκε σε προηγούμενη ενότητα αφορά βλάβη ή τραυματισμό του νευρικού σωματοαισθητικού συστήματος, με τη διαφορά ότι επιμένει για περισσότερο από 3 μήνες (IASP, 2019). Ο πόνος μπορεί να πυροδοτείται χωρίς την ύπαρξη ερεθίσματος ή μπορεί να εκδηλώνεται ως αυξημένη απόκριση σε ένα ερέθισμα. Για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου απαραίτητη προϋπόθεση είναι να έχει επιβεβαιωμένα προηγηθεί τραυματισμός ή ασθένεια που επηρεάζει το κεντρικό ή περιφερικό νευρικό σύστημα. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με απεικονιστικές, εργαστηριακές και νευροφυσιολογικές μεθόδους. Νόσοι που αποτελούν αιτίες ανάπτυξης νευροπαθητικού πόνου είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η διαβητική νευροπάθεια, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος Πάρκινσον, η νόσος του κινητικού νευρώνα και η νόσος Alzheimer. Οι ασθένειες αυτές και η φλεγμονή που τις συνοδεύει είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη πόνου.

Χρόνιος δευτεροπαθής κεφαλαλγία και στοματοπροσωπικός πόνος

Ο χρόνιος δευτεροπαθής πόνος της κεφαλής και του προσώπου αφορά πόνο σε αυτές τις δομές, ο οποίος έχει καθορισμένη αιτία και επιμένει για πάνω από 3 μήνες κατά τη διάρκεια των οποίων εμφανίζεται τουλάχιστον τις μισές μέρες (IASP, 2019). Επιπλέον η διάρκειά του θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 2 ώρες. Οι κύριοι τύποι χρόνιας κεφαλαλγίας είναι η ημικρανία, η κεφαλαλγία τάσης και η κεφαλαλγία λόγω κατάχρησης θεραπευτικής αγωγής.

7.2 Μετατροπή του οξέος σε χρόνιο πόνο

Μία ασθένεια, ένα τραυματισμός ή ιατρικές παρεμβάσεις που οδηγούν στην εκδήλωση του φυσιολογικού και αναμενόμενου οξέος πόνου, ενέχουν πάντα την πιθανότητα για μετατροπή του πόνου σε χρόνιο. Ο ρόλος των κλινικών έγκειται τόσο στη διαχείριση του χρόνιου πόνου, όσο και στη προσπάθεια αποτροπής της εκδήλωσης αυτού. Η διαχείριση του χρόνιου πόνου αποτελεί μία επίπονη και περίπλοκη διαδικασία, λόγω της πληθώρας των παραγόντων που συντελούν στην ανάπτυξή του.

Ο μηχανισμός του πόνου είναι το κλειδί για τη μετάβαση από τον οξύ στο χρόνιο πόνο και πιο συγκεκριμένα η ευαισθητοποίηση. Η απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών με σκοπό την ενίσχυση των σημάτων που παράγουν τα επώδυνα

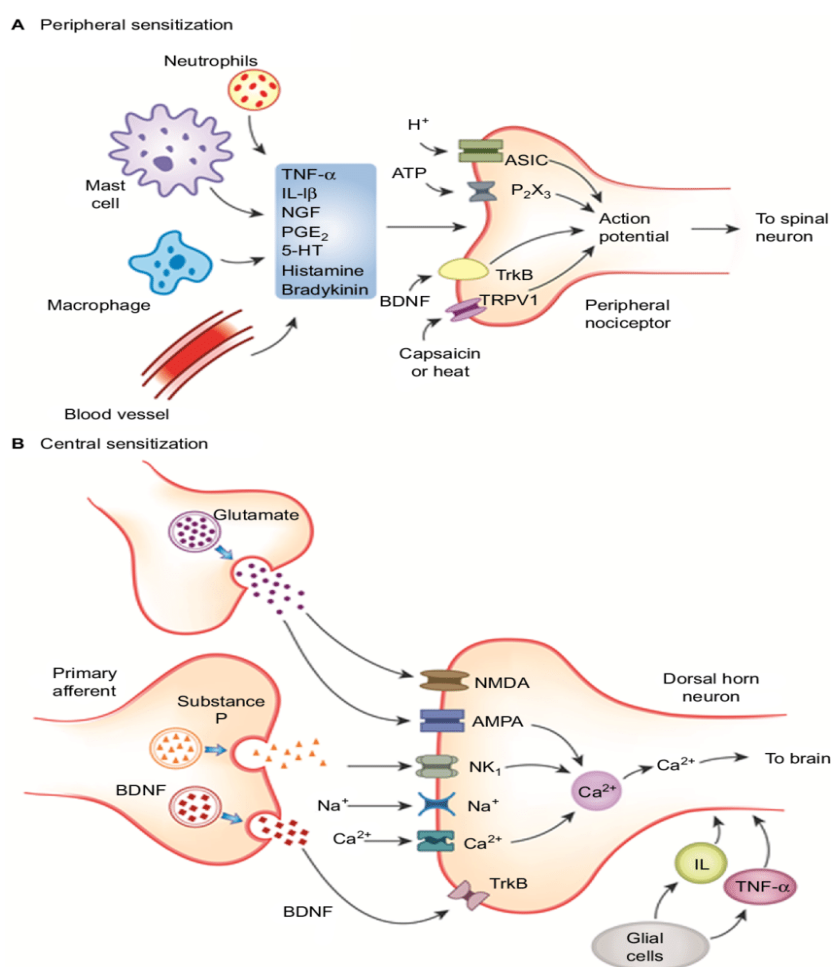
ερεθίσματα ως αποτέλεσμα της διέγερσης των αλγοϋποδοχέων, συνιστά την ευαισθητοποίηση (Ashmawi & Freire, 2016; Iatrou, 2003). Η ευαισθητοποίηση είναι είτε κεντρική είτε περιφερική και μπορεί να οδηγήσει σε αλλοδυνία, υπεραλγησία ή αυτόματο πόνο, ο οποίος πυροδοτείται χωρίς την ύπαρξη κάποιου ερεθίσματος επώδυνου ή ανώδυνου. Παράλληλα είναι και ο κύριος μηχανισμός που διέπει τη μετάβαση από τον οξύ στο χρόνιο πόνο τόσο στην περιφέρεια όσο και σε πιο κεντρικές δομές, όπως ο νωτιαίος μυελός, ο θάλαμος, η περιωδραγωγός φαιά ουσία, ο ουραίος πυρήνας και ο δικτυωτός σχηματισμός (Feizerfan & Sheh, 2015).

Περιφερική και Κεντρική Ευαισθητοποίηση

Η **περιφερική ευαισθητοποίηση** (Εικόνα 16.) αφορά τη μείωση της ουδού πυροδότησης με συνακόλουθη αύξηση της ευαισθησίας των περιφερικών αλγοϋποδοχέων. Η περιφερική ευαισθητοποίηση συνήθως απορρέει από τη φλεγμονή που επάγεται λόγω λοίμωξης ή τοπικής ιστικής βλάβης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την έκλυση φλεγμονωδών παραγόντων (ουσία P, προσταγλανδίνες, ισταμίνη, μονοξειδίο του αζώτου κ.α) από ανοσοκύτταρα ή βακτηριακές τοξίνες, που αυξάνουν το ρυθμό πυροδότησης των αλγοϋποδοχέων (Ashmawi & Freire, 2016; Costigan et al., 2009; Manion et al., 2019). Η παρατεταμένη φλεγμονώδης αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή ευαισθητοποίηση των αλγοϋποδοχέων και τροποποιήσεις που οδηγούν στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου. Ωστόσο, περιφερική ευαισθητοποίηση μπορεί να επαχθεί τόσο από δυσλειτουργία στους διαύλους ιόντων των αλγοϋποδοχέων, όσο και από το φαινόμενο της νευρογενούς φλεγμονής κατά το οποίο οι αλγοϋποδοχείς αυτοδιεγείρονται εκκρίνοντας φλεγμονώδη μόρια όπως η ουσία P και το CGRP (Matsuda et al., 2019). Το φαινόμενο της περιφερικής ευαισθητοποίησης είναι υπεύθυνο για την πρωτοπαθή υπεραλγησία ως απόρροια τοπικού τραυματισμού και μείωσης της ουδού διεγερσιμότητας των αλγοϋποδοχέων στο σημείο του τραύματος. Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη ένταση πόνου στην περιοχή που περιβάλλει το τραύμα, ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ιδιαίτερα επώδυνων ερεθισμάτων.

Η **κεντρική ευαισθητοποίηση** (Εικόνα 16.) αναφέρεται στη διαδικασία υπερδιέγερσης των νευρώνων του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού, μέσω της έκλυσης ουσίας P από τις ίνες C, η οποία επάγει την απελευθέρωση του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή, γλουταμικό. Η πυροδότηση των εν λόγω νευρώνων εξακολουθεί ακόμη και μετά το πέρας της διέγερσης των αλγοϋποδοχέων από ένα εξωτερικό

ερεθίσμα, καθώς η αυξημένη διεγερσιμότητά τους επάγει την εισροή ασβεστίου στα κύτταρα και την απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων, τα οποία συνεχίζουν να διεγείρουν τους αλγούποδοχείς ακόμη και απουσία ερεθίσματος (Ashmawi & Freire, 2016). Πρωταγωνιστικό ρόλο στην κεντρική ευαισθητοποίηση κατέχουν τα κύτταρα γλοίας, ενεργοποίηση των οποίων είναι το κύριο βήμα για την έκλυση των φλεγμονωδών μορίων που αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων του νωτιαίου μυελού (Feizerfan & Sheh, 2015). Η κεντρική ευαισθητοποίηση επάγει τη δευτεροπαθή υπεραλγησία όπου το αίσθημα του πόνου από μια τραυματισμένη περιοχή μεταφέρεται σε παρακείμενο ιστό. Επιπλέον, η κεντρική ευαισθητοποίηση μπορεί να προκαλέσει υπεραλγησία, αλλοδυνία και άλγος απουσία ερεθίσματος (Iatrou, 2003).



Εικόνα 16. Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της Περιφερικής και Κεντρικής ευαισθητοποίησης

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-peripheral-versus-central-sensitization-Notes-A-Peripheral-sensitization_fig3_315934301

7.3 Παράγοντες κινδύνου στη μετάβαση από τον οξύ στο χρόνια πόνο

Η στρατηγική διαχείρισης του χρόνιου πόνου περιλαμβάνει την αποφυγή των παραγόντων που αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσής του. Πιο συγκεκριμένα, όταν ένα ερέθισμα επάγει οξύ πόνο, εκδηλώνονται παθοφυσιολογικές και ψυχοσυναισθηματικές αλλαγές που μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια πόνο (Feizerfan & Sheh, 2015). Η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτών των παραγόντων είναι υψίστης σημασίας για την αποφυγή του χρόνιου πόνου και τη διασφάλιση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η πιο συχνή εκδήλωση χρόνιου πόνου έπειτα από ερέθισμα που επάγει οξύ πόνο, είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, περίπου το 12.3% των ασθενών που έχουν υποστεί καισαρική τομή αναφέρουν χρόνια πόνο, ενώ το ποσοστό των ασθενών με χρόνια πόνο έπειτα από θωρακοχειρουργική παρέμβαση εκτινάσσεται στο 50-80 % (McGreevy et al., 2011). Ο κίνδυνος εκδήλωσης χρόνιου πόνου που σχετίζεται με επέμβαση караδοκεί τόσο στο διάστημα πριν την επέμβαση, όσο και κατά τη διάρκεια αυτής και το αμέσως επόμενο διάστημα. Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο χρόνιου πόνου πριν την πραγματοποίηση κάποιας επέμβασης περιλαμβάνουν (Feizerfan & Sheh, 2015; McGreevy et al., 2011):

- ❖ Την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων όπως είναι η παχυσαρκία, οι αγκώδεις διαταραχές και οι διαταραχές ύπνου
- ❖ Γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν το μονοπάτι του πόνου
- ❖ Συναισθηματικούς παράγοντες όπως άγχος και στρες, κατάθλιψη, προηγούμενη αρνητική εμπειρία σχετική με ιατρικές παρεμβάσεις
- ❖ Το φύλο

Στους παράγοντες που συμβάλλουν στο χρόνια πόνο κατά τη διάρκεια της επέμβασης συγκαταλέγονται (McGreevy et al., 2011):

- ❖ Η χειρουργική τεχνική καθώς έχει παρατηρηθεί ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική μειώνει τη πιθανότητα εκδήλωσης χρόνιου πόνου (Rosenberger & Rogatzki-Zahn, 2022), όπως και το σημείο που υφίσταται την παρέμβαση
- ❖ Ο τραυματισμός κάποιου νεύρου κατά τη διάρκεια της επέμβασης
- ❖ Η εκδήλωση ισχαιμίας και φλεγμονής στον πάσχοντα ιστό

- ❖ Το είδος της αναισθησίας, η περιοχική αναισθησία μειώνει τον κίνδυνο της κεντρικής ευαισθητοποίησης (Kukreja et al., 2022)

Μετά το πέρας της επέμβασης η εκδήλωση χρόνιου πόνου επηρεάζεται από (McGreevy et al., 2011):

- ❖ Τη συναισθηματική και ψυχολογική κατάσταση του ασθενή
- ❖ Την εφαρμογή επιπρόσθετων θεραπειών όπως χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία
- ❖ Τη δημιουργία ουλής στο σημείο της επέμβασης και
- ❖ Την εκδήλωση υπεραλγησίας

7.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου

Η θεραπεία του χρόνιου πόνου αποτελεί μια μεγάλη πρόκληση για τους κλινικούς λόγω της ετερογένειας των χαρακτηριστικών του. Πρωταρχικός στόχος είναι η αντιμετώπιση της ρίζας του προβλήματος, στοχεύοντας στη θεραπεία της αιτίας που δημιουργεί τον πόνο. Στις περιπτώσεις που αυτό δεν καθίσταται δυνατό γίνεται προσπάθεια για την όσο δυνατόν αποτελεσματικότερη ανακούφιση από τον πόνο. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου εξαρτάται από διαφορετικούς παράγοντες όπως είναι το αίτιο που δημιουργεί τον πόνο, το είδος του πόνου που προκαλείται και τη συνολική εικόνα του ασθενή, όπως είναι η ηλικία και οι συννοσηρότητες του ασθενούς. Οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων που δίδονται για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά, μυοχαλαρωτικά, οπιοειδή και κανναβινοειδή.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Σε πολλές περιπτώσεις ο χρόνιος πόνος συνοδεύεται από τοπική ή συστηματική φλεγμονή λόγω του τραυματισμού ενός ιστού ή νεύρου, ή την ύπαρξη ασθένειας που συνοδεύεται από φλεγμονώδη αντίδραση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να επιτευχθεί μέσω της συνταγογράφησης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ουσιών όπως αναστολείς των ενζύμων της κυκλοοξυγενάσης τύπου 2 (Cox-2) (Ho et al., 2018; Qureshi O, 2023). Οι αναστολείς COX ταξινομούνται σε ειδικούς, μη ειδικούς και την ασπιρίνη (Qureshi O, 2023). Η κυκλοοξυγενάση αυξάνεται κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης όπου δρα επάγοντας τη φλεγμονή καθώς εμπλέκεται στο μονοπάτι σύνθεσης της προσταγλανδίνης (Qureshi O,

2023). Οι αναστολείς COX-2 παρόλη την αποτελεσματικότητα με την οποία αντιμετωπίζουν τον πόνο και τη φλεγμονή, χρήζουν περιορισμένης εφαρμογής λόγω των σοβαρών παρενεργειών που ενέχει η χρόνια χρήση τους κυρίως στο ανώτερο και κατώτερο γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα (Ho et al., 2018). Οι παρενέργειες του γαστρεντερικού ποικίλουν από απλή διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος (καούρα, δυσπεψία) και στομαχικά έλκη έως σοβαρή αιμορραγία και διάτρηση. Οι παρενέργειες εμφανίζονται συχνότερα σε άτομα άνω των 65 ετών με βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό ή άτομα που βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή (Qureshi O, 2023). Επιπλέον, η μόλυνση από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H.pylori*) αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών σε άτομα που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Ho et al., 2018; Qureshi O, 2023). Αναφορικά με τις καρδιαγγειακές διαταραχές, έχει δειχθεί ότι η χρήση των ΜΣΑΦ αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων μέσω της αυξημένης συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων που διεγείρει η χρήση τους (Ho et al., 2018).

Αγχολυτικά και Αντικαταθλιπτικά

Η χρήση αγχολυτικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έχει διπλό ρόλο στην ανακούφιση από το χρόνιο πόνο. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, υπάρχουν περιπτώσεις που ο πόνος επάγεται ή ενισχύεται από ψυχοσυναισθηματικά αίτια, χωρίς την ύπαρξη παθολογικών ευρημάτων. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνίσταται η χρήση αγχολυτικών και/ή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων για την καλύτερη διαχείριση του πόνου. Ωστόσο, ακόμη και στους ασθενείς με αναγνωρισμένη παθολογία που προκαλεί χρόνιο πόνο, η χρήση αγχολυτικών και αντικαταθλιπτικών μέσω της επίδρασης που ασκεί στη νευροδιαβίβαση του εγκεφάλου, μπορεί να τροποποιήσει την αντίληψη του πόνου. Η αντίληψη του πόνου είναι μια πολυσύνθετη διαδικασία στην οποία σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι νευροδιαβιβαστές (σεροτονίνη, νοραδρεναλίνη, γλουταμικό, GABA) μέσω της ενίσχυσης ή αναστολής των αλγαισθητικών ώσεων προς τον εγκέφαλο και την ανακούφιση από τον πόνο (Maizels & McCarberg, 2005). Αξίζει να σημειωθεί ότι μέσω της διαχείρισης του χρόνιου πόνου με αντικαταθλιπτική αγωγή, επιτυγχάνεται και η διαχείριση του άγχους, φόβου και δυσθυμίας που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με χρόνιο πόνο. Σε αυτήν τα κατηγορία φαρμάκων εμπíπτουν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCIs), οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), οι αναστολείς επαναπρόσληψης

σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs) και οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) (Birkinshaw et al., 2023).

Μυοχαλαρωτικά

Η λήψη μυοχαλαρωτικών αποτελεί μία ακόμη επιλογή για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου και ειδικά της οσφυαλγίας. Σε αυτήν την κατηγορία συναντάμε αγωνιστές ενζύμων που αναστέλλουν την πυροδότηση των νευρώνων και τη μετάδοση των αλγαισθητικών σημάτων όπως είναι το GABA αλλά και ουσίες με αντισπασμωδική δράση (Peck et al., 2020). Στην κατηγορία των μυοχαλαρωτικών εμπίπτουν και ουσίες με αντικαταθλιπτική δράση που ενισχύουν το σύστημα της νορεπινεφρίνης και παράλληλα καταστέλλουν την πυροδότηση των νευρώνων που σχετίζονται με την κίνηση στο εγκεφαλικό στέλεχος προάγοντας μυϊκή χάλαση (Peck et al., 2020).

Εξωγενή Οπιοειδή

Τα συνθετικά οπιοειδή (μορφίνη, ηρωίνη, φαιτανύλη, μεθαδόνη, τραμαδόλη) αποτελούν ουσίες με πολύ ισχυρές αναλγητικές ιδιότητες που δρουν μέσω των υποδοχέων των ενδογενών οπιοειδών μ, κ, δ με τους οποίους προσδένονται με υψηλή συγγένεια όμοια με εκείνη των ενδογενών οπιοειδών. Τα οπιοειδή όπως φαίνεται στην Εικόνα 17, διακρίνονται σε φυσικά αλκαλοειδή, ημισυνθετικά και συνθετικά (Pathan & Williams, 2012).

	NATURAL	SEMISYNTHETIC	SYNTHETIC
Source	Naturally occurring	Derived from natural opioids	Synthesized independently
Chemical Structure	Typical	Similar	Dissimilar
Examples	Morphine Codeine	Hydromorphone Oxymorphone Hydrocodone Oxycodone Heroin	Methadone Fentanyl Meperidine Tramadol

Εικόνα 17. Η ταξινόμηση των οπιοειδών σε φυσικά, ημισυνθετικά και συνθετικά.

Πηγή: https://socialsci.libretexts.org/Courses/Heritage_University/Brain_and_Behavior/09%3A_Opioids_and_Cannabinoids/9.01%3A_Opioids

Ο υποδοχέας στον οποίο έχουν αποδοθεί ως επί το πλείστον οι αναλγητικές δράσεις των οπιοειδών είναι ο μ (Pathan & Williams, 2012). Η μορφίνη, το οπιοειδές με την πιο ευρεία ιατρική χρήση, συνδέεται με υψηλότερη συγγένεια με το μ υποδοχέα, ωστόσο, εμφανίζει χαμηλότερη συγγένεια και με τους άλλους δυο υποδοχείς δ και κ . Η χρήση των οπιοειδών δεν έχει μόνο αναλγητικές ιδιότητες, αλλά έχει συνδεθεί και με πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες σημαντικότερες των οποίων είναι η ανοχή και η εξάρτηση που αναλύθηκαν σε προηγούμενη ενότητα. Επιπροσθέτως, μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη ευφορία ενισχύοντας την πιθανότητα κατάχρησής τους, αναπνευστική καταστολή και μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, για αυτό και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ελεγχόμενο περιβάλλον και αυστηρά και μόνο κατόπιν ιατρικής σύστασης. Στις λιγότερες σοβαρές παρενέργειες που είναι πιθανό να προκληθούν από τη χρήση τους είναι γαστρεντερικές διαταραχές και ο ο κνησμός (Pathan & Williams, 2012).

Κανναβινοειδή

Τα ενδογενή κανναβινοειδή μέσω των υποδοχέων τους CB1 και CB2 διεκπεραιώνουν πληθώρα λειτουργιών, όπως η ρύθμιση της όρεξης, η μνήμη και η μάθηση, η προστασία των νευρώνων και παράλληλα συμμετέχουν στο μονοπάτι αντίληψης του πόνου (van den Hoogen et al., 2022). Τα εξωγενή κανναβινοειδή δρώντας μέσω των ίδιων υποδοχέων έχουν αναλγητική δράση και μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατόπιν ιατρικής σύστασης σε συγκεκριμένες δόσεις. Η χρήση της κάνναβης ως αναλγητικό πηγαίνει πάνω από 5000 χρόνια πίσω όπου υπάρχουν ενδείξεις ότι αξιοποιούνταν στην ανατολίτικη ιατρική για την ανακούφιση από ρευματικούς πόνους και πόνους γέννας (Crocq, 2020). Τα τελευταία 30 χρόνια πληθαίνουν συνεχώς οι μελέτες που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της κάνναβης στην ανακούφιση από τον πόνο που συνδέεται με μορφές καρκίνου, το νευροπαθητικό πόνο, τους, την κεφαλαγία, την αρθρίτιδα αλλά και το μετεγχειρητικό πόνο (Piper et al., 2017). Η χρήση τους ωστόσο δεν είναι πλήρως απενοχοποιημένη και νόμιμη για όλα τα κράτη λόγω του κινδύνου εθισμού και παράνομου εμπορίου τους, για αυτό και θα πρέπει να γίνεται αποκλειστικά και μόνο κατόπιν ιατρικής σύστασης.

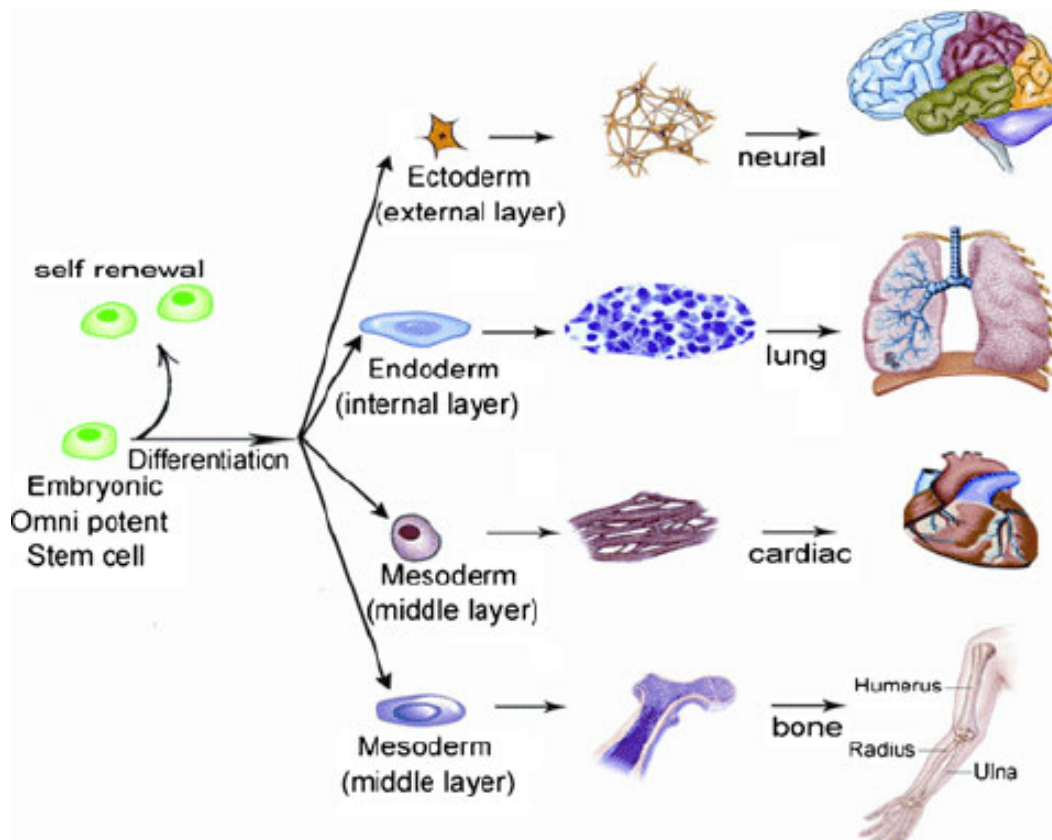
Μη φαρμακευτική προσέγγιση του χρόνιου πόνου

Η διαχείριση του χρόνιου πόνου σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να επιτευχθεί και με μη φαρμακευτικές μεθόδους ή συνδυασμό φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών τεχνικών. Στις μη φαρμακευτικές μεθόδους ανακούφισης από το χρόνιο πόνο είναι η ελεγχόμενη ηλεκτρική διέγερση των νευρώνων, μέσω της οποίας μπορεί να επιτευχθεί η αναστολή μετάδοσης των σημάτων του πόνου (Shi & Wu, 2023). Η εφαρμογή ζεστών και κρύων επιθεμάτων στο σημείο του πόνου επίσης έχειδειχθεί ότι μπορεί να προσφέρει ανακούφιση. Η εφαρμογή ζεστών επιθεμάτων αυξάνει τη ροή του αίματος στο σημείο και χαλαρώνει τους μύς, ενώ η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων προκαλεί συστολή των αγγείων μειώνοντας τη φλεγμονή και την έκλυση νευροδιαβιβαστών (Shi & Wu, 2023). Ένας ακόμη τρόπος καταστολής του χρόνιου πόνου είναι η εφαρμογή υπερήχων, οι οποίοι έχειδειχθεί ότι ενεργοποιούν κατιούσες οδούς από τον εγκέφαλο που ενισχύουν την έκλυση ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών που καταστέλλουν τη φλεγμονή και τη μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων προς τον εγκέφαλο (Shi & Wu, 2023). Από τις αρχαιότερες μεθόδους ανακούφισης από τον πόνο είναι η μάλαξη, μελέτες για την οποία έχουν δείξει ότι διεγείρει την απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών, προσφέροντας ανακούφιση από μυοσκελετικούς πόνους και κεφαλαλγίες (Shi & Wu, 2023). Μία ενδιαφέρουσα μη φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση του χρόνιου πόνου είναι ο βελονισμός, τεχνική που έχει τις ρίζες στην ανατολίτικη ιατρική. Ο βελονισμός κινητοποιεί ενδογενείς ουσίες που καταστέλλουν την αλγαισθησία και μειώνουν τη φλεγμονή (Shi & Wu, 2023).

Κεφάλαιο 8°

8.1 Τα βλαστικά κύτταρα- Ορισμός

Τα βλαστικά κύτταρα ή βλαστοκύτταρα αποτελούν ένα τύπο κυττάρων που απαντώνται τόσο σε έμβρυα όσο και σε ενήλικες σε όλα τα στάδια ανάπτυξής τους, τα οποία δεν έχουν διαφοροποιηθεί ώστε να κατέχουν συγκεκριμένη πρωτεϊνική δομή και ιδιότητες (Charitos et al., 2021; Zakrzewski et al., 2019). Όπως φαίνεται στην Εικόνα 18, τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα του προερμφυτευτικού εμβρύου και δημιουργούν την εξωδερμική, ενδοδερμική και μεσοδερμική στοιβάδα, ενώ τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα βρίσκονται σε συγκεκριμένους ιστούς και μπορούν να παράγουν τουλάχιστον ένα τύπο διαφοροποιημένου λειτουργικού απογόνου (Sobhani et al., 2017).



Εικόνα 18. Η αυτο-ανανέωση και η διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία, διατήρηση και επιδιόρθωση όλων των ιστών

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Representative-embryonic-stem-cell-differentiation-The-ectoderm-entoderm-and_fig1_228104247

Τα βλαστικά κύτταρα έχουν την ιδιότητα να διαφοροποιούνται προς όλες τις κατηγορίες κυττάρων του σώματος, συνιστώντας τα πρόδρομα μόρια όλων των τύπων κυττάρων (Charitos et al., 2021; Zakrzewski et al., 2019). Παράλληλα, από τα πλέον σημαντικά χαρακτηριστικά τους είναι η ικανότητά τους να αυτο-ανανεώνονται (Charitos et al., 2021; Zakrzewski et al., 2019). Ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται η διαφοροποίηση προς διαφορετικά κύτταρα και η αυτο-ανανέωση είναι μέσω συμμετρικής και ασύμμετρης διαίρεσης. Κατά την συμμετρική διαίρεση παράγονται κύτταρα όμοια με το μητρικό, αντιθέτως, η ασύμμετρη διαίρεση δημιουργεί τόσο κύτταρα όμοια με το μητρικό όσο και διαφορετικά, εξασφαλίζοντας με αυτόν τον τρόπο τόσο τη διαφοροποίηση όσο και την αυτο-ανανέωση (Charitos et al., 2021).

8.2 Η ιστορία των βλαστικών κυττάρων

Η προέλευση του όρου «βλαστικό κύτταρο» χρονολογείται στα τέλη του 19^{ου} αιώνα και πατέρας του θεωρείται ο Γερμανός ζωολόγος Ernst Haeckel (1834-1919), ο οποίος αναφέρθηκε σε μονοκύτταρους οργανισμούς ή πρωτόζωα οι οποίοι πίστευε ότι είναι πρόγονοι των πολυκύτταρων οργανισμών στους οποίους αναφέρονταν με τον όρο «Stammzellen» (αγγλική μετάφραση «stem cells») (Maehle, 2011). Ο Haeckel υποστήριζε ότι τα βλαστοκύτταρα αποτελούν την εξελικτική βάση όλων των φυτών και των ζώων, αποτελούνται από βλέννα και πρωτεΐνη και είναι απόγονοι των πιο πρωτόγονων μορφών ζωής (Maehle, 2011). Ακόμη, το 1877 αναφέρθηκε για πρώτη φορά στο γονιμοποιημένο ωάριο με τον όρο βλαστοκύτταρο ως το προγονικό κύτταρο όλων των μορφών ζωής, το οποίο έχει χαρακτηριστικά τόσο από το ωάριο όσο και από το σπερματοζωάριο (Maehle, 2011). Μελέτες της εποχής πάνω στο μυελό των οστών από τον ιστολόγο Franz Ernst Christian Neumann, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όλα τα ώριμα κύτταρα του αίματος προέρχονται από τη διαφοροποίηση ενός κοινού πρόδρομου κυττάρου, το οποίο λίγο αργότερα ονομάστηκε βλαστικό κύτταρο (Charitos et al., 2021).

Λίγο πριν το 1900 ο Weissmann (1834-1914) εργαζόμενος στο Ινστιτούτο Ζωολογίας του Πανεπιστημίου του Freiburg, αξιοποίησε τον όρο του βλαστικού κυττάρου στη θεωρία του «γεννητικού πλάσματος» το οποίο περιγράφονταν ως το περιεχόμενο του κυτταρικού πυρήνα που διαθέτει και μεταβιβάζει κληρονομικά χαρακτηριστικά στις επόμενες γενιές μέσω ωαρίων και σπερματοζωαρίων. Σε συνέχεια του έργου της θεωρίας του, ο βοηθός του Haecker, με τον όρο «βλαστοκύτταρο» αναφέρθηκε στο

αρχέγονο κύτταρα που αποτελεί το πρόδρομο κύτταρο όλων των σωματικών και γαμετικών κυττάρων (Maehle, 2011).

Σημαντικό ρόλο στην καθιέρωση και εξέλιξη της έννοιας των βλαστικών κυττάρων και σε συνέχεια της θεωρίας του Haecker, ο ζωολόγος Theodor Heinrich Boveri (1862-1915) υποστήριξε ότι βλαστικά κύτταρα είναι μία κατηγορία κυττάρων που συνιστούν μια γαμετική σειρά και ήταν ο πρώτος που αναφέρθηκε στην ιδιότητά τους να αναγεννούνται και να διαφοροποιούνται (Charitos et al., 2021). Η θεωρία του αυτή επεκτάθηκε και στα καρκινικά κύτταρα για τα οποία πίστευε ότι ξεκινούν από ένα κύτταρο που διαιρείται συνεχώς και ανεξέλεγκτα (Charitos et al., 2021).

Από το 1960 η επιστημονική έρευνα στις ιδιότητες και τη χρησιμότητα των βλαστικών κυττάρων είχε αρχίσει να κερδίζει όλο και περισσότερο ενδιαφέρον. Σταθμός υπήρξε η έρευνα των McCulloch και Till που διεξήγαγαν μελέτες σε βλαστικά κύτταρα προσπαθώντας να μετρήσουν τα κύτταρα-κλώνους που προκύπτουν από ένα και μόνο κύτταρο. Ειδικότερα, μεταμόσχευσαν βλαστικά κύτταρα στο μυελό των οστών ποντικών που προηγουμένως είχαν δεχθεί ακτινοβολία, στη σπλήνα των οποίων παρατήρησαν την εμφάνιση οζιδίων τα οποία στην πραγματικότητα είχαν δημιουργηθεί από ένα πρόδρομο κύτταρο, συνειδητοποιώντας σε μεταγενέστερο χρόνο ότι συνιστούν την προσπάθεια των βλαστικών κυττάρων να αναγεννηθούν (Charitos et al., 2021). Οι μελέτες αποτέλεσαν την αρχή της ιστορία της μεταμόσχευσης μυελού των οστών.

Τη δεκαετία του '80 επιτεύχθηκε για πρώτη φορά η καλλιέργεια βλαστικών κυττάρων από τους Evans και Kaufman, το έργο των οποίων τιμήθηκε με βραβείο Νόμπελ το 2007 (Charitos et al., 2021). Το 1988 έλαβε χώρα η πρώτη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων που συλλέχθηκαν από ομφάλιο λώρο, ενώ το 1992 ιδρύθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες η πρώτη τράπεζα βλαστοκυττάρων (Charitos et al., 2021). Ορόσημο στην πρόσφατη ιστορία των βλαστικών κυττάρων αποτελεί η ανακάλυψη των ανθρώπινων βλαστικών κυττάρων το 1998 από τον Thomson και η μετατροπή κυττάρων του δέρματος σε κύτταρα που προσομοιάζουν τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα, το 2007 από τον ίδιο (Charitos et al., 2021).

8.3 Ιδιότητες βλαστικών κυττάρων

Οι σπουδαιότερες ιδιότητες των βλαστικών κυττάρων για τις οποίες τα τελευταία χρόνια βρίσκονται στο προσκήνιο της επιστημονικής κοινότητας και συγκεντρώνουν μεγάλο ερευνητικό και ιατρικό ενδιαφέρον, είναι η αναγέννηση, η διαφοροποίηση από ένα κύτταρο σε πολλούς διαφορετικούς απογόνους και η ικανότητα λειτουργικής ανασύστασης ενός ιστού *in vivo* (Roobrouck et al., 2008). Διαταραχές στην ορθή λειτουργία των βλαστικών κυττάρων ευθύνονται για διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η ογκογένεση και το πρόωρο γήρας.

Με τον όρο **διαφοροποίηση** περιγράφεται η διαδικασία κατά την οποία τα βλαστικά κύτταρα διαιρούνται και σταδιακά εξειδικεύονται σε ένα κυτταρικό τύπο με συγκεκριμένες ιδιότητες (Roobrouck et al., 2008; Worku, 2021). Η διαδικασία αυτή εμπλέκει διαφορετικούς μηχανισμούς σηματοδότησης και γονιδιακής έκφρασης που μπορεί να επηρεάσουν την έκβασή της. Ανάλογα με την ικανότητά τους για διαφοροποίηση τα βλαστικά κύτταρα ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες (Worku, 2021):

- ❖ Τα **παντοδύναμα** βλαστικά κύτταρα (totipotent) που κατέχουν τη μεγαλύτερη διαφοροποιητική δυναμική, καθώς μπορούν να διαφοροποιηθούν σε όλα τα ενήλικα κύτταρα του σώματος και να προσφέρουν γενετικό υλικό στις επόμενες γενιές. Ο κύριος εκπρόσωπος παντοδύναμων βλαστικών κυττάρων είναι το γονιμοποιημένο ωάριο ή αλλιώς ζυγωτό. Παντοδύναμα βλαστικά κύτταρα βρίσκονται κυρίως σε πρώιμους εμβρυικούς και εξω-εμβρυϊκούς ιστούς ιδιαίτερα στο στάδιο λίγων διαιρέσεων μετά τη γονιμοποίηση (Malik & Wang, 2022).
- ❖ Τα **ολοδύναμα** βλαστικά κύτταρα (pluripotent) έχουν την ικανότητα να σχηματίσουν κύτταρα όλων των εμβρυικών στοιβάδων (εξωδερμικά, ενδοδερμικά, μεσοδερμικά), χωρίς την ικανότητα να σχηματίζουν εξω-εμβρυϊκές δομές όπως ο πλακούντας (Zakrzewski et al., 2019). Τα ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα χωρίζονται σε εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESCs) που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα των προεμφυτευτικών εμβρύων, και επαγόμενα ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs) που προέρχονται από το στρώμα του επιβλάστη των εμφυτευμένων εμβρύων (Romito & Cobellis, 2016; Zakrzewski et al., 2019).

- ❖ Τα **πολυδύναμα** βλαστικά κύτταρα (multipotent) έχουν μικρότερο φάσμα διαφοροποίησης από τις προηγούμενες κατηγορίες, ωστόσο μπορούν να διαφοροποιηθούν σε εξειδικευμένα κύτταρα συγκεκριμένων κυτταρικών σειρών (Zakrzewski et al., 2019). Τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα έχουν μεγάλη θεραπευτική χρήση και συμβάλλουν στην άμυνα και επούλωση του οργανισμού.
- ❖ Τα **ολιγοδύναμα** βλαστικά κύτταρα (oligopotent) έχουν περιορισμένο φάσμα διαφοροποίησης και μπορούν να δώσουν μόνο λίγα είδη κυττάρων (Zakrzewski et al., 2019). Κύριος εκπρόσωπος ολιγοδύναμων βλαστικών κυττάρων είναι τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, η κλινική σημασία των οποίων έγκειται στη μεταμοσχευτική τους ιδιότητα για τη θεραπεία αιματολογικών παθήσεων.
- ❖ Τα **μονοδύναμα** βλαστικά κύτταρα (unipotent) έχουν τη μικρότερη ικανότητα διαφοροποίησης, καθώς μπορούν να δώσουν μόνο ένα τύπο κυττάρων (Wofku, 2021). Επιπλέον, έχουν την ικανότητα να διαιρούνται επαναλαμβανόμενα, ιδιότητα που τα καθιστά ένα πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό μέσο στο πεδίο της αναγεννητικής ιατρικής (Zakrzewski et al., 2019).

Ανάλογα με τον ιστό προέλευσής τους τα βλαστικά κύτταρα διακρίνονται σε διαφορετικές κατηγορίες. Κατά αυτόν τον τρόπο προκύπτουν τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα και τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα. Τα **εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα** που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα του γονιμοποιημένου ωαρίου που βρίσκεται στο στάδιο της βλαστοκύστης και δίνουν γένεση στις τρεις στοιβάδες του εμβρύου, μπορούν να σχηματίζουν κάθε είδος κυττάρου συμπεριλαμβανομένων των γαμετών (Zare et al., 2014). Στο στάδιο του εμβρύου ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα προέρχονται επίσης από τον ομφάλιο λώρο, το αμνιακό υγρό και την αμνιακή μεμβράνη. Ο ομφάλιο λώρος και ο πλακούντας αποτελούν μια ζωτικής σημασίας πηγή βλαστικών κυττάρων, τα οποία δίνουν γένεση σε αιμοποιητικά κύτταρα που μπορούν να αξιοποιηθούν αποτελεσματικά σε μεταμοσχεύσεις (Zare et al., 2014). Στα πλεονεκτήματά τους συγκαταλέγεται η ευκολία στην επεξεργασία και αποθήκευσή τους, ο χαμηλός κίνδυνος επιμόλυνσεων και η ικανότητα συγκέντρωσης μεγάλης ποσότητας αυτών με κάθε γέννα (Zare et al., 2014). Τα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από το αμνιακό υγρό και την αμνιακή μεμβράνη έχει αποδειχθεί ότι έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται με πολύ υψηλούς ρυθμούς διατηρώντας την ιδιότητά τους ως ολοδύναμα κύτταρα χωρίς τερατογόνες ιδιότητες (Zare et al., 2014).

Αυτή τους η ιδιότητα τα καθιστά έναν εξαιρετικά ισχυρό και ασφαλές θεραπευτικό όπλο έναντι άλλων τύπων ενήλικων βλαστικών κυττάρων.

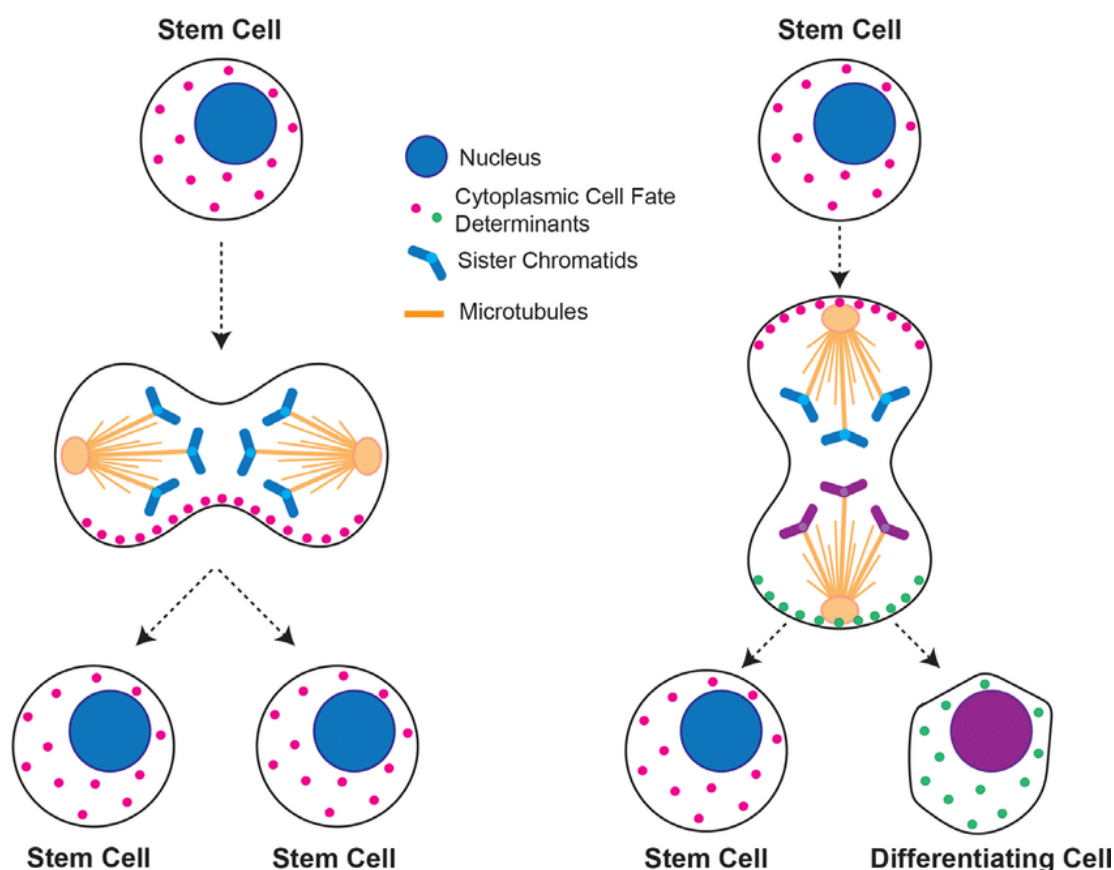
Οι κύριες κατηγορίες ενήλικων βλαστικών κυττάρων περιλαμβάνουν τα αιμοποιητικά, τα μεσεγχυματικά και τα νευρικά. Τα **αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα** εμφανίζουν ετερογένεια, βρίσκονται στο μυελό των οστών και αποτελούν περίπου το 0.05% του συνόλου των κυττάρων του, δίνοντας γένεση στο σύνολο των κυττάρων του αίματος (Zare et al., 2014). Τα αιμοποιητικά κύτταρα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αιματολογικών καρκίνων, αλλά και στην αντιμετώπιση γενετικών και γονιδιακών διαταραχών καθώς είναι εύκολα προσβάσιμα για γενετική τροποποίηση (Hawley et al., 2006). Τα **μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα** έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης σε πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων όπως κύτταρα λιπώδους ιστού, αγγειακού ιστού, συνδετικού ιστού, καθώς και κύτταρα χόνδρων και οστών (Zare et al., 2014). Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επούλωση και αποκατάσταση ιστών, καθώς έχουν την ικανότητα να μεταναστεύουν στο σημείο της βλάβης (τραυματισμός, όγκος, φλεγμονή) συμβάλλοντας στην αποκατάστασή του μέσω ενεργοποίησης ή καταστολής του ανοσοποιητικού, αγγειογένεσης και αναγέννησης (DiMarino et al., 2013). Τα **νευρικά βλαστικά κύτταρα** μπορούν να διαφοροποιηθούν σε νευρώνες, ολιγοδενδροκύτταρα, κύτταρα γλοίας και αστροκύτταρα (Zare et al., 2014). Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα αξιοποιούνται στην αποκατάσταση νευρολογικών παθήσεων όπως είναι η νόσος Πάρκινσον, η πολλαπλή σκλήρυνση και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά και σε τραυματισμούς εγκεφαλικών ιστών όπως είναι ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού (Ottoboni et al., 2020; Zare et al., 2014).

Η **αυτο-αναγέννηση** των βλαστικών κυττάρων αποτελεί τη διαδικασία κατά την οποία διαιρούνται και πολλαπλασιάζονται (συμμετρικά ή ασύμμετρα) σε θυγατρικά βλαστικά κύτταρα που κατέχουν και τα ίδια την ικανότητα της αυτο-αναγέννησης, ώστε να διασφαλιστεί το απόθεμά τους σε όλη τη διάρκεια ζωής του οργανισμού (He et al., 2009; Roobrouck et al., 2008). Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η αυτο-ανανέωση και ο πολλαπλασιασμός είναι δυο διαφορετικές έννοιες για τα βλαστικά κύτταρα παρόλο που σε πολλές περιπτώσεις εμπλέκουν τον ίδιο μηχανισμό. Ο πολλαπλασιασμός είναι μια ευρύτερη έννοια που ενσωματώνει όλους τους τύπους διαιρέσεων διαφορετικών τύπων κυττάρων. Αντιθέτως, η αυτο-ανανέωση προϋποθέτει ότι τουλάχιστον ένα από τα θυγατρικά κύτταρα διατηρεί την εξελικτική δυναμική του μητρικού κυττάρου (He et al., 2009).

Σε πολλές περιπτώσεις το είδος της διαίρεσης στην οποία θα υποβληθούν τα βλαστικά αποτελεί απάντηση στα ερεθίσματα που δέχεται από το εξωτερικό περιβάλλον. Ειδικότερα, η συμμετρική διαίρεση κυριαρχεί ως επιλογή στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν υψηλές απαιτήσεις για αύξηση του αριθμού των βλαστικών κυττάρων όπως είναι τα διαφορετικά στάδια ανάπτυξης ή η αποκατάσταση ενός τραυματισμένου ιστού (He et al., 2009). Αντιθέτως, όταν οι συνθήκες είναι σταθερές, ο κυρίαρχος τρόπος διαίρεσης των βλαστικών κυττάρων είναι η ασύμμετρη, καθώς συμβάλει στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ του αριθμού των βλαστικών κυττάρων και των διαφοροποιημένων (He et al., 2009).

Symmetric Cell Division

Asymmetric Cell Division



Εικόνα 19. Τα βλαστικά κύτταρα διαιρούνται είτε συμμετρικά παράγοντας δυο όμοια θυγατρικά κύτταρα, είτε ασύμμετρα παράγοντας ένα θυγατρικό και ένα διαφοροποιημένο κύτταρο.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Symmetric-versus-asymmetric-cell-division-Symmetric-cell-division-occurs-when-a-stem_fig1_348888936

Κεφάλαιο 9^ο – Ειδικό μέρος

9.1 Βλαστικά κύτταρα και χρόνιος πόνος

Όπως αναλύθηκε εκτενώς σε προηγούμενες ενότητες, ο χρόνιος πόνος αποτελεί μια εξουθενωτική κατάσταση για τον πάσχοντα που μειώνει δραματικά την ποιότητα ζωής του. Επιπλέον, περιορίζει δραματικά την παραγωγικότητα και την ικανότητα αυτοεξυπηρέτησής του προκαλώντας αισθήματα άγχους, φόβου, θυμού και κατάθλιψης. Κρίνεται επομένως ζωτικής σημασίας η εύρεση αποτελεσματικών τρόπων διαχείρισης εάν όχι εξάλειψης του χρόνιου πόνου. Οι μέχρι τώρα τρόποι διαχείρισης του χρόνιου πόνου ενώ έχουν καταφέρει να προσφέρουν κάποιου είδους ανακούφιση στους πάσχοντες, συνήθως δεν επιτυγχάνουν οριστική εξάλειψη αυτού.

Η σύγχρονη ιατρική έχει επενδύσει σημαντικά στη θεραπευτική αξιοποίηση των βλαστικών κυττάρων σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων. Η έναρξη της θεραπευτικής τους χρήσης έγινε σε αιματολογικές ασθένειες, όπου η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων έχει αποδειχθεί σωτήρια για πληθώρα ασθενών που πάσχουν από σοβαρές αναιμίες και κακοήθειες του αίματος όπως οι λευχαιμίες. Εν προκειμένω, τα βλαστικά κύτταρα προέρχονται είτε από μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα, είτε είναι βλαστοκύτταρα προερχόμενα από τον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο (Watt & Driskell, 2010). Ανάλογα με το είδος της παθολογίας που επιχειρούν να αντιμετωπίσουν, τα βλαστικά κύτταρα μπορεί να προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή ή από υγιή δότη επιχειρώντας τον επαναπρογραμματισμό της ανοσολογικής απόκρισης του ασθενή (Watt & Driskell, 2010). Στην πορεία των ετών, η θεραπευτική χρήση των βλαστικών κυττάρων έχει επεκταθεί στη θεραπεία νευροεκφυλιστικών ασθενειών, στην αποκατάσταση τραυματισμών, καθώς και στην αναγέννηση ιστών.

Σε συνέχεια της έρευνας για τις θεραπευτικές ιδιότητες των βλαστικών κυττάρων, την τελευταία δεκαετία η επιστημονική έρευνα και κατά επέκταση η χρήση τους έχει επεκταθεί στην προσπάθεια ανακούφισης από ποικίλα σύνδρομα πόνου. Σοβαρή οστεοαρθρίτιδα, καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου αλλά και μυοσκελετικοί πόνοι, όπως η νόσος του μεσοσπονδύλιου δίσκου, που δεν ανταποκρίνονται στις συμβατικές θεραπείες, έχει γίνει προσπάθεια να θεραπευτούν με μεταμόσχευση βλαστικών

κυττάρων (Han et al., 2019). Για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου ο κύριος τύπος βλαστικών κυττάρων που αξιοποιείται είναι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα.

Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, προέρχονται από το μεσόδερμα και συμμετέχουν στην αποκατάσταση ιστών και διαφοροποιούνται σε ποικίλες κατηγορίες κυττάρων. Χαρακτηριστικό που τα κάνει ισχυρό υποψήφιο για θεραπευτική μεταμόσχευση είναι η ιδιότητά τους να «ξεφεύγουν» από το ανοσοποιητικό σύστημα, συνεπώς δύναται να μεταμοσχευθούν χωρίς υψηλό ρίσκο κινητοποίησης της ανοσολογικής απόκρισης (Han et al., 2019). Επιπλέον, διακρίνονται από υψηλή ικανότητα αυτο-ανανέωσης και πλαστικότητας και παράλληλα έχουν την ιδιότητα να ενισχύουν την αγγειογένεση (Reissis et al., 2016). Τέλος, μπορούν να συλλεχθούν εύκολα από πολλά σημεία όπως ο λιπώδης ιστός, ο μυελός των οστών, ο αρθρικός υμένας και το ομφαλοπλακουντιακό αίμα (Reissis et al., 2016).

Ενδεικτικά, μια από τις διαδικασίες που ακολουθείται για τη συλλογή μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων προς μεταμόσχευση, περιλαμβάνει την επεξεργασία λιπώδους ιστού. Ειδικότερα, μέσω της διαδικασίας της λιποαναρρόφησης ή της εκτομής λιπώδους ιστού, συλλέγονται λιποκύτταρα τα οποία επεξεργάζονται με ειδικά ένζυμα που διασπούν τα κύτταρα. Στη συνέχεια τα διερρηγμένα λιποκύτταρα υφίστανται φυγοκέντρωση και το ίζημα που προκύπτει περιέχει βλαστικά κύτταρα αναμεμιγμένα με ενδοθηλιακά, αγγειακά, μυϊκά κύτταρα και ινοβλάστες (Han et al., 2019). Εν συνεχεία, με μια ειδική διαδικασία καθαρισμού του μίγματος απομονώνονται τα βλαστικά κύτταρα τα οποία καλλιεργούνται και προετοιμάζονται για μεταμόσχευση. Η διάκρισή τους σε μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα ύστερα από καλλιέργεια στο εργαστήριο έγκειται στην ιδιότητά τους να προσκολλώνται στο πλαστικό του καλλιεργητικού μέσου, στην ικανότητα διαφοροποίησής τους σε κύτταρα του λιπώδους ιστού, οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα, ενώ στην επιφάνειά τους πρέπει να φέρουν ένα ειδικό κυτταρικό αντιγόνο (Han et al., 2019).

Για τη μεταμόσχευση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων εφαρμόζονται κυρίως δυο τεχνικές. Η μία περιλαμβάνει τη χειρουργική μεταφορά τους στο σημείο του τραυματισμού, διαδικασία που πλεονεκτεί ως προς την ακρίβεια με την οποία τοποθετείται το μόσχευμα, ωστόσο περιλαμβάνει μεγαλύτερο χρόνο αποκατάστασης και νοσηλείας και αυξημένο κίνδυνο νευροαγγειακών επιπλοκών (Reissis et al., 2016). Εν αντιθέσει, η διαδερμική ενδοαρθρική έγχυση, συνιστά μια λιγότερη επεμβατική και

επίπονη τεχνική με μειωμένο κίνδυνο νευροαγγειακών επιπλοκών. Ωστόσο, είναι λιγότερο ακριβής από τη χειρουργική μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, με κύρια επιπλοκή την πιθανότητα μετανάστευσης των κυττάρων σε σημεία διαφορετικά της βλάβης (Reissis et al., 2016).

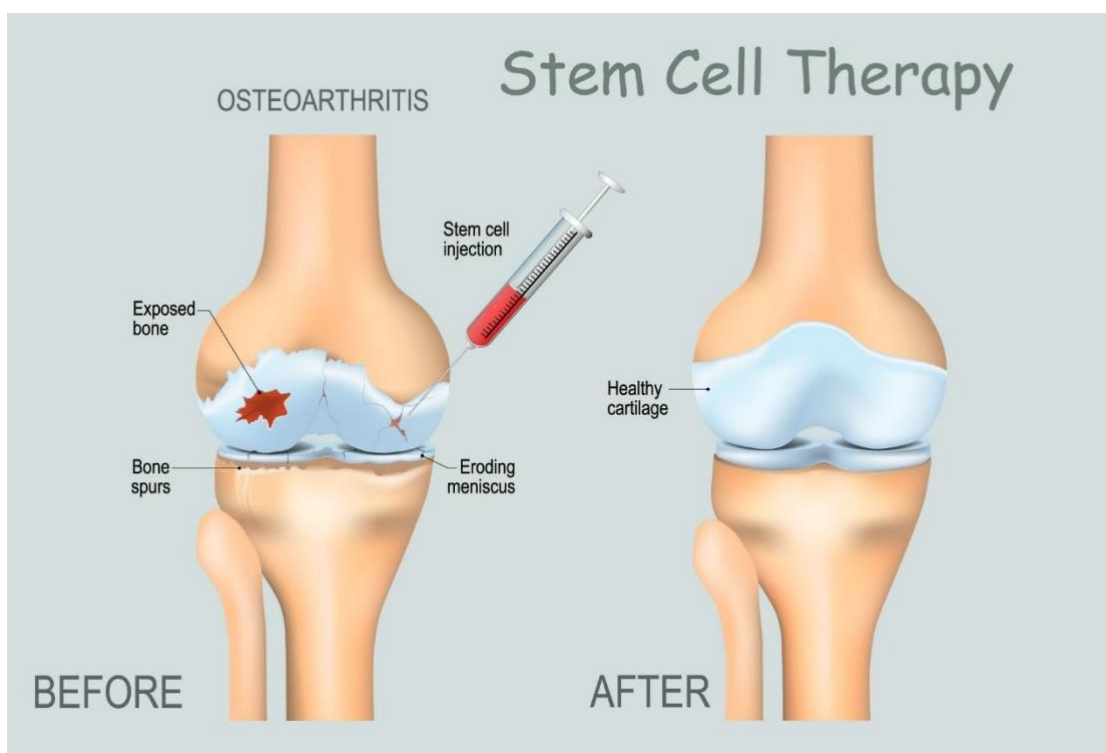
9.2 Μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων για την αντιμετώπιση του χρόνιου φλεγμονώδους πόνου που συνδέεται με οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα συνιστά μια χρόνια μη αναστρέψιμη πάθηση που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονώδη πόνο. Η παθολογία της έγκειται στην προοδευτική εκφύλιση του χόνδρου που καλύπτει την επιφάνεια των αρθρώσεων και οδηγεί σε υποχονδριακή σκλήρυνση των οστών και δημιουργία οστεόφυτων, με ταυτόχρονη παρουσία έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης (Wood et al., 2022). Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε σοβαρό χρόνο πόνο, ο οποίος είναι και το σύμπτωμα που οδηγεί τον ασθενή να αναζητήσει ιατρική βοήθεια.

Ο χόνδρος περιβάλλει τις αρθρώσεις και εκκρίνει κολλαγόνο και υαλουρονικό, απορροφώντας την πίεση που ασκείται στις αρθρώσεις και αποτρέποντας την τριβή μεταξύ των οστών. Ωστόσο, λόγω της απουσίας αιμοφόρων αγγείων και λεμφικής παροχής στο χόνδρο, οι βλάβες που υφίσταται είναι μη αναστρέψιμες καθώς δε μπορεί να επουλωθεί και να αναγεννηθεί (Han et al., 2019). Με σκοπό να ξεπεραστεί αυτός ο σκόπελος, έχει γίνει προσπάθεια μεταμόσχευσης μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων για την αποκατάσταση του χόνδρου, καθώς οι μέχρι τώρα θεραπευτικές τεχνικές (χειρουργικές ή φαρμακευτικές) στόχευαν ως επί το πλείστον στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και λιγότερο στην αποκατάσταση του χόνδρου. Μελέτες σε πειραματικό μοντέλο οστεοαρθρίτιδας του έσω μηριαίου κονδύλου κουνελιών, αποκάλυψαν ότι η μεταμόσχευση καλλιεργημένων μεσεγχυματικών κυττάρων επιδιόρθωσε αποτελεσματικά το χόνδρο και το υποχόνδριο οστό και κατάφερε να ελέγξει την πρόοδο της οστεοαρθρίτιδας (Wakitani et al., 1994). Τα βλαστικά κύτταρα είχαν διαφοροποιηθεί σε χονδροκύτταρα σε διάστημα περίπου δυο εβδομάδων, ενώ το υποχόνδριο οστό είχε πλήρως αναγεννηθεί σε 24 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση (Wakitani et al., 1994).

Όσον αφορά τις μελέτες στον άνθρωπο, το 2016 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μελέτης κλινικής δοκιμής κατά την οποία έγινε έγχυση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γονάτου σταδίου II ή III (Soler et al., 2016).

Ειδικότερα, στη μελέτη συμμετείχαν 15 ασθενείς η μέση ηλικία των οποίων ήταν τα 52 έτη και έπασχαν από σοβαρή οστεοαρθρίτιδα και χρόνιο πόνο. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έγχυση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων που είχαν απομονωθεί από το μυελό των οστών. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε ως προς τον πόνο και την αποκατάσταση του χόνδρου, αλλά και την ασφάλεια και ανοχή του μοσχεύματος. Η εκτίμηση του πόνου πραγματοποιήθηκε μέσω αναγνωρισμένων κλιμάκων μέτρησης και αξιολόγησης του πόνου, ενώ η ποιότητα του χόνδρου που σχηματίστηκε αξιολογήθηκε μέσω μαγνητικής τομογραφίας σε διάστημα 12 μηνών. Τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής έδειξαν ότι ο πόνος άρχισε να υποχωρεί 8 ημέρες μετά την έγχυση των βλαστικών κυττάρων, αποτέλεσμα που διατηρήθηκε 12 μήνες μετά. Παράλληλα, η μαγνητική τομογραφία αποκάλυψε το σχηματισμό νέου χόνδρου σε όλους τους ασθενείς σε διάστημα 12 μηνών από την έγχυση των βλαστοκυττάρων (Εικόνα 20.). Αξίζει να επισημανθεί ότι οι παρενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ελάχιστες και περιλάμβαναν κυρίως ήπια αρθραλγία ή οσφυαλγία.



Εικόνα 20. Σχηματική αναπαράσταση αποκατάστασης οστεοαρθρίτιδας με έγχυση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων.

Πηγή: <https://www.painmanagementchicago.com/stem-cell/>

Αξίζει να αναφερθεί ότι διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων σε χονδροκύτταρα είναι μια ευαίσθητη διαδικασία που επηρεάζεται από τη δράση κυτοκινών, ορμονών και αυξητικών παραγόντων (Zhao et al., 2018). Ο μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF- β) διεγείρει την παραγωγή κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών από τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα και συνδυαστικά με το βασικό αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (bFGF), τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους σε χονδροκύτταρα (Zhao et al., 2018). Άλλος ένας παράγοντας που συνεισφέρει στη διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων σε χονδροκύτταρα είναι οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMPs). Οι BMPs και κυρίως η BMP-7 δρα συνεργιστικά με τον TGF- β επάγοντας το σχηματισμό του χόνδρου (Zhao et al., 2018).

9.3 Η χρήση των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ζωικά πειραματικά μοντέλα

Η πολύπλοκη παθολογία του νευροπαθητικού πόνου καθιστά εξαιρετικά δύσκολη την αποτελεσματική θεραπεία του, καθώς εμπλέκει πληθώρα δομών του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Η χρήση των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, έγκειται στην ιδιότητά τους να μεταναστεύουν στο σημείο της βλάβης και να εκκρίνουν παράγοντες που τρέφουν, προστατεύουν και ενισχύουν τη διαφοροποίηση των νευρώνων και κατά επέκταση συμβάλλουν στην αποκατάσταση νευρικών βλαβών (Han et al., 2019). Ειδικότερα, ο NGF παρόλο που έχειδειχθεί ότι επάγει υπεραλγησία, είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση και επιβίωση των αισθητικών νευρώνων, καθώς και για τη δημιουργία των αλγοϋποδοχέων (Ossipov, 2011). Επιπλέον ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τη κυτταρική σειρά της νευρογλοίας (GDNF) έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες και επάγει τη νευρογένεση και τη νευρωνική πλαστικότητα (Ossipov, 2011). Επιπροσθέτως, η έκφραση αυξητικών παραγόντων και χημειοκινών από τα βλαστικά κύτταρα, ενισχύει την ικανότητα μετανάστευσής τους προς το σημείο τραυματισμού, όπως έχειδειχθεί σε ζωικά μοντέλα τραυματισμών όπου εγχέονται βλαστικά κύτταρα (da Silva Meirelles et al., 2009).

Το 2004 ο Mahmood και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μελέτη η οποία έδειξε ότι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα εκκρίνουν NGF σε ζωικό πειραματικό μοντέλο τραυματική εγκεφαλικής βλάβης (Mahmood et al., 2004). Οι μελέτες έλαβαν χώρα σε

12 αρουραίους οι οποίοι υπέστησαν τραυματική εγκεφαλική βλάβη και μια μέρα αργότερα τους χορηγήθηκαν μεσεγχυματικά κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών ενδοφλεβίως. Στη συνέχεια τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε κινητικές και νευρολογικές μελέτες, καθώς και μελέτες κατανομής των μεσεγχυματικών κυττάρων και έκφρασης νευροτροφικών παραγόντων. Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα μετανάστευσαν στο σημείο του τραυματισμού και βελτίωσαν τη συνολική λειτουργικότητα των πειραματόζωων. Επιπλέον, αύξησαν την έκφραση των νευροτροφικών παραγόντων NGF και BDNF στο σημείο του τραυματισμού, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ότι η ευεργετική δράση των μεσεγχυματικών κυττάρων στο νευροπαθητικό πόνο πιθανά συνδέεται με την επαγωγή της έκφρασης νευροτροφικών παραγόντων.

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι κατά το νευροπαθητικό πόνο συνυπάρχει ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, με κύριους πρωταγωνιστές τα κύτταρα γλοίας τα οποία εκκρίνουν φλεγμονώδης παράγοντες (IL-6, TNF- α , IL-1 β , χημειοκίνες, ελεύθερες ρίζες, προσταγλανδίνες) ενισχύοντας την αλγαισθησία (Li et al., 2017). Ένας ακόμη μηχανισμός με τον οποίο τα βλαστικά κύτταρα αποτελούν ένα πολλά υποσχόμενο μέσο θεραπείας του νευροπαθητικού πόνου, είναι η ικανότητά τους να καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, εκλύοντας πληθώρα αντιφλεγμονωδών, αγγειογενετικών και ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (Liu et al., 2020).

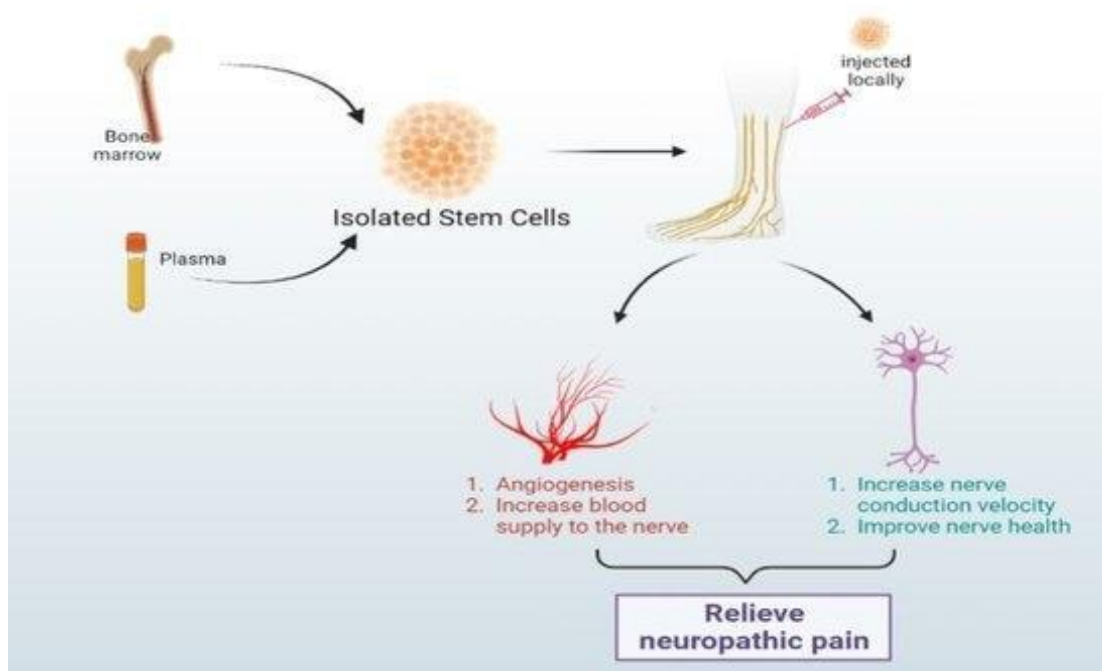
Ενδεικτικές μελέτες που αποδεικνύουν την αντιφλεγμονώδη δράση των βλαστικών κυττάρων δημοσιεύτηκε το 2014 και 2017 από το Zhang και το Mert και τους συνεργάτες τους (Mert et al., 2017; Zhang et al., 2014). Η ομάδα του Zhang χρησιμοποίησε ένα μοντέλο νευροπαθητικού πόνου σε αρουραίους μέσω απολίνωσης του νωτιαίου νεύρου. Επτά ημέρες μετά την επαγωγή του νευροπαθητικού πόνου έγινε ενδοραχιαία έγχυση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων και αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα ως προς τον πόνο και την έκφραση φλεγμονωδών παραγόντων. Η μελέτη απέδειξε ότι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα ανακουφίζουν από την αλλοδυνία 10 ημέρες μετά την έγχυσή τους και μειώνουν την παραγωγή ενεργών ελεύθερων ριζών (ROS) στο ραχιαίο κέρατο (Zhang et al., 2014). Ο Mert και οι συνεργάτες του επήγαν νευροπαθητικό πόνο μέσω απολίνωσης του ισχιακού νεύρου σε αρουραίους και αξιολόγησαν την υπεραλγησία, την αλλοδυνία και την έκφραση κυτοκινών μετά τη χορήγηση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων προερχόμενο από λιπώδη ιστό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα βλαστικά κύτταρα μειώνουν την

υπεραλγησία και την αλλοδυνία και μειώνουν τις προφλεγμονώδης κυτοκίνες (IL-6, IL-1β), αυξάνοντας παράλληλα τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10 στο ισχιακό νεύρο (Mert et al., 2017).

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι παρά τις ποικίλες ευεργετικές δράσεις που παρουσιάζει η χρήση των βλαστικών κυττάρων σε ζωικά μοντέλα χρόνιου πόνου, η θεραπευτική χρήση τους θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και χρήζει ακόμη περισσότερων μελετών ώστε να διασφαλιστεί η απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών. Όπως όλες οι ιατρικές παρεμβάσεις, έτσι και η χρήση των βλαστοκυττάρων μπορεί να ελλοχεύει κινδύνους. Επί παραδείγματι, έχει δειχθεί ότι σε ζωικό πειραματικό μοντέλο νευροπαθητικού πόνου μέσω τραυματισμού του νωτιαίου νεύρου, η μεταμόσχευση νευρικών βλαστικών κυττάρων παρόλο που βελτίωσε την κινητική ικανότητα, οδήγησε σε αλλοδυνία στο πέλμα που δεν είχε υποστεί βλάβη (Hofstetter et al., 2005).

9.4 Η χρήση των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ανθρώπινες πιλοτικές μελέτες

Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια σοβαρή επιπλοκή του χρόνιου σακχαρώδη διαβήτη που προκαλείται λόγω του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης και των βλαβών που δημιουργούνται στα αγγεία. Συνέπεια της διαβητικής νευροπάθειας είναι ο νευροπαθητικός πόνος λόγω βλαβών στα περιφερικά νεύρα, καθώς και η δημιουργία ελκών που επουλώνονται δύσκολα. Η ύπαρξη ανοικτών πληγών μπορεί να οδηγήσει σε μολύνσεις όπως είναι η γάγγραινα, που οδηγούν σε νέκρωση ιστών και κατά συνέπεια ακρωτηριασμούς. Μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010 παρουσίασε το περιστατικό ασθενή με διαβήτη τύπου I ο οποίος υπέφερε από γάγγραινα στα δάχτυλα των χεριών (Comerota et al., 2010). Στον ασθενή έγινε απομόνωση και μεταμόσχευση βλαστικών και προγονικών κυττάρων από το μυελό των οστών στα χέρια, με τα αποτελέσματα να δείχνουν αξιοσημείωτη υποχώρηση του πόνου. Πιο συγκεκριμένα, δυο μήνες μετά την έγχυση των βλαστοκυττάρων έγινε εκτίμηση του πόνου του ασθενούς με διεθνώς αναγνωρισμένα σκορ, όπου φάνηκε πλήρης υποχώρηση του πόνου, ενώ παράλληλα βελτιώθηκε η αρτηριακή αιμάτωση του ιστού και επιτεύχθηκε επούλωση των ακρωτηριασμένων άκρων (Comerota et al., 2010). Ο μηχανισμός δράσης των βλαστοκυττάρων απεικονίζεται στην Εικόνα 21.



Εικόνα 21. Τοπική έγχυση βλαστοκυττάρων ανακουφίζει από το νευροπαθητικό πόνο που προκαλεί η διαβητική νευροπάθεια μέσω επαγωγής της αγγειογένεσης και της ακόλουθης αιμάτωσης του ιστού, καθώς και με τη βελτίωση της λειτουργίας των νευρώνων.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2076-3425/13/2/255>

Μία ακόμη δημοσιευμένη μελέτη ιατρικού περιστατικού όπου εφαρμόστηκε πειραματική θεραπεία με βλαστοκύτταρα, περιλαμβάνει ασθενή με σοβαρό τραυματισμού νωτιαίου μυελού και πολύ υψηλής έντασης νευροπαθητικό πόνο. Στο συγκεκριμένο ασθενή έγινε ενδοραχιαία έγχυση βλαστικών κυττάρων τόσο δικών του όσο και προερχόμενο από ομφαλοπλακουντιακό αίμα, με τα αποτελέσματα να δείχνουν εξαιρετικά αποτελέσματα τόσο στη μείωση της έντασης του νευροπαθητικού πόνου, όσο και στην αποκατάσταση συνοδών σωματικών λειτουργιών όπως η μυϊκή και εντερική λειτουργία (Ichim et al., 2010). Αξίζει να επισημανθεί ότι ο ασθενής δεν παρουσίασε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που να σχετίστηκε με τη χρήση των βλαστοκυττάρων.

Μία ακόμη περίπτωση σοβαρού νευροπαθητικού πόνου είναι η εκφυλιστική νόσος του δίσκου, μια πολυπαραγοντική νόσος που προκαλείται λόγω αλλαγών στην αναλογία των συστατικών που σχηματίζουν το μεσοσπονδύλιο δίσκο (νερό, πρωτεογλυκάνες και κολλαγόνο) (Barakat et al., 2019). Στη συγκεκριμένη περίπτωση η εφαρμογή των

βλαστοκυττάρων έχει ως στόχο στην αποκατάσταση της δομής του μεσοσπονδύλιου δίσκου και στον έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης, και είναι προτιμότερο να εφαρμόζεται σε όσο το δυνατόν πιο αρχικό στάδιο της εκφύλισης. Οι κύριες κατηγορίες βλαστοκυττάρων που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγέννηση του μεσοσπονδύλιου δίσκου, είναι τα μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από το μυελό των οστών και το λιπώδη ιστό, αλλά λόγω του επεμβατικού τρόπου συλλογής τους, τελευταία το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην απομόνωση και εφαρμογή ομφαλοπλακουντιακών βλαστοκυττάρων (Barakat et al., 2019).

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της χρήσης των βλαστοκυττάρων στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου λόγω εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου, προκαταρκτικά δεδομένα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς δείχνουν ικανή μείωση της οσφυαλγίας και αύξηση της συνολικής λειτουργικότητας σε 9 στους 10 ασθενείς, μόλις 3 μήνες μετά την έγχυση των βλαστοκυττάρων στο δίσκο, χωρίς την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, παρόλο που το επίπεδο του νερού που περιβάλλει το δίσκο αυξήθηκε σε διάστημα 12 μηνών, η θεραπεία δεν κατάφερε να αποκαταστήσει το ύψος του δίσκου, όπως φάνηκε έπειτα από μαγνητική τομογραφία (Orozco et al., 2011). Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται από μία ακόμη μελέτη κλινικής δοκιμής σε 26 ασθενείς με σοβαρή εκφύλιση μεσοσπονδύλιου δίσκου και μέτριο έως σοβαρό νευροπαθητικό πόνο (Techy, 2015). Οι ασθενείς στους οποίους έγινε έγχυση βλαστοκυττάρων στον πολφώδη πυρήνα του πάσχοντος δίσκου, ανέφεραν σημαντική μείωση της έντασης του πόνου μόλις 14 ημέρες μετά τη θεραπεία. Σημαντικό εύρημα στην συγκεκριμένη μελέτη είναι η αύξηση του ύψους του δίσκου που διαπιστώθηκε μέσω μαγνητικής τομογραφίας σε 8 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βλαστοκύτταρα (Techy, 2015).

Συμπεράσματα

Ο χρόνιος πόνος είναι μία σωματικά και ψυχολογικά εξουθενωτική κατάσταση για τους πάσχοντες, που έχει πάρει τις διαστάσεις πανδημίας επηρεάζοντας πολύ μεγάλο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού. Ο χρόνιος πόνος απαντάται ως επί τω πλείστων σε μεγαλύτερες ηλικίες, ωστόσο ολοένα και περισσότερο τείνει να επηρεάζει τις παραγωγικές ηλικίες προκαλώντας μεγάλη κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση. Κρίνεται λοιπόν απαραίτητη η εύρεση αποτελεσματικού τρόπου εξάλειψης και διαχείρισης του χρόνιου πόνου. Οι μέχρι τώρα θεραπείες αν και έχουν καταφέρει να προσφέρουν σε ένα βαθμό ανακούφιση στους πάσχοντες, η χρήση τους ενέχει κινδύνους σοβαρών παρενεργειών και σε συνάρτηση με την αδυναμία τους να θεραπεύσουν την εστία του προβλήματος, κρίνονται αναποτελεσματικές.

Τα τελευταία χρόνια μεγάλο κομμάτι της έρευνας έχει στραφεί στις θεραπευτικές ιδιότητες των βλαστοκυττάρων. Η χρήση τους τόσο σε ζωικά πειραματικά μοντέλα φλεγμονώδους και νευροπαθητικού πόνου, όσο και σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρό χρόνιο πόνο, έχει δείξει αξιοσημείωτα αποτελέσματα ως προς την εξάλειψη του πόνου και την αποκατάσταση της βλάβης, στην πλειονότητά τους χωρίς την παρουσία σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Για το λόγο αυτό συνιστούν ένα πολλά υποσχόμενο όπλο στην οριστική θεραπεία του χρόνιου πόνου. Ωστόσο, καθώς συνιστούν ένα σχετικά καινούργιο πεδίο επιστημονικού ενδιαφέροντος, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα ώστε να αποσαφηνιστεί πλήρως ο μηχανισμός και το φάσμα δράσης τους και να αποτραπούν οποιεσδήποτε μικρές ή εκτεταμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό δύναται να επιτευχθεί με τη συνεχιζόμενη επιστημονική έρευνα σε πειραματικό επίπεδο, αλλά και με την αύξηση του αριθμού των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές και του διαστήματος παρακολούθησής αυτών.

Βιβλιογραφία

- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. In *Veterinary World* (Vol. 11, Issue 5, pp. 627–635). *Veterinary World*. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
- Abou Elella, R., Adalaty, H., Koay, Y. N., Mokrusova, P., Theresa, M., Male, B., Francis, B., Jarrab, C., & Al Wadai, A. (2015). The efficacy of the COMFORT score and pain management protocol in ventilated pediatric patients following cardiac surgery. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2(3–4). <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2015.11.001>
- Adair, R. K. (1999). A model of the detection of warmth and cold by cutaneous sensors through effects on voltage-gated membrane channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(21). <https://doi.org/10.1073/pnas.96.21.11825>
- Al-Hasani, R., & Bruchas, M. R. (2011). Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. In *Anesthesiology* (Vol. 115, Issue 6, pp. 1363–1381). <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>
- Arcilla, C. K., & Tadi, P. (2020). Neuroanatomy, Unmyelinated Nerve Fibers. In *StatPearls*.
- Armstrong, S. A., & Herr, M. J. (2019). Physiology, Nociception. In *StatPearls*.
- Ashmawi, H. A., & Freire, G. M. G. (2016). Peripheral and central sensitization. *Revista Dor*, 17. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160044>
- Barakat, A. H., Elwell, V. A., & Lam, K. S. (2019). Stem cell therapy in discogenic back pain. In *Journal of Spine Surgery* (Vol. 5, Issue 4). <https://doi.org/10.21037/jss.2019.09.22>
- Baral, P., Udit, S., & Chiu, I. M. (2019). Pain and immunity: implications for host defence. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 19, Issue 7). <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>
- Barcena De Arellano, M. L., Arnold, J., Vercellino, G. F., Chiantera, V., Ebert, A. D., Schneider, A., & Mechsner, S. (2011). Influence of nerve growth factor in endometriosis-associated symptoms. *Reproductive Sciences*, 18(12). <https://doi.org/10.1177/1933719111410711>
- Birkinshaw, H., Friedrich, C. M., Cole, P., Eccleston, C., Serfaty, M., Stewart, G., White, S., Moore, R. A., Phillippo, D., & Pincus, T. (2023). Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2023, Issue 5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014682.pub2>

- Birklein, F., Schmelz, M., Schifter, S., & Weber, M. (2001). The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology*, *57*(12). <https://doi.org/10.1212/WNL.57.12.2179>
- Black, D., & Trevethick, M. (1998). The kappa opioid receptor is associated with the perception of visceral pain. In *Gut* (Vol. 43, Issue 3, pp. 312–313). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/gut.43.3.312>
- Boettger, M. K., Hensellek, S., Richter, F., Gajda, M., Stöckigt, R., Von Banchet, G. S., Bräuer, R., & Schaible, H. G. (2008). Antinociceptive effects of tumor necrosis factor α neutralization in a rat model of antigen-induced arthritis: Evidence of a neuronal target. *Arthritis and Rheumatism*, *58*(8). <https://doi.org/10.1002/art.23608>
- Bs, G., & Stein, C. (n.d.). *Local analgesic effect of endogenous opioid peptides*.
- Cahill, C. M., Holdridge, S. V., & Morinville, A. (2007). Trafficking of δ -opioid receptors and other G-protein-coupled receptors: implications for pain and analgesia. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 28, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.11.003>
- Charitos, I. A., Ballini, A., Cantore, S., Boccellino, M., Di Domenico, M., Borsani, E., Nocini, R., Di Cosola, M., Santacroce, L., & Bottalico, L. (2021). Stem Cells: A Historical Review about Biological, Religious, and Ethical Issues. In *Stem Cells International* (Vol. 2021). <https://doi.org/10.1155/2021/9978837>
- Chen, J. (2011). History of pain theories. In *Neuroscience Bulletin* (Vol. 27, Issue 5, pp. 343–350). <https://doi.org/10.1007/s12264-011-0139-0>
- Chen, J. (Steven), & Sehdev, J. S. (2019). Physiology, Pain. In *StatPearls*.
- Collett, B. J. (1998). Opioid tolerance: The clinical perspective. *British Journal of Anaesthesia*, *81*(1). <https://doi.org/10.1093/bja/81.1.58>
- Comerota, A. J., Link, A., Douville, J., & Burchardt, E. R. (2010). Upper extremity ischemia treated with tissue repair cells from adult bone marrow. *Journal of Vascular Surgery*, *52*(3). <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.020>
- Costigan, M., Scholz, J., & Woolf, C. J. (2009). Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. In *Annual Review of Neuroscience* (Vol. 32, pp. 1–32). <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>
- Coull, J. A. M., Beggs, S., Boudreau, D., Boivin, D., Tsuda, M., Inoue, K., Gravel, C., Salter, M. W., & De Koninck, Y. (2005). BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*, *438*(7070). <https://doi.org/10.1038/nature04223>
- Covington, E. C. (2000). Psychogenic Pain - What It Means, Why It Does Not Exist, and How to Diagnose It. *Pain Medicine*, *1*(4). <https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2000.00049.x>
- Crocq, M. A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *22*(3). <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/MCROCQ>

- Cunha, F. Q., Poole, S., Lorenzetti, B. B., & Ferreira, S. H. (1992). The pivotal role of tumour necrosis factor α in the development of inflammatory hyperalgesia. In *Br. J. Pharmacol* (Vol. 107).
- Cunha, T. M., Verri, W. A., Silva, J. S., Poole, S., Cunha, F. Q., & Ferreira, S. H. (2005). A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(5). <https://doi.org/10.1073/pnas.0409225102>
- da Silva Meirelles, L., Fontes, A. M., Covas, D. T., & Caplan, A. I. (2009). Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. In *Cytokine and Growth Factor Reviews* (Vol. 20, Issues 5–6). <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.10.002>
- Danilov A.B . Isagilyan E.D Mackaschova E.S. (2018). Psychogenic Pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova* .
- Davis & , A. J., & Perkins, M. N. (1994). The involvement of bradykinin B1 and B2 receptor mechanisms in cytokine-induced mechanical hyperalgesia in the rat. In *Br. J. Pharmacol* (Vol. 113).
- Delgado, D. A., Lambert, B. S., Boutris, N., McCulloch, P. C., Robbins, A. B., Moreno, M. R., & Harris, J. D. (2018). Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons Global Research and Reviews*, 2(3). <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088>
- DiMarino, A. M., Caplan, A. I., & Bonfield, T. L. (2013). Mesenchymal stem cells in tissue repair. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 4, Issue JUL). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00201>
- Dong, T., Chang, H., Zhang, F., Chen, W., Zhu, Y., Wu, T., & Zhang, Y. (2015). Calcitonin gene-related peptide can be selected as a predictive biomarker on progression and prognosis of knee osteoarthritis. *International Orthopaedics*, 39(6). <https://doi.org/10.1007/s00264-015-2744-4>
- Dray, A. (1995). Inflammatory mediators of pain. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 75).
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: The sensors of the pain pathway. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 120, Issue 11, pp. 3760–3772). <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
- Ebner, K., Sartori, S. B., & Singewald, N. (2009). Tachykinin Receptors as Therapeutic Targets in Stress-Related Disorders. In *Current Pharmaceutical Design* (Vol. 15).
- El-Tallawy, S. N., Nalamasu, R., Salem, G. I., LeQuang, J. A. K., Pergolizzi, J. V., & Christo, P. J. (2021). Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. In *Pain and Therapy* (Vol. 10, Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00235-2>

- Feizerfan, A., & Sheh, G. (2015). Transition from acute to chronic pain. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 15(2).
<https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mku044>
- Filipponi, C., Masiero, M., Pizzoli, S. F. M., Grasso, R., Ferrucci, R., & Pravettoni, G. (2022). A Comprehensive Analysis of the Cancer Chronic Pain Experience: A Narrative Review. In *Cancer Management and Research* (Vol. 14).
<https://doi.org/10.2147/CMAR.S355653>
- Froehlich, J. C. (1993). OPIOID PEPTIDES PHYSIOLOGY OF OPIOID PEPTIDES Opioid Peptide Production NEUROTRANSMITTER REVIEW. In *Gianoulakis and colleagues*.
- Garra, G., Singer, A. J., Domingo, A., & Thode, H. C. (2013). The wong-baker pain FACES scale measures pain, not fear. *Pediatric Emergency Care*, 29(1).
<https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31827b2299>
- Gautam, M., Prason, P., Kumar, R., Reeta, K. H., Kaler, S., & Ray, S. B. (2016). Role of neurokinin type 1 receptor in nociception at the periphery and the spinal level in the rat. *Spinal Cord*, 54(3). <https://doi.org/10.1038/sc.2015.206>
- Geber, C., Fondel, R., Krämer, H. H., Rolke, R., Treede, R. D., Sommer, C., & Birklein, F. (2007). Psychophysics, Flare, and Neurosecretory Function in Human Pain Models: Capsaicin Versus Electrically Evoked Pain. *Journal of Pain*, 8(6).
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.01.008>
- Glia Produce the Pain Signal: BDNF. (2005). *Science's STKE*, 2005(315).
<https://doi.org/10.1126/stke.3152005tw454>
- Goldberg, D. S., & McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-770>
- Green, C. R., Hart-Johnson, T., & Loeffler, D. R. (2011). Cancer-related chronic pain. *Cancer*, 117(9). <https://doi.org/10.1002/cncr.25761>
- Haefeli, M., & Elfering, A. (2006). Pain assessment. In *European Spine Journal* (Vol. 15, Issue SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1007/s00586-005-1044-x>
- Han, Y. H., Kim, K. H., Abdi, S., & Kim, T. K. (2019). Stem cell therapy in pain medicine. In *Korean Journal of Pain* (Vol. 32, Issue 4).
<https://doi.org/10.3344/kjp.2019.32.4.245>
- Hartmann, B., Ahmadi, S., Heppenstall, P. A., Lewin, G. R., Schott, C., Borchardt, T., Seeburg, P. H., Zeilhofer, H. U., Sprengel, R., & Kuner, R. (2004). The AMPA receptor subunits GluR-A and GluR-B reciprocally modulate spinal synaptic plasticity and inflammatory pain. *Neuron*, 44(4). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.029>
- Hawley, R. G., Ramezani, A., & Hawley, T. S. (2006). Hematopoietic Stem Cells. In *Methods in Enzymology* (Vol. 419). [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(06\)19007-2](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(06)19007-2)

- Hayhurst, C. J., & Durieux, M. E. (2016). Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. In *Anesthesiology* (Vol. 124, Issue 2). <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000963>
- Hayward, V. (2018). *A Brief Overview of the Human Somatosensory System*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58316-7_3
- He, S., Nakada, D., & Morrison, S. J. (2009). Mechanisms of stem cell self-renewal. In *Annual Review of Cell and Developmental Biology* (Vol. 25). <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.042308.113248>
- Hess, A., Axmann, R., Rech, J., Finzel, S., Heindl, C., Kreitz, S., Sergeeva, M., Saake, M., Garcia, M., Kollias, G., Straub, R. H., Sporns, O., Doerfler, A., Brune, K., & Schett, G. (2011). Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(9). <https://doi.org/10.1073/pnas.1011774108>
- Ho, K. Y., Gwee, K. A., Cheng, Y. K., Yoon, K. H., Hee, H. T., & Omar, A. R. (2018). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: Implications of new data for clinical practice. In *Journal of Pain Research* (Vol. 11). <https://doi.org/10.2147/JPR.S168188>
- Hofstetter, C. P., Holmström, N. A. V., Lilja, J. A., Schweinhardt, P., Hao, J., Spenger, C., Wiesenfeld-Hallin, Z., Kurpad, S. N., Frisé, J., & Olson, L. (2005). Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nature Neuroscience*, 8(3). <https://doi.org/10.1038/nn1405>
- IASP. (2019). *Definitions of Chronic Pain Syndromes*. The Journal of the International Association for the Study of Pain.
- Iatrou, C. A. (2003). Όσα Πρέπει Να Γνωρίζουμε Για Τον Αλγαισθητικό Πόνο. *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine*, 1(1).
- Ichim, T. E., Solano, F., Lara, F., Paris, E., Ugalde, F., Rodriguez, J. P., Minev, B., Bogin, V., Ramos, F., Woods, E. J., Murphy, M. P., Patel, A. N., Harman, R. J., & Riordan, N. H. (2010). Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: A case report. *International Archives of Medicine*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/1755-7682-3-30>
- Inglis, J. J., Notley, C. A., Essex, D., Wilson, A. W., Feldmann, M., Anand, P., & Williams, R. (2007). Collagen-induced arthritis as a model of hyperalgesia: Functional and cellular analysis of the analgesic actions of tumor necrosis factor blockade. *Arthritis and Rheumatism*, 56(12). <https://doi.org/10.1002/art.23063>
- International Association for the Study of Pain. (2021). *Definitions of Chronic Pain Syndromes*.
- Jasmin, L., Wu, M. V., & Ohara, P. T. (2004). GABA puts a stop to pain. In *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* (Vol. 3, Issue 6). <https://doi.org/10.2174/1568007043336716>

- Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. In *The Lancet Neurology* (Vol. 13, Issue 9). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4)
- Kashem, S. W., Riedl, M. S., Yao, C., Honda, C. N., Vulchanova, L., & Kaplan, D. H. (2015). Nociceptive Sensory Fibers Drive Interleukin-23 Production from CD301b+ Dermal Dendritic Cells and Drive Protective Cutaneous Immunity. *Immunity*, *43*(3). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.08.016>
- Khan, F., & Mehan, A. (2021). Addressing opioid tolerance and opioid-induced hypersensitivity: Recent developments and future therapeutic strategies. In *Pharmacology Research and Perspectives* (Vol. 9, Issue 3). <https://doi.org/10.1002/prp2.789>
- Kidd, B. L., & Urban, L. A. (2001). Mechanisms of inflammatory pain. In *Br J Anaesth*.
- Koob, G. F. (2020). Neurobiology of Opioid Addiction: Opponent Process, Hyperkatifeia, and Negative Reinforcement. In *Biological Psychiatry* (Vol. 87, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.023>
- Krechel, S. W., & Bildner, J. (1995). CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatric Anaesthesia*, *5*(1). <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.1995.tb00242.x>
- Kritasl, S. K., Caraffa, A., Antinolf, P., Saggin, A., Pantaloni, A., Rosati, M., Tei, M., Speziali, A., Saggin, R., Pandolfi, F., Cerulli, G., & Conti, P. (2014). NERVE GROWTH FACTOR INTERACTIONS WITH MAST CELLS. In *INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY EDITORIAL* (Vol. 27, Issue 1).
- Krukowski, K., Eijkelkamp, N., Laumet, G., Hack, C. E., Li, Y., Dougherty, P. M., Heijnen, C. J., & Kavelaars, A. (2016). CD8+ T cells and endogenous IL-10 are required for resolution of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Journal of Neuroscience*, *36*(43). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3708-15.2016>
- Kukreja, P., Paul, L. M., Sellers, A. R., Nagi, P., & Kalagara, H. (2022). The Role of Regional Anesthesia in the Development of Chronic Pain: a Review of Literature. In *Current Anesthesiology Reports* (Vol. 12, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s40140-022-00536-y>
- Lai, J., Luo, M. C., Chen, Q., Ma, S., Gardell, L. R., Ossipov, M. H., & Porreca, F. (2006). Dynorphin A activates bradykinin receptors to maintain neuropathic pain. *Nature Neuroscience*, *9*(12), 1534–1540. <https://doi.org/10.1038/nn1804>
- Lewin, G. R., Ritter, A. M., & Mendell, L. M. (1993). Nerve Growth Factor-induced Hyperalgesia in the Neonatal and Adult Rat. In *The Journal of Neuroscience* (Vol. 13, Issue 5).
- Li, Q. Y., Xu, H. Y., & Yang, H. J. (2017). Effect of proinflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6 on neuropathic pain. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, *42*(19). <https://doi.org/10.19540/J.CNKI.CJCM.20170907.004>

- Linley, J. E., Rose, K., Ooi, L., & Gamper, N. (2010). Understanding inflammatory pain: Ion channels contributing to acute and chronic nociception. In *Pflugers Archiv European Journal of Physiology* (Vol. 459, Issue 5, pp. 657–669). <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0784-6>
- Liu, M., Li, K., Wang, Y., Zhao, G., & Jiang, J. (2020). Stem Cells in the Treatment of Neuropathic Pain: Research Progress of Mechanism. In *Stem Cells International* (Vol. 2020). <https://doi.org/10.1155/2020/8861251>
- Loeser, J. D., & Melzack, R. (1999). Pain: An overview. In *Lancet* (Vol. 353, Issue 9164). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01311-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01311-2)
- Loh, H. H., Tseng, L. F., Weit, E., & Lit, H. (1976). f3-Endorphin is a potent analgesic agent (tail-flick, hot-plate, writhing, and wet shake tests/morphine/enkephalin/lipotropin). In *Medical Sciences* (Vol. 73, Issue 8).
- Machelska, H., & Celik, M. (2020a). Immune cell-mediated opioid analgesia. In *Immunology Letters* (Vol. 227, pp. 48–59). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.08.005>
- Machelska, H., & Celik, M. (2020b). Opioid Receptors in Immune and Glial Cells—Implications for Pain Control. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00300>
- Maehle, A. H. (2011). Ambiguous cells: The emergence of the stem cell concept in the nineteenth and twentieth centuries. *Notes and Records of the Royal Society*, 65(4). <https://doi.org/10.1098/rsnr.2011.0023>
- Mahmood, A., Lu, D., & Chopp, M. (2004). Intravenous Administration of Marrow Stromal Cells (MSCs) Increases the Expression of Growth Factors in Rat Brain after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 21(1). <https://doi.org/10.1089/089771504772695922>
- Maizels, M., & McCarberg, B. (2005). Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. In *American Family Physician* (Vol. 71, Issue 3).
- Malcangio, M., & Bowery, N. G. (1994). Spinal cord SP release and hyperalgesia in monoarthritic rats: involvement of the GABAB receptor system. *British Journal of Pharmacology*, 113(4), 1561–1566. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1994.tb17174.x>
- Malik, V., & Wang, J. (2022). Pursuing totipotency: authentic totipotent stem cells in culture. In *Trends in Genetics* (Vol. 38, Issue 7). <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.03.012>
- Manion, J., Waller, M. A., Clark, T., Massingham, J. N., & Neely, G. G. (2019). Developing Modern Pain Therapies. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01370>
- Matsuda, M., Huh, Y., & Ji, R. R. (2019). Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. In *Journal of Anesthesia* (Vol. 33, Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>

- McDonald, J., & Lambert, D. G. (2016). Opioid mechanisms and opioid drugs. In *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* (Vol. 17, Issue 9). <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.06.012>
- McGreevy, K., Bottros, M. M., & Raja, S. N. (2011). Preventing chronic pain following acute pain: Risk factors, preventive strategies, and their efficacy. *European Journal of Pain Supplements*, 5(2). <https://doi.org/10.1016/j.eujps.2011.08.013>
- McMahon, S. B. (1996). NGF as a mediator of inflammatory pain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 351(1338), 431–440. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0039>
- McNamee, K. E., Alzabin, S., Hughes, J. P., Anand, P., Feldmann, M., Williams, R. O., & Inglis, J. J. (2011). IL-17 induces hyperalgesia via TNF-dependent neutrophil infiltration. *Pain*, 152(8). <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.035>
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*, 1(3). [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(75\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90044-5)
- Merkel, S. I., Voepel-Lewis, T., Shayevitz, J. R., & Malviya, S. (1997). The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatric Nursing*, 23(3).
- Mert, T., Kurt, A. H., Altun, İ., Celik, A., Baran, F., & Gunay, I. (2017). Pulsed magnetic field enhances therapeutic efficiency of mesenchymal stem cells in chronic neuropathic pain model. *Bioelectromagnetics*, 38(4). <https://doi.org/10.1002/bem.22038>
- Mihara, M., Hashizume, M., Yoshida, H., Suzuki, M., & Shiina, M. (2012). IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. In *Clinical Science* (Vol. 122, Issue 4, pp. 143–159). <https://doi.org/10.1042/CS20110340>
- Milligan, E. D., Langer, S. J., Sloane, E. M., He, L., Wieseler-Frank, J., O'Connor, K., Martin, D., Forsayeth, J. R., Maier, S. F., Johnson, K., Chavez, R. A., Leinwand, L. A., & Watkins, L. R. (2005). Controlling pathological pain by adenovirally driven spinal production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10. *European Journal of Neuroscience*, 21(8). <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04057.x>
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
- Minami, M., & Satoh, M. (1995). Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. In *Neuroscience Research* (Vol. 23, Issue 2). [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(95\)00933-K](https://doi.org/10.1016/0168-0102(95)00933-K)
- Negrete, R., García Gutiérrez, M. S., Manzanares, J., & Maldonado, R. (2017). Involvement of the dynorphin/KOR system on the nociceptive, emotional and cognitive manifestations of joint pain in mice. *Neuropharmacology*, 116, 315–327. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.026>

- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Giamberardino, M. A., Goebel, A., Korwisi, B., Perrot, S., Svensson, P., Wang, S. J., & Treede, R. D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. In *Pain* (Vol. 160, Issue 1).
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>
- Norn, S., Kruse, P. R., & Kruse, E. (2005). [History of opium poppy and morphine]. *Dansk Medicinhistorisk Arbog*, 33.
- Orozco, L., Soler, R., Morera, C., Alberca, M., Sánchez, A., & García-Sancho, J. (2011). Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: A pilot study. *Transplantation*, 92(7). <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182298a15>
- Ossipov, M. H. (2011). Growth factors and neuropathic pain. In *Current Pain and Headache Reports* (Vol. 15, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0183-5>
- Ottoboni, L., von Wunster, B., & Martino, G. (2020). Therapeutic Plasticity of Neural Stem Cells. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 11).
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00148>
- PAIN, C. (2002). Pain Management: Classifying, understanding, and treating pain. *Hospital Physician*, 23(June).
- Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*, 6(1). <https://doi.org/10.1177/2049463712438493>
- Peck, J., Urits, I., Crane, J., McNally, A., Noor, N., Patel, M., Berger, A. A., Cornett, E. M., Kassem, H., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2020). Oral Muscle Relaxants for the Treatment of Chronic Pain Associated with Cerebral Palsy. In *Psychopharmacology bulletin* (Vol. 50, Issue 4).
- Pilozzi, A., Carro, C., & Huang, X. (2021). Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 1, pp. 1–25). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/ijms22010338>
- Pinto, L. G., Cunha, T. M., Vieira, S. M., Lemos, H. P., Verri, W. A., Cunha, F. Q., & Ferreira, S. H. (2010). IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice. *Pain*, 148(2). <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.11.006>
- Piper, B. J., Beals, M. L., Abess, A. T., Nichols, S. D., Martin, M. W., Cobb, C. M., & Dekeuster, R. M. (2017). Chronic pain patients' perspectives of medical cannabis. *Pain*, 158(7). <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000899>
- Poulaki, S., Rassouli, O., Liapakis, G., Gravanis, A., & Venihaki, M. (2021). Analgesic and anti-inflammatory effects of the synthetic neurosteroid analogue bnn27 during cfa-induced hyperalgesia. *Biomedicines*, 9(9).
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9091185>
- Quinlan, K. L., Song, I., Bunnett, N. W., Letran, E., Steinhoff, M., Harten, B., Olerud, J. E., Armstrong, C. A., Wright Caughman, S., Ansel, J. C., Song, I.-S., Bun-net, N. W., & Wright Caugh-man, S. (1998). *Neuropeptide regulation of human dermal*

microvascular endothelial cell ICAM-1 expression and function.

www.physiology.org/journal/ajpcell

Qureshi O. (2023). *COX Inhibitors.*

Raffaelli, W., Tenti, M., Corraro, A., Malafoglia, V., Ilari, S., Balzani, E., & Bonci, A. (2021). Chronic pain: What does it mean? a review on the use of the term chronic pain in clinical practice. *Journal of Pain Research, 14*.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S303186>

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. In *Pain* (Vol. 161, Issue 9, pp. 1976–1982). NLM (Medline).
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

Reissis, D., Tang, Q. O., Cooper, N. C., Carasco, C. F., Gamie, Z., Mantalaris, A., & Tsiridis, E. (2016). Current clinical evidence for the use of mesenchymal stem cells in articular cartilage repair. In *Expert Opinion on Biological Therapy* (Vol. 16, Issue 4).
<https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1145651>

Ren, K., & Dubner, R. (n.d.). *Inflammatory Models of Pain and Hyperalgesia.*
<http://ilarjournal.oxfordjournals.org/>

Ren, K., Hylden, J. L. K., Williams, G. M., Ruda, M. A., & Dubner, R. (1992). The effects of a non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioral hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. *Pain, 50*(3). [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90039-E](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90039-E)

Ren, K., & Torres, R. (2009). Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. In *Brain Research Reviews* (Vol. 60, Issue 1).
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.020>

Rikard, S. M., Strahan, A. E., Schmit, K. M., & Guy, G. P. (2023). Chronic Pain Among Adults — United States, 2019–2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 72*(15). <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7215a1>

Riol-Blanco, L., Ordovas-Montanes, J., Perro, M., Naval, E., Thiriot, A., Alvarez, D., Paust, S., Wood, J. N., & Von Andrian, U. H. (2014). Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasiform skin inflammation. *Nature, 510*(7503).
<https://doi.org/10.1038/nature13199>

Rittner, H. L. (2005). Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *Journal of Leukocyte Biology, 78*(6), 1215–1222. <https://doi.org/10.1189/jlb.0405223>

Rittner, H. L., Brack, A., Machelska, H., Mousa, S. A., Bauer, M., Schäfer, M., & Stein, C. (2001). Opioid Peptide-expressing Leukocytes Identification, Recruitment, and Simultaneously Increasing Inhibition of Inflammatory Pain. In *Anesthesiology* (Vol. 95). www.anesthesiology.org.

- Rittner, H. L., Brack, A., & Stein, C. (2008). Pain and the immune system. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 101, Issue 1, pp. 40–44). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/bja/aen078>
- Rivière, P. J. M. (2004). Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 141, Issue 8). <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705763>
- Romito, A., & Cobellis, G. (2016). Pluripotent stem cells: Current understanding and future directions. In *Stem Cells International* (Vol. 2016). <https://doi.org/10.1155/2016/9451492>
- Roobrouck, V. D., Ulloa-Montoya, F., & Verfaillie, C. M. (2008). Self-renewal and differentiation capacity of young and aged stem cells. In *Experimental Cell Research* (Vol. 314, Issue 9). <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.03.006>
- Rosenberger, D. C., & Pogatzki-Zahn, E. M. (2022). Chronic post-surgical pain – update on incidence, risk factors and preventive treatment options. In *BJA Education* (Vol. 22, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.11.008>
- Schä, M., Beiter, T., Horst, ;, Becker, D., & Hunt, T. K. (n.d.). *Neuropeptides Mediators of Inflammation and Tissue Repair?* <http://archsurg.jamanetwork.com/>
- Shi, Y., & Wu, W. (2023). Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. In *BMC Medicine* (Vol. 21, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03076-2>
- Sobhani, A., Khanlarkhani, N., Baazm, M., Mohammadzadeh, F., Najafi, A., Mehdinejadi, S., & Aval, F. S. (2017). Multipotent stem cell and current application. In *Acta Medica Iranica* (Vol. 55, Issue 1).
- Soler, R., Orozco, L., Munar, A., Huguet, M., López, R., Vives, J., Coll, R., Codinach, M., & Garcia-Lopez, J. (2016). Final results of a phase I–II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. *Knee*, 23(4). <https://doi.org/10.1016/j.knee.2015.08.013>
- Stein, C., Clark, J. D., Oh, U., Vasko, M. R., Wilcox, G. L., Overland, A. C., Vanderah, T. W., & Spencer, R. H. (2009). Peripheral mechanisms of pain and analgesia. In *Brain Research Reviews* (Vol. 60, Issue 1, pp. 90–113). <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.017>
- Suwaroyo, P. A. W., Juliyanto, & Setianingsih, E. (2021). Nurse’s Knowledge and Accuracy in Using Comfort Scale. *Proceedings of the 4th International Conference on Sustainable Innovation 2020–Health Science and Nursing (ICoSIHSN 2020)*, 33. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.210115.100>
- Techy, F. (2015). Percutaneous Lumbar Intradiscal Injection of Autologous Bone Marrow Concentrated Cells Significantly Reduces Discogenic Pain through 24 Months. *The Spine Journal*, 15(10). <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.07.111>

- Ten Donkelaar, H. J., Broman, J., & Van Domburg, P. (2020). The somatosensory system. In *Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41878-6_4
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'Homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). In *Pain* (Vol. 160, Issue 1). <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Turk, D. C., & Okifuji, A. (2010). Pain Terms and Taxonomies of Pain. In *Bonica's Management of Pain, 4th Edition*.
- Uma, B., & Clement, Dr. I. (2020). GATE CONTROL THEORY OF PAIN. *IDC International Journal*, 7(3). <https://doi.org/10.47211/idcij.2020.v07i03.014>
- van den Hoogen, N. J., Harding, E. K., Davidson, C. E. D., & Trang, T. (2022). Cannabinoids in Chronic Pain: Therapeutic Potential Through Microglia Modulation. In *Frontiers in Neural Circuits* (Vol. 15). <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.816747>
- Wakitani, S., Goto, T., Pineda, S. J., Young, R. G., Mansour, J. M., Caplan, A. I., & Goldberg, V. M. (1994). Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 76(4). <https://doi.org/10.2106/00004623-199404000-00013>
- Watt, F. M., & Driskell, R. R. (2010). The therapeutic potential of stem cells. In *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* (Vol. 365, Issue 1537). <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0149>
- Wicher, D., & Marion-Poll, F. (2018). Editorial: Function and regulation of chemoreceptors. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00496>
- Willis, W. D., & Coggeshall, R. E. (2004). Sensory Mechanisms of the Spinal Cord. In *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0035-3>
- Wood, M. J., Miller, R. E., & Malfait, A. M. (2022). The Genesis of Pain in Osteoarthritis: Inflammation as a Mediator of Osteoarthritis Pain. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 38, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.11.013>
- Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain? In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 120, Issue 11, pp. 3742–3744). <https://doi.org/10.1172/JCI45178>
- Woolf, C. J., Allchorne, A., Safieh-Garabedian, B., & Poole, S. (1997). Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: The contribution of tumour necrosis factor α . *British Journal of Pharmacology*, 121(3), 417–424. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701148>
- Woolf, C. J., Safieh-Garabedian, B., Ma, Q.-P., Crilly, P., & Winter, J. (1994). Letter to ~euroscimce NERVE GROWTH FACTOR CONTRIBUTES TO THE

GENERATION OF INFLAMMATORY SENSORY HYPERSENSITIVITY. In *Neuroscience* (Vol. 62, Issue 2).

- Woolf, C. J., & Salter, M. W. (n.d.). *Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain*. <http://science.sciencemag.org/>
- Worku, M. G. (2021). Pluripotent and multipotent stem cells and current therapeutic applications: Review. In *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications* (Vol. 14). <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S304887>
- Xu, X. J., Hao, J. X., Andell-Jonsson, S., Poli, V., Bartfai, T., & Wiesenfeld-Hallin, Z. (1997). Nociceptive responses in interleukin-6-deficient mice to peripheral inflammation and peripheral nerve section. *Cytokine*, 9(12). <https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0243>
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Adam, S. K., Manan, N. A., & Basir, R. (2018). General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19082164>
- Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: Past, present, and future. In *Stem Cell Research and Therapy* (Vol. 10, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
- Zare, S., Kurd, S., Rostamzadeh, A., & Nilforoushzadeh, M. A. (2014). Types of Stem Cells in Regenerative Medicine: A Review. *Journal of Skin and Stem Cell*, 1(3). <https://doi.org/10.17795/jssc28471>
- Zhang, E. J., Song, C. H., Ko, Y. K., & Lee, W. H. (2014). Intrathecal administration of mesenchymal stem cells reduces the reactive oxygen species and pain behavior in neuropathic rats. *Korean Journal of Pain*, 27(3). <https://doi.org/10.3344/kjp.2014.27.3.239>
- Zhao, L., Kaye, A. D., & Abd-Elsayed, A. (2018). Stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A comprehensive review. In *Pain Physician* (Vol. 21, Issue 3). <https://doi.org/10.36076/ppj.2018.3.229>
- Παπαβασιλείου & Ρόζος. (1979). Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΑΡΧΑΙΟΥΣ ΕΛΛΗΝΕΣ. In *Ο ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΝ ΠΟΛΙΤΙΣΜΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ* (pp. 59–72).
- Παπαδόπουλος Γ, Τ. Χ. Μ. Μ. Τ. Π. (2011). Η αντιμετώπιση του πόνου στην αρχαία Ελλάδα κατά την προϊποκκρατική εποχή. In *Ιατρικά χρονικά βορειοδυτικής Ελλάδας* (pp. 50–53).

Παράρτημα

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Dr. John Bonica.	12
Εικόνα 2. Το σκίτσο του Rene Descartes για την αντίληψη του πόνου.	16
Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση της ταξινόμησης του πόνου.	18
Εικόνα 4. Σύμφωνα με το Woolf οι κύριες κατηγορίες του πόνου είναι ο αλγαισθητικός, ο φλεγμονώδης και ο νευροπαθητικός, υποκατηγορία του οποίου είναι ο δυσλειτουργικός πόνος.	20
Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση της αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης του πόνου.	22
Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση της λεκτικής κλίμακας αξιολόγησης του πόνου.	23
Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση της οπτικής αναλογικής κλίμακας αξιολόγησης του πόνου.	24
Εικόνα 8. Σχηματική αναπαράσταση των προσωπείων Wong-Baker για την αξιολόγηση του πόνου.	25
Εικόνα 9. Παράμετροι αξιολόγησης του πόνου της μεθόδου FLACC.	26
Εικόνα 10. Ερωτηματολόγιο McGill.	28
Εικόνα 11. Σχηματική αναπαράσταση των 4 τύπων μηχανοϋποδοχέων.	30
Εικόνα 12. Σχηματική αναπαράσταση των κύριων τύπων αλγοϋποδοχέων.	32
Εικόνα 13. Σχηματική αναπαράσταση των 4 σταδίων αντίληψης του πόνου: μετατροπή, μεταγωγή, τροποποίηση, αντίληψη.	36
Εικόνα 14. Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στην περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση κατά την επαφή με επώδυνο ερέθισμα.	38
Εικόνα 15. Στάδια ωρίμανσης της παπαρούνας του οπίου.	42
Εικόνα 16. Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της Περιφερικής και Κεντρικής Ευαισθητοποίησης.	50
Εικόνα 17. Η ταξινόμηση των οπιοειδών σε φυσικά, ημισυνθετικά και συνθετικά.	54
Εικόνα 18. Η αυτο-ανανέωση και η διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία, διατήρηση και επιδιόρθωση όλων των ιστών.	57
Εικόνα 19. Τα βλαστικά κύτταρα διαιρούνται είτε συμμετρικά παράγοντας δυο όμοια θυγατρικά κύτταρα, είτε ασύμμετρα παράγοντας ένα θυγατρικό και ένα διαφοροποιημένο κύτταρο.	63
Εικόνα 20. Σχηματική αναπαράσταση αποκατάστασης οστεοαρθρίτιδας με έγχυση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων.	67
Εικόνα 21. Τοπική έγχυση βλαστοκυττάρων ανακουφίζει από το νευροπαθητικό πόνο που προκαλεί η διαβητική νευροπάθεια μέσω επαγωγής της αγγειογένεσης και της ακόλουθης αιμάτωσης του ιστού, καθώς και με τη βελτίωση της λειτουργίας των νευρώνων.	71