



**Σχολή επιστημών Υγείας  
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ»**

**“Master of Science in Advanced Physiotherapy”**

**«Συσχέτιση του εμβαδού της κατανομής του πόνου με πόνο κεντρικής  
ευαισθητοποίησης μετά από αρθροπλαστική σε έδαφος οστεοαρθρίτιδας γόνατος»**

**Διπλωματική ερευνητική εργασία**

**που υποβλήθηκε στο Τμήμα Φυσικοθεραπείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην Προηγμένη Φυσικοθεραπεία  
από τον**

**Τηλέμαχο Παλάγκα**

**Σεπτέμβριος 2024, Λαμία**

# **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**Σχολή Επιστημών Υγείας  
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ»**

**“Master of Science in Advanced Physiotherapy”**

**«Συσχέτιση του εμβαδού της κατανομής του πόνου με πόνο  
κεντρικής ευαισθητοποίησης μετά από αρθροπλαστική σε έδαφος  
οστεοαρθρίτιδας γόνατος»**

**Διπλωματική ερευνητική εργασία**

που υποβλήθηκε στο Τμήμα Φυσικοθεραπείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην Προηγμένη Φυσικοθεραπεία  
από τον

**Τηλέμαχο Παλάγκα**

## **Δήλωση Αυθεντικότητας, ζητήματα Copyright**

«Ο μεταπτυχιακός φοιτητής που εκπόνησε την παρούσα διπλωματική εργασία φέρει ολόκληρη την ευθύνη προσδιορισμού της δίκαιης χρήσης του υλικού, η οποία ορίζεται στη βάση των εξής παραγόντων: του σκοπού και χαρακτήρα της χρήσης (μη-εμπορικός, μη-κερδοσκοπικός, αλλά εκπαιδευτικός-ερευνητικός), της φύσης του υλικού που χρησιμοποιεί (τμήμα του κειμένου, πίνακες, σχήματα, εικόνες κ.λπ.), του ποσοστού και της σημαντικότητας του τμήματος που χρησιμοποιεί σε σχέση με το όλο κείμενο υπό copyright, και των πιθανών συνεπειών της χρήσης αυτής στην αγορά ή την γενικότερη αξία του υπό copyright κειμένου».

**Λαμία 2024**

## ΣΕΛΙΔΑ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εγκρίθηκε ομόφωνα από την τριμελή εξεταστική επιτροπή η οποία ορίστηκε από την Γ.Σ. Ε. Σ. του Τμήματος Φυσικοθεραπείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σύμφωνα με το νόμο και τον εγκεκριμένο Οδηγό Σπουδών του ΠΜΣ «Προηγμένη Φυσικοθεραπεία».

Τα μέλη της Επιτροπής ήταν:

- Παναγιώτης Τρίγκας, Λέκτορας Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
- ..... (Μέλος)
- ..... (Μέλος)

Η έγκριση της διπλωματικής εργασίας από το Τμήμα Φυσικοθεραπείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ) είναι μια επέμβαση που αυξάνεται συνεχώς με πολύ ταχείς ρυθμούς και φαίνεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο στο μέλλον λόγω των αλλαγών στα δημογραφικά στοιχεία και στον σύγχρονο τρόπο ζωής. Ωστόσο, σχεδόν το 20% των ασθενών αναφέρει απροσδόκητο πόνο μετά την επέμβαση. Πρόσφατα, ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι ο πόνος μετά από ΟΑΓ σχετίζεται με κεντρική ευαισθητοποίηση (ΚΕ).

**Σκοπός:** Στη συγκεκριμένη μελέτη, σκοπός είναι να εξεταστεί εάν το εμβαδόν της επιφάνειας κατανομής του πόνου των ασθενών με ΟΑΓ σε έδαφος οστεοαρθρίτιδας γόνατος (ΟΑ) σχετίζεται με πόνο ΚΕ ανάλογα με την έκταση του πόνου που θα υλοποιηθεί με τη χρησιμότητα της νέας ειδικής εφαρμογής κατανομής του πόνου Pain Distribution (Kanellopoulos et al., 2021).

**Μέθοδος:** Η έρευνα έχει τη μορφή της συγχρονικής μελέτης (cross sectional study). Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει ένα δείγμα 24 ατόμων με ΟΑ γόνατος με διάρκεια συμπτωμάτων πάνω από 6 μήνες, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε αρθροπλαστική γόνατος. Οι μετρήσεις έγιναν την 90<sup>η</sup> μέρα μετεγχειρητικά (χρόνιος πόνος) (Kim et al., 2018). Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) (Alkhawajah & Alshami, 2019), το ερωτηματολόγιο της Κεντρικής Ευαισθητοποίησης (CSI) (Bilika et al., 2020) και σχεδίασαν σε ειδική φόρμα ενός ανθρωπάριου ειδικά σχεδιασμένο μέσω της νέας εφαρμογής Pain Distribution (Kanellopoulos et al., 2021) εκείνες τις περιοχές όπου κατανέμεται ο πόνος τους.

### Αποτελέσματα:

Από την ανάλυση και τις συσχετίσεις που πραγματοποιήθηκαν επιβεβαιώθηκε η H0 ότι δηλαδή το ποσοστό του εμβαδού της επιφάνειας κατανομής του πόνου σχετίζεται με πόνο ΚΕ (CSI >40) σε ποσοστό ασθενών 66%. Επιπλέον, όσον αφορά την εφαρμογή της κατανομής πόνου, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με θετική βαθμολογία >40 είχαν υψηλότερο ποσοστό διάχυσης πόνου (4,89%), σε σύγκριση με ασθενείς όπου είχαν αρνητική βαθμολογία <40, που είχαν ποσοστό (2,99 %).

**Συμπεράσματα:**

Τα αποτελέσματα της έρευνας ενώ επιβεβαίωσαν την αρχική υπόθεση, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με **εκτενέστερη κατανομή πόνου** αναμένεται να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα υποκειμενικής εκτίμησης του πόνου, ωστόσο, η απουσία στατιστικής σημαντικότητας στη **μεταβολή του πόνου** μετά την χειρουργική επέμβαση, υποδεικνύει ότι, παρά τη συσχέτιση της κατανομής του πόνου με την αυξημένη ευαισθησία, αυτό δεν μεταφράζεται απαραίτητα σε σημαντική κλινική αλλαγή στον πόνο.

**Λέξεις-κλειδιά:** Αρθροπλαστική γόνατος, Οστεοαρθρίτιδα, Κεντρική Ευαισθητοποίηση, Κατανομή – Διάχυση Πόνου

## ABSTRACT

**Background:** Introduction: Total knee arthroplasty (TKA) is a procedure that is continuously growing at a very rapid rate and looks set to increase even more in the future due to changes in demographics and modern lifestyles. However, almost 20% of patients report unexpected pain after surgery. Recently, some studies have suggested that pain after TKA is related to central sensitization (CS).

**Purpose:** In this particular study, the purpose is to examine whether the pain distribution surface area of patients with OA in knee osteoarthritis (OA) terrain is related to KE pain according to the extent of pain that will be realized with the utility of the new specific distribution application of pain Pain Distribution (Kanellopoulos et al., 2021).

**Method:** The research has the form of a cross sectional study. The present study includes a sample of 24 subjects with knee OA with symptom duration of more than 6 months who have undergone knee arthroplasty. Measurements were made on the 90th day postoperatively (chronic pain) (Kim et al., 2018). Participants completed the visual analog scale (VAS) (Alkhawajah & Alshami, 2019), the Central Sensitization (CSI) questionnaire (Bilika et al., 2020) and drew on a specially designed human form through the new Pain Distribution app ( Kanellopoulos et al., 2021) those areas where their pain is distributed.

**Results:** From the analysis and the correlations carried out, H0 was confirmed, that is, the percentage of the area of the pain distribution surface is related to CS pain (CSI >40) in 66% of patients. Furthermore, regarding the application of pain distribution, it was observed that patients with a positive score >40 had a higher rate of pain diffusion (4.89%), compared to patients where they had a negative score <40, who had a rate (2.99% ).

**Conclusions:** The results of the research, while confirming the initial hypothesis, according to which patients with a more extensive distribution of pain are expected to show higher levels of subjective assessment of pain, however, the absence of statistical significance in the change in pain after surgery, indicates that, despite association of

pain distribution with increased sensitivity, this does not necessarily translate into a significant clinical change in pain.

**Key words:** Knee arthroplasty, Osteoarthritis, Central Sensitization, Pain Distribution  
- Drawings

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για την υποστήριξη και την καθοδήγηση των επιβλέπων καθηγητή μου κ. Παναγιώτη Τρίγκα κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου διατριβής. Η βοήθεια και η γνώση που μου παρείχε και απέκτησα ήταν πολύτιμη. Η καθοδήγηση του ήταν εποικοδομητική για να ολοκληρώσω τη συγκεκριμένη έρευνα και έτσι να βγει ένα αξιόπιστο αποτέλεσμα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου όπως επίσης και τους φίλους μου που βρισκόταν δίπλα μου διαρκώς και με βοήθησαν να ελέγξω και να μειώσω το άγχος μου και με ενθάρρυναν με τα θετικά τους λόγια.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

|                                                                                                    |                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....                                                                                      | 3                            |
| ABSTRACT.....                                                                                      | 5                            |
| ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....                                                                                  | 7                            |
| ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....                                                                          | ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED. |
| ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ – ΕΛΛΗΝΙΚΑ .....                                                            | 10                           |
| ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ – ΑΓΓΛΙΚΑ .....                                                             | 11                           |
| ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....                                                                            | 12                           |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....                                                                                   | 1                            |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ .....                                                                     | 4                            |
| 2.1 ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΓΟΝΑΤΟΣ .....                                                                   | 4                            |
| 2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....                                                                             | 6                            |
| 2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ .....                                                           | 7                            |
| 2.4 ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ.....                                                               | 9                            |
| 2.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΟΛΙΚΗΣ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΓΟΝΑΤΟΣ.....                                                   | 11                           |
| 2.6 ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ.....                                                                             | 13                           |
| 2.6.1 Εισαγωγή.....                                                                                | 13                           |
| 2.6.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ .....                                                               | 15                           |
| 2.6.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ.....                                                            | 17                           |
| 2.7 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ .....                                                               | 19                           |
| 2.8 ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ .....                                                                 | 22                           |
| 2.8.1 Εισαγωγή.....                                                                                | 22                           |
| 2.8.2 Η ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ & ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ.....                      | 25                           |
| 2.8.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ.....                                               | 26                           |
| 2.8.4 ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ & ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ .....                                              | 27                           |
| 2.8.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ.....                                                   | 29                           |
| 2.8.6 ΜΟΡΙΑ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ..... | 31                           |
| 2.8.6.1 ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ .....                                                            | 31                           |
| 2.8.6.2 ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ .....                                                                           | 32                           |
| 2.8.6.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΝΕΥΡΩΝ.....                                                           | 32                           |
| 2.8.7 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ - (CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY -CSI) .....     | 33                           |
| 2.8.8 PAIN DISTRIBUTION APP .....                                                                  | 37                           |
| 2.8.8.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....                                                                             | 37                           |
| 2.8.8.2 ΈΚΤΑΣΗ ΠΟΝΟΥ .....                                                                         | 39                           |
| 2.8.8.3 ΈΞΥΠΝΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΩΝ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ .....                                     | 39                           |
| 2.8.8.4 ΟΡΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ .....                                                      | 40                           |
| 2.8.8.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....                                                                          | 40                           |
| 3. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ .....                                                                            | 41                           |
| 3.1 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ.....                                                                     | 41                           |
| 3.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....                                                                       | 41                           |
| 3.2.1 ΔΕΙΓΜΑ.....                                                                                  | 41                           |
| 3.2.2 ΤΟΠΟΘΕΣΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΩΝ.....                                                                  | 42                           |
| 3.2.3 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ & ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ.....                                                        | 42                           |
| 3.3 ΗΘΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....                                                                         | 45                           |
| 4.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....                                                                       | 45                           |
| 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....                                                                               | 46                           |
| 4.1 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....                                                   | 46                           |

|                                                            |           |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4.2 ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ.....</b>                       | <b>49</b> |
| <b>4.2.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙΜΑΚΑΣ VAS .....</b>               | <b>49</b> |
| <b>4.2.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ CSI .....</b>        | <b>50</b> |
| <b>4.3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ PD .....</b> | <b>51</b> |
| <b>4.3.4 ΈΛΕΓΧΟΣ ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....</b>      | <b>53</b> |
| <b>4.3.5 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ SPEARMAN’S RHO VAS, CSI, PD .....</b> | <b>54</b> |
| <b>5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>                                   | <b>59</b> |
| <b>6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ .....</b>                                | <b>68</b> |
| <b>7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....</b>                     | <b>69</b> |
| <b>8. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ .....</b>                          | <b>71</b> |
| <b>9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>                                | <b>72</b> |
| <b>ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....</b>                                       | <b>73</b> |

### Πίνακας Συντομογραφιών – Ελληνικά

| Όρος                                                  | Συντομογραφία |
|-------------------------------------------------------|---------------|
| Οστεοαρθρίτιδα                                        | ΟΑ            |
| Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος                           | ΟΑΓ           |
| Κεντρική Ευαισθητοποίηση                              | ΚΕ            |
| Περιφερική Ευαισθητοποίηση                            | ΠΕ            |
| Κεντρικό Νευρικό Σύστημα                              | ΚΝΣ           |
| Δείκτης Μάζας Σώματος                                 | ΔΜΣ           |
| Πλάσμα αιμοπεταλίων                                   | PRP           |
| Κορεατική Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής | ΚΝΗΑΝΕΣ       |
| Περιφερικό Νευρικό Σύστημα                            | ΠΝΣ           |
| Χρόνιος Πόνος                                         | ΧΠ            |
| Ρευματοειδής Αρθρίτιδα                                | ΡΑ            |
| Χρόνιος Μυοσκελετικός Πόνος                           | ΧΜΠ           |
| Μυοσκελετικές Διαταραχές                              | ΜΣΚ           |
| Χρόνιος Νευροπαθητικός Πόνος                          | ΧΝΠ           |
| Νευρώνες Ευρείας Δυναμικής Περιοχής                   | WDR           |
| Γάγγλιο Ραχιαίας Ρίζας                                | DRF           |
| Ινομυαλγία                                            | FM            |
| Ευερέθιστο Έντερο                                     | IBS           |
| Διαταραχές Κροταφογναθικής Άρθρωσης                   | TMJ           |
| Σύνδρομο Κεντρικής Ευαισθητοποίησης                   | ΣΚΕ           |

### Πίνακας Συντομογραφιών – Αγγλικά

| Όρος                            | Συντομογραφία |
|---------------------------------|---------------|
| Central Sensitization Inventory | CSI           |
| Pain Drawings                   | PDs           |
| Body Map                        | BM            |
| Pain Distribution               | PD            |
| Analog Pain Drawings            | APD           |
| Developing Toward Digital       | DPD           |
| Reference Image                 | RI            |
| Graphical User Interface        | GUI           |
| Visual Analogue Scale           | VAS           |
| Pressure Pain Thresold          | PPT           |
| Quantitative Sensory Testing    | QST           |

## Κατάλογος Πινάκων

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Πίνακας 2.1: Διαπολιτισμικές διασκευές του Ερωτηματολογίου Κεντρικής Ευαισθητοποίησης..... | 36 |
| Πίνακας 4.1: Αποτελέσματα κλίμακας πόνου VAS.....                                          | 49 |
| Πίνακας 4.2: Αποτελέσματα μετρήσεων ερωτηματολογίου CSI.....                               | 50 |
| Πίνακας 4.3: Αποτελέσματα της εφαρμογής PD .....                                           | 51 |
| Πίνακας 4.4: Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος Shapiro – Wilk.....                       | 53 |
| Πίνακας 4.5: Συσχετίσεις Spearman’s rho VAS, CSI, PD.....                                  | 55 |
| Πίνακας 4.6: Ανάλυση μεταβολής του πόνου του CSI και PD με το t-test κατά ζεύγη.....       | 57 |
| Πίνακας 4.7: Ανάλυση μεταβολής του πόνου του CSI και PD με το t-test κατά ζεύγη.....       | 58 |

## Κατάλογος Εικόνων –Σχημάτων

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Σχήμα 4.1: Φύλο συμμετεχόντων.....                                                                                | 46 |
| Σχήμα 4.2: Ηλικία συμμετεχόντων .....                                                                             | 47 |
| Σχήμα 4.3: Βάρος Συμμετεχόντων .....                                                                              | 47 |
| Σχήμα 4.4: Ύψος .....                                                                                             | 48 |
| Σχήμα 4.5: ΔΜΣ Συμμετεχόντων.....                                                                                 | 49 |
| Σχήμα 4.6: Αποτελέσματα ερωτηματολογίου CSI .....                                                                 | 50 |
| Εικόνα 4.7: Χαρτογράφηση του σώματος όπου καταγράφει τα πιο συχνά επώδυνα σημεία πόνου μέσω της εφαρμογής PD..... | 52 |

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοαρθρίτιδα του γόνατος (ΟΑ) είναι μια κοινή ασθένεια που συχνά συνοδεύεται από έντονο πόνο. Η ΟΑ είναι μια διαδεδομένη και εξουθενωτική εκφυλιστική πάθηση των αρθρώσεων που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής για εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, οδηγώντας σε πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και λειτουργική δυσλειτουργία (Hall et al., 2022). Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας του γόνατος περιλαμβάνουν τη γήρανση, τη γενετική, την παχυσαρκία, τους τραυματισμούς στις αρθρώσεις και τη μηχανική καταπόνηση στην άρθρωση του γόνατος.

Τα συμπτώματα συχνά ξεκινούν διακριτικά, αλλά μπορεί να επιδεινωθούν με την πάροδο του χρόνου, επηρεάζοντας τις καθημερινές δραστηριότητες και μειώνοντας τη συνολική ποιότητα ζωής (Luan et al., 2021).

Συντηρητικές προσεγγίσεις διαχείρισης, όπως φάρμακα, φυσικοθεραπεία και αλλαγές στον τρόπο ζωής, χρησιμοποιούνται συνήθως στα αρχικά στάδια της ΟΑ γόνατος. Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται και τα συντηρητικά μέτρα γίνονται λιγότερο αποτελεσματικά, ακολουθείται η χειρουργική επέμβαση της Ολικής Αρθροπλαστικής Γόνατος (ΟΑΓ) (Curry et al., 2022).

Η ΟΑΓ, κοινώς γνωστή ως χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος, είναι μια καθιερωμένη και αποτελεσματική παρέμβαση για την προχωρημένη οστεοαρθρίτιδα όταν τα συντηρητικά μέτρα δεν παρέχουν πλέον ανακούφιση (Papas et al., 2019). Αυτή η χειρουργική διαδικασία περιλαμβάνει την αφαίρεση κατεστραμμένων επιφανειών των αρθρώσεων και την αντικατάστασή τους με τεχνητά εξαρτήματα, συνήθως κατασκευασμένα από μέταλλο και πλαστικό.

Ο στόχος της ΟΑΓ είναι η μείωση του πόνου, η βελτίωση της λειτουργίας της άρθρωσης και η ενίσχυση της συνολικής κινητικότητας του ασθενούς.

Ενώ η αρθροπλαστική γόνατος έχει αποδειχθεί ότι είναι μια αποτελεσματική λύση για πολλά άτομα, ενέχει και κάποιους περιορισμούς. Η διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου, η αποκατάσταση και οι πιθανές επιπλοκές είναι σημαντικά στοιχεία για τη διασφάλιση της επιτυχούς έκβασης (Masaracchio et al., 2017). Η πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές, ο σχεδιασμός των εμφυτευμάτων και η περιεγχειρητική φροντίδα έχουν συμβάλει σε βελτιωμένα αποτελέσματα και μικρότερους χρόνους αποκατάστασης (Tyagi & Farooq, 2017).

Παρά την ΟΑΓ, ορισμένοι ασθενείς εξακολουθούν να αισθάνονται πόνο μετά την επέμβαση. Το ποσοστό των ασθενών με ΟΑ γόνατος, μετά από αρθροπλαστική που υποφέρουν από μακροχρόνιο πόνο κυμαίνεται από περίπου 10% έως 34% (Kuni et al., 2015).

Μελέτες έχουν βρει ότι ένα ποσοστό αυτών των ασθενών εμφανίζει πόνο Κεντρικής Ευαισθητοποίησης (ΚΕ) (Koh et al., 2022). Η διευρυμένη κατανομή του πόνου θεωρείται σημάδι ΚΕ. Σύμφωνα με τους Visser et al., (2014), σε περίπτωση που το εμβαδόν της επιφάνειας κατανομής του πόνου είναι σε ποσοστό >20% της συνολικής επιφάνειας του σώματος, αυτό αποτελεί δείκτη ΚΕ (Lluch et al., 2018).

Η σχέση μεταξύ της καταγραφής των συμπτωμάτων και του πόνου ΚΕ σε άτομα με ΟΑ γόνατος μετά από αρθροπλαστική έχει διερευνηθεί ελάχιστα (Lluch Girbés et al., 2016).

Η ΚΕ αναφέρεται στην υπερευαισθησία του νευρικού συστήματος στον πόνο, και έχει διαπιστωθεί ότι συμβάλλει στην παρατεταμένη ανταπόκριση στον πόνο μετά από χειρουργική επέμβαση (Lespasio et al., 2017).

Η συσχέτιση αυτή κρίνεται σημαντική, καθώς μπορεί να παράσχει πληροφορίες για την κατανόηση της αιτιολογίας και της διαχείρισης του πόνου μετά την αρθροπλαστική επέμβαση (Kim, Koh, et al., 2022). Η αναγνώριση της ΚΕ μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις και στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών με ΟΑ γόνατος που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική (Wluka et al., 2020).

Επιπλέον, η κατανόηση της σχέσης αυτής μπορεί να επιτρέψει την ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων και παρεμβάσεων που αντιμετωπίζουν την ΚΕ και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

Η μελέτη αυτή μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση του πώς η αρθροπλαστική επέμβαση επηρεάζει τον πόνο και πώς αυτός ο πόνος συσχετίζεται με την ΚΕ (Sasaki et al., 2022), (Kim et al., 2018).

Η αναγνώριση της ύπαρξης ΚΕ θα προκύψει μέσω του τροποποιημένου Ερωτηματολογίου Κεντρικής Ευαισθητοποίησης (CSI) (Bilika et al., 2020) καθώς επίσης και με τη χρήση εφαρμογής Pain Distribution (Kanellopoulos et al., 2021) μια εφαρμογή που δημιουργήθηκε για σκοπούς μελετών ύπαρξης ΚΕ μετρώντας τη διάχυση και την κατανομή του πόνου αποτυπώνοντάς τον ποσοστιαία επί της συνολικής επιφάνειας του σώματος. Έχουν γίνει παλαιότερα έρευνες με αναλογικά μέσα και λιγότερο ψηφιακά, όμως όχι αρκετά αξιόπιστα παλιάς τεχνολογίας με παλαιό

λογισμικό το οποίο στερούνταν σημαντικές λειτουργίες όσον αφορά τους δείκτες ΚΕ, την κατανομή και τον προσδιορισμό του πόνου κ.α (Hoegh, 2023).

Είναι ένα χρήσιμο και καινοτόμο εργαλείο καθώς δεν υπάρχει κάποιο παρόμοιο και επιπλέον δεν έχει γίνει κάποια αντίστοιχη έρευνα που να αποδεικνύει την κατανομή του πόνου και την ύπαρξη ΚΕ σε ασθενείς με ΟΑ που έχουν υποβληθεί σε αρthroπλαστική γόνατος (Moseley & Butler, 2015).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

### 2.1 ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΓΟΝΑΤΟΣ

Η ΟΑ γόνατος είναι μια χρόνια νόσος που επηρεάζει την άρθρωση και τους ιστούς της, οδηγώντας κυρίως σε προοδευτική εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου και στη συνέχεια, στο υποχόνδριο οστό και στις γύρω αρθρικές δομές με επακόλουθη στένωση του αρθρικού χόνδρου (Giorgino et al., 2023), λόγω καταπονήσεων που προκύπτουν από εμβιομηχανικούς, βιοχημικούς ή/και γενετικούς παράγοντες, αλλά στην πλειονότητα των ασθενών, η αιτιολογία δεν είναι γνωστή (Arendt-Nielsen, Skou, et al., 2015). Η ΟΑ γόνατος είναι μία εκφυλιστική παθολογία η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμα σε σοβαρή απώλεια λειτουργικότητας με αυξανόμενη επίπτωση και επικράτηση στον γενικό πληθυσμό. Ως μία από τις πιο κοινές ορθοπεδικές παθήσεις, συνδέεται με υψηλή επιβάρυνση για την υγεία και επιπτώσεις όχι μόνο για τους πάσχοντες ασθενείς αλλά και για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης.

Ο πόνος είναι ο κύριος λόγος για αυτούς τους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια. Τόσο οι περιφερικοί όσο και οι κεντρικοί νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στον πόνο της ΟΑ γόνατος. Ο πόνος μπορεί να προκύψει από την ευαισθητοποίηση των υποδοχέων του εν τω βάθει σωματικού ιστού τοπικά στο γόνατο κατά τη διάρκεια φλεγμονής λόγω περιφερικής ευαισθητοποίησης (ΠΕ) ή/και παθολογικών νευρικών σημάτων από την άρθρωση που προκαλούν αλλαγές στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Τα χαρακτηριστικά της άρθρωσης που εμπλέκονται στη δημιουργία πόνου που σχετίζεται με την ΟΑ γόνατος είναι η παρουσία οστεοφύτων στο επιγονατιδομηριαίο διαμέρισμα, εστιακές ή διάχυτες χόνδρινες ανωμαλίες, υποχόνδριες κύστες, φλεγμονή του αρθρικού οστού, αυξημένη ενδοοστική πίεση στο υποχόνδριο οστό, ανύψωση του περιόστεου από ανάπτυξη οστεοφύτων, ευαισθητοποίηση του ΚΝΣ, των περιαρθρικών ιστών, ρήξεις μηνίσκου και κύστες Baker (Felson, 2005).

Επιπρόσθετα, η ηλικία, οι προηγούμενοι τραυματισμοί στο γόνατο, αλλά και η παχυσαρκία (αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), η κακή ευθυγράμμιση της επιγονατίδας και η αστάθεια των αρθρώσεων που οδηγούν σε αυξημένη μηχανική καταπόνηση είναι όλοι ισχυροί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΑ στο γόνατο

(Giorgino et al., 2023). Επαναλαμβανόμενες ενέργειες, όπως συχνά το γονάτισμα και η άρση βαρών, μαζί με επαγγελματικές - αθλητικές δραστηριότητες, όπως τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, ποδόσφαιρο, χάντμπολ και χόκεϊ συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΟΑ, λόγω συχνότερων τραυματισμών του χόνδρου, του μηνίσκου και ρήξη του πρόσθιου χιαστού συνδέσμου. Η σωματική αδράνεια είναι επίσης ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΟΑ γόνατος, προκαλώντας μεγαλύτερη ευαισθησία σε βλάβη στο γόνατο λόγω λιγότερο σταθερών και ασθενέστερων αρθρώσεων (Messina, 2023).

Επιπλέον, τα άτομα με ΟΑ γόνατος, είναι πιθανό να αναπτύξουν συμπτώματα κατάθλιψης λόγω χρόνιου πόνου, ως η πιο συχνή και η πιο σοβαρή συνέπεια της ΟΑ γόνατος (Lespasio et al., 2017). Ο χρόνιος πόνος (ΧΠ) προκαλεί έναν φαύλο κύκλο στον οποίο ο πόνος περιορίζει τη σωματική δραστηριότητα και η σωματική αδράνεια συμβάλλει σε μεγαλύτερο πόνο στο γόνατο και αύξηση του βάρους (Piuzzi et al., 2017). Αναμφισβήτητα, η ΟΑ γόνατος επηρεάζει την ψυχική υγεία των ανθρώπων καθώς επίσης αυξάνει τις πιθανότητες αυτοκτονικών ιδεών, γεγονός που καθιστά την ΟΑ γόνατος όχι μόνο οικονομική, αλλά και σημαντική κοινωνική επιβάρυνση (Husni et al., 2017).

Ως χρόνια νόσος με κυρίαρχο σύμπτωμα τον πόνο, η διαχείριση του πόνου και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής είναι ανεπαρκείς και η ΟΑ γόνατος παραμένει δύσκολο να αντιμετωπιστεί. Η χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης της άρθρωσης του γόνατος μέσω της ΟΑΓ, είναι η μόνη επιλογή που απομένει στο τελικό στάδιο της νόσου για αύξηση της ποιότητας ζωής σε περιπτώσεις όπου η συντηρητική θεραπεία δεν αποφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα, καθιστώντας την ΟΑΓ στην ΟΑ γόνατος ως τη μοναδική λύση (Primorac et al., 2020).

Ωστόσο, η δευτερογενής πρόληψη και τα πρόσφατα θεραπευτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένων των ενδοαρθρικών εφαρμογών με ενέσεις κορτικοστεροειδών, υαλουρονικού οξέος, πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP) μπορεί να επιβραδύνουν την υπάρχουσα κατάσταση (Lespasio et al., 2017).

## 2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Μια πρόσφατη μετά-ανάλυση που διεξήχθη στην Κίνα διερεύνησε τον επιπολασμό της ΟΑ του γόνατος σε συμπτωματικούς ασθενείς συμπεριλαμβάνοντας 21 μελέτες για έναν συνολικό αριθμό 74.908 ατόμων (Li et al., 2020). Ο συνολικός επιπολασμός της ΟΑ αναφέρθηκε ότι ήταν 14,6% από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μια περίοδο από το 2012 έως το 2016. Οι γυναίκες παρουσίασαν υψηλότερο επιπολασμό ΟΑ στο γόνατο από τους άνδρες (19,1% έναντι 10,9%, αντίστοιχα). Ο επιπολασμός αυξανόταν επίσης με την ηλικία. Μια δημογραφική μελέτη από την Κορεατική Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (KNHANES) ανέλυσε τον επιπολασμό της ακτινογραφικής ΟΑ από 12.287 άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών και βρέθηκε ότι είναι 35,1% (Hong et al., 2020). Και πάλι, οι γυναίκες διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΟΑ του γόνατος από τους άνδρες.

Στοιχεία από τη Μελέτη Chingford στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξαν ότι σε διάστημα 5 ετών η επίπτωση της ακτινογραφικής ΟΑ του γόνατος ήταν 17,6% σε γυναίκες με ηλικίες από 45 έως 64 ετών (Driban et al., 2020). Μια μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) εκτίμησε τη συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής ΟΑ γόνατος με τη χρήση αυτό-αναφερόμενων δεδομένων με βάση τον πληθυσμό, αναφέροντας ότι περίπου το 9,29% των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών παρουσίασαν διάγνωση συμπτωματικής ΟΑ του γόνατος (Giorgino et al., 2023). Επιπλέον, ο συνολικός εκτιμώμενος κίνδυνος κατά τη διάρκεια της ζωής αναφέρθηκε ότι είναι 13,83%.

Αν και η ΟΑ γόνατος δεν είναι αναπόφευκτη συνέπεια της γήρανσης, εκτεταμένα στοιχεία επιβεβαιώνουν την ηλικία ως τον μοναδικό σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΟΑ γόνατος, ειδικά σε αρθρώσεις που επωμίζονται πολύ μεγάλο βάρος όπως τα ισχία και τα γόνατα (Allen et al., 2022). Αυτό το εύρημα προέκυψε σαφώς από αρκετές ακτινογραφικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν τυπικές ακτινογραφικές αλλαγές (στένωση του διαστήματος της άρθρωσης και οστεόφυτα) που είναι πολύ συχνές στον πληθυσμό καθώς αυξάνεται η ηλικία (σχεδόν το 50% του επιπολασμού σε άτομα άνω των 80 ετών) (Felson et al., 1987).

Ο υψηλότερος επιπολασμός μεταξύ των γυναικών αναφέρεται από διαφορετικές μελέτες, όχι μόνο στο γόνατο, αλλά η διαφορά στον επιπολασμό είναι επίσης καλά

τεκμηριωμένη για διαφορές στην εθνικότητα. Η εθνικότητα είναι ένας κοινωνικό-δημογραφικός παράγοντας που σχετίζεται με τη διακύμανση του επιπολασμού της ΟΑ γόνατος. Όπως αναφέρθηκε από διαφορετικές μελέτες, ο επιπολασμός της συμπτωματικής ΟΑ στο γόνατο είναι μεγαλύτερος στους μαύρους παρά στους λευκούς (Callahan et al., 2021).

Το περιοδικό Johnston County Osteoarthritis Project ανέφερε ότι οι Αφροαμερικανοί ήταν πιο πιθανό να έχουν ακτινογραφική ΟΑ γόνατος που αφορούσε την κνημομηριαία άρθρωση. Αρκετές μελέτες από διαφορετικές χώρες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ΟΑ γόνατος είναι υψηλότερος για άτομα με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση, ειδικά στα ισχία και τα γόνατα (Callahan et al., 2021). Για παράδειγμα, οι Moss et al., (2016), διαπίστωσαν ότι η χαμηλότερη εκπαίδευση συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης ακτινογραφικής ΟΑ του γόνατος, καθώς και χαμηλότερο εισόδημα (<15.000), ακόμη και μετά την προσαρμογή της φυλής (Moss et al., 2016).

Επιπλέον, για τα άτομα με το χαμηλότερο εισόδημα, το ετήσιο ποσοστό επίπτωσης ήταν από τα υψηλότερα που παρατηρήθηκαν. Μια μέτρια τάση μείωσης των ετήσιων ποσοστών εμφάνισης ΟΑ του γόνατος παρατηρήθηκε σε άτομα με την υψηλότερη εκπαίδευση, τα οποία παρουσίασαν ποσοστό 33/1000 για τα άτομα με τριτοβάθμια εκπαίδευση σε σύγκριση με 40/1000 για τα άτομα με χαμηλότερη εκπαίδευση (Moss et al., 2016).

## 2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Στο επίπεδο της άρθρωσης, πολλές δομές του γόνατος προσφέρουν έναν ορισμένο βαθμό μηχανικής και λειτουργικής υποστήριξης για τη διατήρηση μιας υγιούς άρθρωσης (Szponder et al., 2022). Το υποχόνδριο οστό (που αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου Ι) βοηθά τον αρθρικό χόνδρο (που αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου ΙΙ και πρωτεογλυκάνες) που βοηθούν στην κίνηση της άρθρωσης. Οι μηνίσκοι παρέχουν σημαντικό ρόλο στην εξασθένιση των μηχανικών δυνάμεων λόγω της δομής τους από νερό, πρωτεογλυκάνες και κολλαγόνο. Τέλος, το αρθρικό υγρό για τη λίπανση του αρθρικού χώρου παράγεται από την αρθρική μεμβράνη: γενικά αποτελείται από υαλουρονικό οξύ και λουμπρικήνη (επίσης γνωστή ως πρωτεογλυκάνη 4, PRG4) (Kuyinu et al., 2016). Αξίζει να σημειωθεί ότι το επιφανειακό στρώμα

χόνδρου διαδραματίζει ζωτικό ρόλο όσον αφορά την περιεκτικότητα σε νερό εντός του χόνδρου, ενεργώντας ως ρυθμιστής της περιεκτικότητας σε νερό: τραυματισμοί από πρόωρη βλάβη στο επιφανειακό στρώμα αλλάζουν την περιεκτικότητα σε νερό (Basso et al., 2020).

Στα αρχικά στάδια της ΟΑ του γόνατος, παρατηρούνται αλλοιώσεις στη δομή του κολλαγόνου και των πρωτεογλυκανών, μαζί με εκφυλιστικές αλλαγές στη δομή του μηνίσκου. Και οι δύο αυτές καταστάσεις οδηγούν στην υπέρβαση των αντισταθμιστικών μηχανισμών που περιορίζουν τη βλάβη του αρθρικού χόνδρου, προκαλώντας τελικά βλάβη του μηνίσκου και διαβρώσεις του αρθρικού χόνδρου (Yunus et al., 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο προφλεγμονώδης ρόλος των κυτοκινών έχει επιβεβαιωθεί ως ουσιαστικός μηχανισμός αρθρικής βλάβης κατά τα πρώιμα στάδια της ΟΑ γόνατος. Σε απόκριση στις διαβρώσεις του χόνδρου, τα χονδροκύτταρα πρώτα περνούν από μια φάση υπερτροφικής δραστηριότητας για να αυξήσουν τη σύνθεση της μήτρας, παράγοντας φλεγμονώδεις μεσολαβητές που διαδίδουν την αποικοδόμηση του χόνδρου (Chow, 2020).

Το τελικό στάδιο της καταστροφής του χόνδρου είναι η απόπτωση των χονδροκυττάρων, που οδηγεί σε ανισορροπία στη σύνθεση και τον καταβολισμό του κολλαγόνου και των πρωτεογλυκανών προς όφελος του καταβολισμού. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές εξαπλώνονται σε άλλες δομές της άρθρωσης, προκαλώντας αλλαγές στον αρθρικό ιστό και στο υποχόνδριο οστό με αποτέλεσμα σκλήρυνση των οστών και αύξηση του πάχους της αρθρικής μεμβράνης και των καψικών δομών (Aaron et al., 2017).

Ως απόρροια των προαναφερθέντων, δημιουργούνται κενά στην επιφάνεια του χόνδρου, με ελεύθερα θραύσματα χόνδρου να διαδίδουν την αρθρική φλεγμονώδη κατάσταση, μια κατάσταση που μειώνει περαιτέρω τη σύνθεση των αρθρικών μορίων (λουμπρική και υαλουρονικό οξύ) (Aaron et al., 2017). Η έκφραση του κολλαγόνου τύπου II (ένα εξέχον συστατικό του χόνδρου) μειώνεται κατά την ανάπτυξη των χονδροκυττάρων. Επομένως, τα ώριμα χονδροκύτταρα είναι ανίκανα να παράγουν κολλαγόνο τύπου II.

Αξίζει να σημειωθεί, αν και οι αλλαγές στο υποχόνδριο οστό έχουν παραδοσιακά ενοχοποιηθεί στην παθογένεση της ΟΑ σε μεταγενέστερο στάδιο, πρόσφατες μελέτες προσδιόρισαν αυτή τη δομή της άρθρωσης ως έναν από τους πρώτους παράγοντες στην παθολογική διαδικασία. Πράγματι, πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν την ύπαρξη ειδικής διασταύρωσης μεταξύ του υποχόνδριου οστού και του αρθρικού χόνδρου. Για παράδειγμα, η συμβολή στην εξέλιξη της ΟΑ γόνατος έχει αποδοθεί στην αλλοιωμένη κυκλοφορία φλεβικής εκροής στο υποχόνδριο οστό, προκαλώντας φυσικοχημικές αλλαγές που διεγείρουν τους οστεοβλάστες να εκφράσουν την αναδιαμόρφωση των οστών και τις κυτοκίνες που καταστρέφουν τον χόνδρο (Wu et al., 2021). Καθώς η ΟΑ γόνατος είναι μια εκφυλιστική πάθηση, η έννοια της κυτταρικής γήρανσης έχει επίσης προταθεί για την κατανόηση της παθογένειάς της (Jeon et al., 2018).

Η κυτταρική γήρανση των χονδροκυττάρων έχει συσχετιστεί με την προοδευτική μείωση της δραστηριότητας του κυτταρικού κύκλου μέχρι τελικά να σταματήσει, την αντίσταση στην απόπτωση και την προοδευτική παραγωγή εκκριτικού φαινοτύπου που σχετίζεται με τη γήρανση (SASP) (Jeon et al., 2018). Διαφορετικοί τύποι μορίων μπορούν να αντιπροσωπεύουν SASP, ωστόσο —στο πλαίσιο της ΟΑ γόνατος— τα SASP είναι όλοι εκείνοι οι φλεγμονώδεις παράγοντες που περιγράφηκαν προηγουμένως (όπως κυτοκίνες και χημειοκίνες). Τα SASP μπορούν να παραχθούν όχι μόνο από χονδροκύτταρα, αλλά και από άλλα κύτταρα εντός της άρθρωσης της ΟΑ, όπως οι οστεοβλάστες, οι αρθρικοί ινοβλάστες και τα μακροφάγα (Liu et al., 2017). Για παράδειγμα, ο TGF- $\beta$  και η IL-6 είναι και οι δύο παράγοντες SASP που μπορούν να συμβάλουν στη γήρανση των χονδροκυττάρων ενεργοποιώντας τα p15, p21 και p27, προάγοντας τη γήρανση του μέσω του συμπλέγματος SMAD ή της οδού STAT3 (Kirsch et al., 2022).

## 2.4 ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ

Η ΟΑΓ είναι μια κοινή ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση που περιλαμβάνει την αντικατάσταση των αρθρικών επιφανειών (μηριαίοι κόνδυλοι και κνημιαίο πλατώ) της άρθρωσης του γόνατος με λείο μέταλλο και πλαστικό πολυαιθυλενίου υψηλής διασταύρωσης (Evans et al., 2019). Η ΟΑΓ στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΟΑ γόνατος τελικού σταδίου μειώνοντας τον πόνο και αυξάνοντας τη λειτουργικότητα (Meena et al., 2023) · βρέθηκε επίσης ό,τι

βελτιώνει τον αθλητισμό και τη σωματική δραστηριότητα των ασθενών (Jakobsen et al., 2019). Ο αριθμός των επεμβάσεων έχει αυξηθεί στις ανεπτυγμένες χώρες (Kim et al., 2022). Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν βελτιώσεις στη σωματική λειτουργία και μειωμένο πόνο μετά την επέμβαση. Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία, περίπου το 20% των ασθενών παρέμειναν δυσαρεστημένοι μετά την ΟΑΓ παρά τη σημαντική πρόοδο που σημειώθηκε στην όλη χειρουργική διαδικασία (Pratt et al., 2017).

Διάφοροι παράγοντες που σχετίζονται με τη δυσαρέσκεια των ασθενών μετά από ΟΑΓ περιλαμβάνουν το επίπεδο υπολειπόμενου πόνου, τη λειτουργική έκβαση και την προεγχειρητική προσδοκία (Bonnin et al., 2011). Ωστόσο, ο επίμονος και χρόνιος πόνος μετά από ΟΑΓ έχει την ισχυρότερη σχέση με τη δυσαρέσκεια των ασθενών (Baker et al., 2008).

Η International Association for the Study of Pain (IASP) ορίζει τον χρόνιο πόνο ως πόνο που διαρκεί >3 μήνες ("Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy," 1986). Επομένως, ο πόνος που επιμένει μετά από αυτή την περίοδο μπορεί να θεωρηθεί ως χρόνιος πόνος (Halket et al., 2011). Περίπου το 10-34% των ασθενών συνεχίζει να παραπονιέται για πόνο για 3 μήνες έως 5 χρόνια μετά την ΟΑΓ (Beswick et al., 2012).

Ο επίμονος πόνος μετά την ΟΑΓ μπορεί να οφείλεται σε διάφορους χειρουργικούς παράγοντες, όπως μόλυνση, κακή ευθυγράμμιση, αρθροϊνωση, αστάθεια και χαλάρωση (Preston et al., 2016). Επομένως, ο προσδιορισμός της αιτίας του επίμονου πόνου μετά από ΟΑΓ είναι σημαντικός για αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, παρά την απουσία μη φυσιολογικών ευρημάτων όσον αφορά τους χειρουργικούς παράγοντες και το γόνατο που λειτουργεί άρτια σωματικά, ορισμένοι ασθενείς αναφέρουν επίμονο πόνο μετά την επέμβαση. Οι καταστάσεις χρόνιου πόνου που αυξάνουν την ευαισθησία στον πόνο, όπως η ΚΕ, η ινομυαλγία, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και η υπεραλγησία (Bussel, 2014), είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες.

*Ο πρώιμος έντονος μετεγχειρητικός πόνος είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας μετά την ΟΑΓ. Εάν ο βαθμός του πόνου κατά την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα κυμαίνεται από μέτριο έως σοβαρό, ο κίνδυνος ανάπτυξης επίμονου πόνου*

είναι 3-10 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με ασθενείς που παραπονιούνται για ήπιο πόνο κατά την ίδια περίοδο γεγονός που οδηγεί στην ευαισθητοποίηση του ΚΝΣ (Puolakka et al., 2010).

Σε μια έρευνα των Lars-Arendt (2015), διαπιστώθηκε πως η ευαισθητοποίηση μπορεί να είναι ένας από τους παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά την ΟΑΓ. Δώδεκα μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση, βρέθηκε ότι το 22% των ασθενών με ΟΑΓ ανέφεραν ένταση πόνου VAS >3. Τρία χρόνια μετά την αντικατάσταση της άρθρωσης, το 19% των ασθενών με ΟΑΓ αναφέρουν έντονο έως αφόρητο πόνο. Οι Beswick et al., (2016) συμπέραναν σε μια μετά-ανάλυση ότι ο κίνδυνος χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου μετά από ΟΑΓ κυμαινόταν από 10 έως 34% και από 7 έως 23% μετά την αρθροπλαστική ισχίου.

## 2.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΟΛΙΚΗΣ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΓΟΝΑΤΟΣ

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει πολλούς παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές μετεγχειρητικού τραύματος, συμπεριλαμβάνοντας τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και των διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών παραγόντων. Οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών περιλαμβάνουν την ηλικία (Carroll et al., 2014) το φύλο (Kong et al., 2017), τυχόν συνοσηρότητες (Shih, 2004), συμπεριφορές που σχετίζονται με την υγεία (Eka & Chen, 2015) και ψυχολογικές παθήσεις (Gosain & DiPietro, 2004).

Οι διεγχειρητικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη χειρουργική διάρκεια (Zhu et al., 2015) και τη θέση της τομής (Panni et al., 2011).

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές του τραύματος όπως η διάσπαση του τραύματος, η νέκρωση του δέρματος, η επίμονη παροχέτευση του τραύματος, η καθυστερημένη επούλωση και η επιφανειακή λοίμωξη του δέρματος είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για επακόλουθη περιπλοσθετική λοίμωξη της άρθρωσης (Garbedian et al., 2011). Αυτές οι επιπλοκές έχουν καταστροφικές συνέπειες, οδηγώντας σε αποτυχία της αρθροπλαστικής και νοσηρότητα των ασθενών που απαιτούν πρόσθετες επεμβάσεις και παρατεταμένη νοσηλεία με σημαντικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης.

Στους μετεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου αναφέρονται οι σφιχτοί επίδεσμοι, ο σχηματισμός αιματώματος και η επιθετική φυσικοθεραπεία (Panni et al., 2011).

Όσον αφορά την ΚΕ και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, η έρευνα του Pani et al., (2011), έδειξε ότι οι ασθενείς με υψηλή βαθμολογία CSI ( $\geq 40$ ) εμφάνισαν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με το τραύμα μετά από ΟΑΓ. Η κακή επούλωση του

τραύματος είχε ως αποτέλεσμα πιθανή μόλυνση του τραύματος ή περιεγχειρητικές επιπλοκές, όπως αυξημένη δυσφορία και άγχος του ασθενούς, καθυστερημένη έξοδος από το νοσοκομείο, αυξημένο κόστος νοσηλείας και καθυστερημένη επιστροφή στη δραστηριότητα (Garbedian et al., 2011).

Η ΚΕ είναι πιθανό να προκύψει μέσω ενός αριθμού διαφορετικών μηχανισμών. Ένα από αυτά είναι η μείωση και η ανεπάρκεια της οδού φθίνουσας αναστολής (Kim et al., 2018), (Lee, Nassikas, et al., 2011). Οι φθίνουσες αναλγητικές οδοί περιλαμβάνουν τις φθίνουσες οδούς σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης και οπιοϊεργικές οδούς.

Η σεροτονίνη παίζει κρίσιμο ρόλο στη φυσιολογική επούλωση πληγών του δέρματος (Malinin et al., 2004), (Soga et al., 2007). Η επούλωση τραυμάτων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που αποτελείται από σχηματισμό θρόμβου, φλεγμονή, πολλαπλασιασμό και αναδιαμόρφωση (Gosain & DiPietro, 2004). Η ρυθμιζόμενη νεοαγγείωση παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην επούλωση του τραύματος (Malinin et al., 2004), η οποία μεσολαβείται από διάφορους αγγειογενείς επαγωγείς όπως αυξητικούς παράγοντες, χημειοκίνες και αγγειογόνα ένζυμα (Malinin et al., 2004).

Η σεροτονίνη προάγει τον αγγειακό πολλαπλασιασμό και τη σύνθεση της IL-6 (ένας από τους αυξητικούς παράγοντες), η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή (Soga et al., 2007). Προάγει επίσης την παραγωγή κολλαγόνου τύπου IV και την επακόλουθη αύξηση της δραστηριότητας του TGF- $\beta$ . Επίσης, προκαλεί σημαντική αύξηση στον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών (Lenz et al., 2001). Η σεροτονίνη ενισχύει τον επαγόμενο από τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών-2 (FGF-2) πολλαπλασιασμό ιστού (Lenz et al., 2001). Διεγείρει τόσο την αγγειοσύσπαση όσο και την αγγειοδιαστολή, επηρεάζει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και προάγει το σχηματισμό μιας προσωρινής ουλής, για την αποκατάσταση του φυσιολογικού ιστού (Mann & Oakley, 2013).

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει λειτουργικούς αδρενεργικούς υποδοχείς σε πολλά κύτταρα που εμπλέκονται στην επούλωση δερματικών τραυμάτων, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων, των μακροφάγων, των λεμφοκυττάρων, των μαστοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων (Gosain et al., 2006). Ως εκ τούτου, οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης έχουν χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της επούλωσης των πληγών (Malinin et al., 2004). Συνοψίζοντας, η ΚΕ φαίνεται να έχει άμεση επίδραση στην επούλωση του τραύματος.

## 2.6 ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ

### 2.6.1 Εισαγωγή

Ο οξύς πόνος εμφανίζεται όταν προκαλείται μια μηχανική ή φλεγμονώδης προσβολή ή τραυματισμός σε επίπεδο ιστού. Αυτός ο πόνος περιγράφεται ως πόνος που προκαλείται από ένα δυνητικά επιβλαβές ερέθισμα στην περιφέρεια του σώματος (Crofford, 2015). Ο πόνος είναι μια φυσιολογική απόκριση σε ένα δυνητικά επικίνδυνο ερέθισμα και είναι το προειδοποιητικό σημάδι του σώματος για την αποφυγή περαιτέρω βλάβης. Είναι επίσης μια πολύπλοκη διαδικασία κατά την οποία το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) μεταδίδει πληροφορίες σχετικά με τα επιβλαβή ερεθίσματα από την περιφέρεια στον νωτιαίο μυελό και τελικά στον εγκέφαλο όπου τα σήματα ερμηνεύονται και βιώνονται ως πόνος.

Οι περισσότεροι άνθρωποι που βιώνουν οξύ πόνο θα παρουσιάσουν υποχώρηση του πόνου όταν επουλωθεί ο τραυματισμός ή η προσβολή. Δυστυχώς, το 20–30% των ασθενών θα εμφανίσουν επίμονο πόνο παρά την υποχώρηση της αρχικής ενεργοποίησης (St Sauver et al., 2013). Σε αυτήν την κατάσταση, ο πόνος δεν είναι πλέον δείκτης βλάβης των ιστών, αλλά μια αντιληπτή ανάγκη προστασίας του σωματικού ιστού και συνεπώς μεταπίπτει σε χρόνια πόνο (Murray et al., 2013).

Η IASP ορίζει τον χρόνια πόνο ως «μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή πιθανή βλάβη ιστού ή περιγράφεται με όρους μιας τέτοιας βλάβης» (Crofford, 2015). Ο πόνος είναι πάντα υποκειμενικός καθώς κάθε άτομο μαθαίνει να χρησιμοποιεί αυτή τη λέξη μέσα από τις δικές του εμπειρίες.

Σύμφωνα με την IASP, όταν ο πόνος διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες, ορίζεται ως χρόνιος πόνος (ΧΠ). Το όριο 3 μηνών είναι ο πιο ευρέως αποδεκτός ορισμός του χρόνιου πόνου, αλλά είναι υπερβολικά απλοϊκός και δεν μπορεί να εξηγήσει τη μεγάλη ποικιλία στις διαταραχές του πόνου (Dahlhamer et al., 2018). Για παράδειγμα, ορισμένες μορφές ΧΠ όπως η ΟΑ, η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) και ο καρκινικός πόνος έχουν μια αναγνωρίσιμη παθολογία που προκαλεί βλάβη στους ιστούς.

Οι νευροπαθητικοί τύποι πόνου έχουν επίσης μια αναγνωρίσιμη παθολογία που περιλαμβάνει βλάβη στα περιφερικά νεύρα όπως στην περίπτωση του διαβήτη. Άλλες

μορφές ΧΠ όπως η ινομυαλγία, ο χρόνιος πυελικός πόνος και η χρόνια οσφυαλγία είναι ιδιοπαθείς και συχνά χωρίς σαφή φυσικά ευρήματα (Fayaz et al., 2016), (Elliott et al., 2002). Είναι ενδιαφέρον ότι, ανεξάρτητα από τον αρχικό μηχανισμό του πόνου, ο ΧΠ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις και έχει περιγραφεί ως μια ξεχωριστή ασθένεια με παρόμοιες συννοσηρότητες και αποτελέσματα ανεξάρτητα από την αρχική διάγνωση (Fayaz et al., 2016).

Για να αποτυπώσει καλύτερα την πολυπλοκότητα αυτής της κατάστασης, η IASP έχει αναπτύξει μια πιο διαφοροποιημένη ταξινόμηση των καταστάσεων πόνου που ταξινομεί τον πόνο σε αυτές τις πέντε διαστάσεις (Fitzcharles et al., 2021), (Knotkova et al., 2021), (Crofford, 2015). Ο ΧΠ είναι συνήθως πολυεστιακός, ανακριβής και επίσης συχνά συννοσηρός με άλλα σωματικά συμπτώματα όπως χαμηλή ενέργεια, διαταραχή ύπνου, προβλήματα μνήμης ή συγκέντρωσης και καταθλιπτική διάθεση. Ο ΧΠ τείνει να εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες και σε άτομα άνω των 40 ετών (Knotkova et al., 2021).

Ορισμένοι συγγραφείς έχουν περιγράψει έναν «επιρρεπή στον πόνο φαινότυπο» που περιλαμβάνει παράγοντες κινδύνου του γυναικείου φύλου, προσωπικό ιστορικό τραύματος, οικογενειακό ιστορικό πόνου, γνωστική τάση για καταστροφή, χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο (Leão Ferreira et al., 2016), έντονη ή βαριά επαγγελματική δραστηριότητα (Sá et al., 2008), υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ για τις γυναίκες (Sá et al., 2008), κάπνισμα κυρίως για τους άνδρες (de Souza et al., 2017), παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας (Torres et al., 2019), άγχος, και γενικότερες ψυχικές διαταραχές (Crofford, 2015).

### **2.7.2 Επιπολασμός χρόνιου πόνου**

Μεταξύ 2019 και 2021, ο επιπολασμός του ΧΠ στους ενήλικες των ΗΠΑ κυμαινόταν από 20,5% έως 21,8% και ο επιπολασμός του ΧΠ υψηλής επίπτωσης κυμαινόταν από 6,9% έως 7,8% (Khalid et al., 2022). Κατά τη διάρκεια του 2021, εκτιμάται ότι 51,6 εκατομμύρια ενήλικες στις ΗΠΑ (20,9%) παρουσίασαν ΧΠ και 17,1 εκατομμύρια (6,9%) παρουσίασαν ΧΠ υψηλής επίπτωσης (Dahlhamer et al., 2018; Ditte et al., 2019). Ο επιπολασμός τόσο του ΧΠ όσο και του χρόνιου πόνου υψηλής επίπτωσης ήταν σημαντικά υψηλότερος μεταξύ ορισμένων δημογραφικών ομάδων πληθυσμού,

των ενηλίκων που προσδιορίζονται ως ομοφυλόφιλοι και των ενηλίκων που ήταν διαζευγμένοι ή χωρισμένοι.

Επιπλέον, ο επιπολασμός του ΧΠ μεταξύ των ενηλίκων που ταυτίζονταν ως ομοφυλόφιλοι ήταν 32,9%, σε σύγκριση με 19,3% μεταξύ των ενηλίκων που ταυτίστηκαν ως ετεροφυλόφιλοι και 20,7% μεταξύ εκείνων που προσδιορίστηκαν ως ομοφυλόφιλοι (Duca et al., 2022). Ο επιπολασμός του ΧΠ και του χρόνιου πόνου υψηλής επίπτωσης μεταξύ των ενηλίκων που ήταν διαζευγμένοι ή χωρισμένοι (29,6% και 10,1%, αντίστοιχα) ήταν σχεδόν διπλάσιος από εκείνους που ήταν παντρεμένοι (18,2% και 5,2%, αντίστοιχα) (Dowell et al., 2022). Ο προσαρμοσμένος στην ηλικία επιπολασμός του ΧΠ και του χρόνιου πόνου υψηλής επίπτωσης μεταξύ των γεννηθέντων στις Ηνωμένες Πολιτείες (21,6% και 7,0%, αντίστοιχα) ήταν σχεδόν διπλάσιος από αυτούς που γεννήθηκαν εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών (11,9% και 4,1%) αντίστοιχα (Morales & Yong, 2021).

### 2.6.2 Αιτιολογία χρόνιου πόνου

Ο ΧΠ περιγράφεται πιο απλοϊκά ως "νόσος του εγκεφάλου" επειδή εμφανίζεται όταν ένα άτομο αρχίζει να αντιλαμβάνεται την αίσθηση του πόνου απουσία οξέων ερεθισμάτων που προκαλούν πόνο (Treede et al., 2019). Ουσιαστικά, ο ΧΠ περιλαμβάνει μια προοδευτική μετατόπιση από την παθολογία του περιφερικού ιστού στην παθολογία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (Clauw et al., 2019). Η ΚΕ είναι μια κοινή υποκείμενη διαδικασία που εμφανίζεται στις περισσότερες καταστάσεις χρόνιου πόνου και περιγράφει αποδεδειγμένες λειτουργικές αλλαγές στο νευρικό σύστημα.

Μελέτες επισημαίνουν τόσο τοπική όσο και συστηματική φλεγμονή ως πιθανούς μηχανισμούς για την ανάπτυξη ΚΕ και ΧΠ. Για παράδειγμα, μελέτες δείχνουν μια αλλαγή στην ισορροπία των φλεγμονωδών κυτοκινών στην κατάσταση ΧΠ που ευαισθητοποιεί τους περιφερικούς υποδοχείς πόνου και μειώνει το όριο που απαιτείται για την ενεργοποίησή τους (Steglitz et al., 2012), (Treede et al., 2019). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενισχυμένη είσοδο στο ΚΝΣ και προωθεί τις επίμονες προσαρμογές που καθιστούν ένα άτομο πιο ευάλωτο στην εμπειρία του πόνου (Murray et al., 2013),

(Crofford, 2015). Στη συνέχεια, τα σήματα πόνου εισέρχονται στο ΚΝΣ στο γάγγλιο της ραχιαία ρίζας του νωτιαίου μυελού.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα προσαγωγά νεύρα στο νωτιαίο μυελό εμφανίζουν ενισχυμένη διεγερτική απόκριση στον ΧΠ (Meints & Edwards, 2018). Σε επίπεδο εγκεφάλου, η λειτουργική απεικόνιση καταδεικνύει σαφείς διαφορές στη νευρωνική δραστηριότητα σε περιοχές που εμπλέκονται στην επεξεργασία του πόνου σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Meints & Edwards, 2018). Για παράδειγμα, η νευροαπεικόνιση δείχνει αλλαγές στην αμυγδαλή, στον πρόσθιο αγκυλωτό, στον νησιωτικό φλοιό και στον επικλινή πυρήνα, που είναι όλες οι περιοχές που εμπλέκονται στη ρύθμιση του πόνου (Murray et al., 2013).

Εικάζεται ότι η αποδιοργάνωση του φλοιού μεταβάλλει τον αισθητικοκινητικό ανδρικό οργανισμό για να παράγει μια πιο διάχυτη εμπειρία πόνου (Clauw et al., 2019) και όσοι έχουν ΧΠ συχνά αποκτούν μια δυσπροσαρμοστική «μνήμη πόνου» (Edwards et al., 2016). Η δυσλειτουργική ενδογενής αναλγησία είναι καλά τεκμηριωμένη σε ορισμένες καταστάσεις ΧΠ και τα στοιχεία δείχνουν ότι η δυσρυθμισμένη νευροδιαβίβαση διατηρεί επίσης τον ΧΠ (Samoborec et al., 2018). Για παράδειγμα, χαμηλότερα επίπεδα νευροδιαβιβαστών που αναστέλλουν τον πόνο (δηλαδή γ-αμινοβουτυρικό οξύ, σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη) και υψηλότερα επίπεδα νευροδιαβιβαστών που προάγουν τον πόνο (δηλαδή, γλουταμινικό, ουσία P) βρίσκονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με ινομυαλγία και μπορούν αρνητικά να αλλάζουν την αντίληψη του πόνου (Crofford, 2015).

Αυτοί οι μηχανισμοί συνδυάζονται για να δημιουργήσουν ένα νευρικό σύστημα με μειωμένο όριο για την πρόκληση πόνου σε συνδυασμό με μια ενισχυμένη απόκριση πόνου. Καθώς ο πόνος επιμένει, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στα μονοπάτια του πόνου γίνονται όλο και πιο ευαίσθητοι και η σχέση μεταξύ του πόνου και της ανάγκης προστασίας των ευάλωτων ιστών γίνεται πιο λεπτή (Fisher et al., 2013). Ο πόνος δεν είναι πλέον ακριβής δείκτης βλάβης ή κινδύνου ιστού και η δευτερογενής παθολογία της ΚΕ γίνεται πιο σχετική (Fisher et al., 2013).

### 2.6.3 Ταξινόμηση του χρόνιου πόνου

Ο ΧΠ είναι πολύ συχνός (Breivik et al., 2006), (van Hecke et al., 2013) και ένας από τους πιο συνηθισμένους λόγους αναζήτησης για ιατρική βοήθεια. Συμβάλλει σημαντικά στην παγκόσμια επιβάρυνση των ασθενειών, που οδηγεί σε ατομική επιβάρυνση και σημαντικό άμεσο και έμμεσο κοινωνικό κόστος (Abdouh et al., 2001). Ωστόσο, μέχρι τώρα, η *Διεθνής Ταξινόμηση ασθενειών και σχετικών προβλημάτων υγείας* (ICD), οι διαγνώσεις ΧΠ δεν παρουσιάστηκαν συστηματικά (Marshall et al., 2010). Μια διεθνής και πολυεπιστημονική ομάδα εργασίας της IASP ανέπτυξε μια συστηματική ταξινόμηση του ΧΠ.

#### 2.6.3.1 Χρόνιος Μυοσκελετικός Πόνος

Έχει καταστεί σαφές ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων χρόνιου μυοσκελετικού πόνου (ΧΜΠ) χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις στην επεξεργασία του ΚΝΣ. Πιο συγκεκριμένα, η ανταπόκριση των κεντρικών νευρώνων στην είσοδο από μονοτροπικούς και πολυτροπικούς υποδοχείς αυξάνεται, με αποτέλεσμα μια παθοφυσιολογική κατάσταση που αντιστοιχεί στην ΚΕ, που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη ή εκτεταμένη υπερευαισθησία (Nijs et al., 2011).

Ο ΧΜΠ ορίζεται ως ο οξύς ή ΧΠ που επηρεάζει τα οστά, τους μύες, τους συνδέσμους, τους τένοντες, ακόμη και τα νεύρα, και ο πόνος που σχετίζεται με τις μυοσκελετικές διαταραχές (ΜΣΚ) είναι ένα κοινό ιατρικό και κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα παγκοσμίως ("Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," 2017).

Ο ΧΜΠ αναφέρεται σε συνεχή πόνο που γίνεται αισθητός στα οστά, στις αρθρώσεις και στους ιστούς του σώματος που διαρκεί για περισσότερο από 3 μήνες. Ο ΧΜΠ είναι η κύρια αιτία πόνου και αναπηρίας στη δυτική κοινωνία που επηρεάζει έως και το 20% των ενηλίκων (Woolf, Erwin, & March, 2012) και προβλέπεται να αυξηθεί κατά >50% έως το 2050 (Access Economics Pty Limited, 2007).

Ο ΧΜΠ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαγνώσεων, μερικές από τις οποίες συνεπάγονται παθολογία ή δομή ιστού (ΟΑ, δισκογενής οσφυαλγία) και ορισμένες άγνωστης παθολογίας (πόνος στη σπονδυλική στήλη, ινομυαλγία, χρόνιος ευρέως διαδεδομένος πόνος) (Woolf & Akesson, 2001). Ανεξάρτητα από την πρωτογενή παθολογία, η δευτερογενής παθολογία ή οι συνέπειες του επίμονου πόνου, συμπεριλαμβανομένου του φόβου της κίνησης, της καταστροφής του πόνου, του άγχους και της ευαισθητοποίησης του νευρικού συστήματος φαίνεται να είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στον πόνο και την αναπηρία σε αυτές τις καταστάσεις (Gatchel et al., 2007), (Siddall & Cousins, 2004).

Ο ΧΜΠ είναι κυρίως σωματικής φύσης, αλλά η παρουσία μυοσκελετικού πόνου δεν αποκλείει την προσθήκη άλλων συνδρόμων πόνου, συμπεριλαμβανομένων των συνδρόμων νευροπαθητικού ή/και αλγαισθητικού πόνου (Smith et al., 2014). Οι πιο διαδεδομένες μορφές μυοσκελετικού πόνου είναι ο ΧΠ στην οσφύ, ο πόνος στον αυχένα και ο πόνος που σχετίζεται με την ΟΑ και τη ΡΑ (Babatunde et al., 2017).

Ο ΧΜΠ κατηγοριοποιείται στον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο, τον αλγαισθητικό πόνο και τον πόνο ΚΕ.

### **Α) Περιφερικός Νευροπαθητικός Πόνος**

Ο νευροπαθητικός πόνος ορίζεται από την IASP ως "ο πόνος που προκαλείται από μια βλάβη ή ασθένεια του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων των περιφερικών νευρικών ινών (ίνες Αβ, Αδ και C) με επακόλουθη αλλοιωμένη μετάδοση αισθητηριακών σημάτων στον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (Scholz et al., 2019). Ο νευροπαθητικός πόνος είναι συνήθως χρόνιος, δηλαδή είτε επιμένει συνεχώς είτε εκδηλώνεται με επαναλαμβανόμενα επώδυνα επεισόδια.

Ο πόνος μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτιολογικές διαταραχές που επηρεάζουν το ΠΝΣ ή το ΚΝΣ. Η αιτία μπορεί να είναι μια μεταβολική ασθένεια, π.χ., διαβητική νευροπάθεια, μια νευροεκφυλιστική, αγγειακή ή αυτοάνοση κατάσταση, ένας όγκος, ένα τραύμα, μια μόλυνση, έκθεση σε τοξίνες ή μια κληρονομική ασθένεια. Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος (ΧΝΠ) εμφανίζεται επίσης σε νευρολογικές καταστάσεις

άγνωστης αιτιολογίας, π.χ. ιδιοπαθείς νευροπάθειες (Finnerup et al., 2013). Ο πόνος μπορεί να είναι αυθόρμητος ή προκλητός, ως αυξημένη απόκριση σε επώδυνο ερέθισμα (υπεραλγησία) ή επώδυνη απόκριση σε φυσιολογικά μη επώδυνο ερέθισμα (αλλοδυνία) (Albert et al., 2015).

Ο συγκεκριμένος πόνος σε αντίθεση με τον αλγαισθητικό πόνο ή τον νευροπαθητικό πόνο, είναι συνήθως πολυεστιακός, είναι δύσκολο να εντοπιστεί με ακρίβεια, μετακινείται από σημείο σε σημείο και μπορεί να έχει ποικίλες περιγραφές πόνου (Haliloglu et al., 2014). Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν συμπτώματα καύσους, αιμωδίες, τσιμπήματα (Colloca et al., 2017). Η διάγνωση του ΧΝΠ απαιτεί ιστορικό τραυματισμού ή ασθένειας του νευρικού συστήματος και μια νευροανατομική κατανομή του πόνου. Συμπτώματα όπως μειωμένη αίσθηση ή απώλεια αίσθησης, αλλοδυνία ή υπεραισθησία που υποδεικνύουν τη συμμετοχή του σωματοαισθητηριακού νευρικού συστήματος είναι απαραίτητο να είναι συνυφασμένα με περιοχές νεύρωσης της επηρεασμένης νευρικής δομής.

## **B) Αλγαισθητικός πόνος**

Ο αλγαισθητικός πόνος είναι ένας τύπος πόνου που προκαλείται από βλάβη στον ιστό του σώματος (περιφερικός, σπλαχνικός). Ο αλγαισθητικός πόνος είναι οξύς, καλά εντοπισμένος πόνος (Mihailescu-Marin et al., 2022). Συχνά προκαλείται από έναν εξωτερικό παράγοντα, όπως το τρύπημα του δέρματος, ή ένας αθλητικός τραυματισμός.

Ο αλγαισθητικός πόνος συμβαίνει όταν οι αλγαισθητικοί υποδοχείς του πόνου ενεργοποιούνται λόγω κάποιας βλάβης στον ιστό, όπως μια χημική, θερμή ή ψυχρή θερμοκρασία ή φυσική δύναμη. Οι υποδοχείς του πόνου αντιλαμβάνονται τη φυσική βλάβη στο δέρμα, τους μύες, τα οστά ή τον συνδετικό ιστό στο σώμα (Nijs et al., 2015).

## **2.7 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ**

Η ΠΕ αναφέρεται στην αυξημένη ευαισθησία των περιφερικών νευρικών δομών, η οποία προκύπτει από βλάβες ή φλεγμονές στην περιοχή που ενδέχεται να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τον πόνο. Ειδικότερα, όταν οι περιφερικές νευρικές ίνες

ενεργοποιούνται υπερβολικά ή διαρκώς, αναπτύσσεται μία κατάσταση υπερευαισθησίας, όπου η αντίληψη του πόνου εντείνεται και επεκτείνεται πέρα από την αρχική περιοχή της βλάβης (Hunter et al., 2009; Schuelert & McDougall, 2009). Αυτή η διαδικασία μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, όπως φλεγμονώδεις καταστάσεις ή τραυματισμοί, οι οποίοι οδηγούν στην απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, οι οποίοι με τη σειρά τους ενισχύουν την ευαισθησία των περιφερικών νευρικών απολήξεων (Liu-Bryan & Terkeltaub, 2015).

Η ΠΕ παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη χρόνιου πόνου, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε μια συνεχιζόμενη κατάσταση πόνου ακόμα και μετά την υποχώρηση της αρχικής βλάβης ή φλεγμονής (Luan et al., 2021). Οι μηχανισμοί ΠΕ περιλαμβάνουν την αύξηση της δραστηριότητας των υποδοχέων πόνου, την αλλαγή της ευαισθησίας των νευρικών ινών, και την υπερβολική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών που ενισχύουν την αίσθηση του πόνου. Αυτή η διαδικασία συντελεί στη δημιουργία ενός συνεχούς αίσθηματος πόνου, το οποίο μπορεί να μην αντανακλά τη σοβαρότητα της αρχικής βλάβης, αλλά να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης περιφερικής ευαισθησίας (Panni et al., 2017).

Στην περίπτωση της ΟΑ γόνατος, η ΠΕ μπορεί να προκύψει λόγω της συνεχούς φλεγμονής και βλάβης των αρθρικών ιστών, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερβολική αντίληψη του πόνου ακόμη και μετά την υποχώρηση της αρχικής αιτίας. Μετά από ΟΑΓ, η ΠΕ μπορεί να επηρεάσει την ανάρρωση και τη συνολική ανακούφιση από τον πόνο. Αν και η αρθροπλαστική στοχεύει να αντικαταστήσει ή τα εκφυλισμένα αρθρικά στοιχεία και να ανακουφίσει από τον πόνο, οι ασθενείς ενδέχεται να εξακολουθούν να βιώνουν αυξημένη ευαισθησία στο προσβεβλημένο γόνατο (Luan et al., 2021). Αυτό συμβαίνει διότι η διαδικασία της χειρουργικής επέμβασης και η μετεγχειρητική αποκατάσταση μπορεί να προκαλέσουν νέα φλεγμονώδη ανταπόκριση ή να ερεθίσουν τις περιφερικές νευρικές απολήξεις στην περιοχή γύρω από την προσβεβλημένη άρθρωση.

Στους προσβεβλημένους αρθρικούς ιστούς, το παθολογικό σύστημα εισέρχεται σε κατάσταση υπερδιέγερσης και μπορεί να ενεργοποιηθεί από φυσιολογικούς ή συνήθως αβλαβείς ή ήπιους ερεθισμούς (Ohashi et al., 2023). Οι αλγοϋποδοχείς σε ενδοαρθρικούς ιστούς είναι γνωστό ότι ευαισθητοποιούνται σε ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε μοντέλα ΟΑ σε αρουραίους.

Τα χαρακτηριστικά της ΠΕ περιλαμβάνουν τη διεύρυνση της περιοχής του πόνου πέρα από την αρχική περιοχή της βλάβης και την ενίσχυση της ευαισθησίας σε φυσιολογικά ερεθίσματα, προκαλώντας έντονη αντίδραση σε ερεθίσματα που κανονικά δεν θα προκαλούσαν πόνο (Haliloglu, S., Carlioglu, A., Akdeniz, D., Karaaslan, Y., & Kosar, A. (2014).

Αυτό σημαίνει ότι, παρά την επιτυχή αντικατάσταση της άρθρωσης και την ανακούφιση από την αρχική φλεγμονώδη διαδικασία, οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν να βιώνουν πόνο λόγω των αλλαγών στη λειτουργία των περιφερικών νευρικών δομών. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν την αυξημένη δραστηριότητα των νευρικών υποδοχέων και την αυξημένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών που ενισχύουν την αίσθηση του πόνου (Kim, S. H., Yoon, K. B., Yoon, D. M., Yoo, J. H., & Ahn, K. R. (2015).

Αυξημένος ρυθμός εκτόξευσης προσαγωγών νEURων παρατηρήθηκε σε ένα μοντέλο ΟΑ που προκαλείται από ιωδοοξικό μονονάτριο (MIA) σε αρουραίους (Hunter et al., 2009; Schuelert & McDougall, 2009). Μόρια που σχετίζονται με φλεγμονή, όπως προσταγλανδίνες, βραδυκινίνη, παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF)-α, ιντερλευκίνη (IL)-1β, IL-6, μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με βλάβη (DAMPs) πιστεύεται ότι συνδέονται με αισθητήριες νευρικές ίνες μέσω παροδικού υποδοχέα δυναμικά κανάλια (TRP) και κανάλια νατρίου. Αυτό μεταφράζεται σε χαμηλότερο ουδό διέγερσης σε νευρώνες υψηλού ουδού, καθιστώντας τους αρθροϋποδοχείς πόνου πιο πιθανό να πυροδοτηθούν ως απόκριση σε επώδυνα ερεθίσματα, τόσο επιβλαβή όσο και μη. Τα σήματα στη συνέχεια περνούν μέσω ανοδικών μονοπατιών προς τα υψηλά κέντρα του ΚΝΣ και εκεί ερμηνεύονται ως πόνος και αποδίδονται συναισθηματικές ιδιότητες (Liu-Bryan & Terkeltaub, 2015).

Οι διαφορές μεταξύ ΠΕ και ΚΕ συνοψίζονται στην ακόλουθη παράγραφο:

- Περιφερική Ευαισθητοποίηση: Προέρχεται από την περιφέρεια (περιφερικές νευρικές δομές).
- Κεντρική Ευαισθητοποίηση: Προέρχεται από το ΚΝΣ (νωτιαίος μυελός και εγκέφαλος).

### **Μηχανισμός:**

- Περιφερική Ευαισθητοποίηση: Αύξηση ευαισθησίας των περιφερικών υποδοχέων.
- Κεντρική Ευαισθητοποίηση: Ενίσχυση της αντίληψης του πόνου στο ΚΝΣ.

#### **Συμπτώματα:**

- Περιφερική Ευαισθητοποίηση: Τοπικός ή περιορισμένος πόνος.
- Κεντρική Ευαισθητοποίηση: Διάχυτος ή εκτεταμένος πόνος, ενίσχυση της αντίληψης του πόνου (Kim, S. H., Yoon, K. B., Yoon, D. M., Yoo, J. H., & Ahn, K. R. (2015).

## **2.8 ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ**

### **2.8.1 Εισαγωγή**

Ο όρος ΚΕ επινοήθηκε από τους Woolf και King (Woolf & King, 1989), το 1989 αφού μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι οι νευρώνες στο νωτιαίο μυελό γίνονται υπερδιεγερμένοι με την πάροδο του χρόνου μετά από τραυματισμό. Ως βασικός μηχανισμός του ΧΠ, καθοδηγεί επίσης την κλινική θεραπεία για καταστάσεις που σχετίζονται με εκτεταμένο πόνο. Το 2003, οι Ji και Woolf όρισαν την ΚΕ ως την αυξημένη συναπτική αποτελεσματικότητα που δημιουργείται σε σωματοαισθητηριακούς νευρώνες στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού μετά από έντονα περιφερικά επιβλαβή ερεθίσματα, τραυματισμό ιστού ή νευρική βλάβη. Αυτή η αυξημένη συναπτική μετάδοση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του ουδού πόνου, την ενίσχυση των αποκρίσεων στον πόνο και την εξάπλωση της ευαισθησίας στον πόνο σε μη τραυματισμένες περιοχές (Yunus, 2015).

Το 2009, οι Latremoliere και Woolf περιέγραψαν την ΚΕ ως ενίσχυση της λειτουργίας των νευρώνων και των κυκλωμάτων σε οδούς πόνου που προκαλούνται από την αύξηση της διεγερσιμότητας της μεμβράνης και της συναπτικής αποτελεσματικότητας καθώς και από τη μειωμένη αναστολή και είναι μια εκδήλωση της αξιοσημείωτης πλαστικότητας του σωματοαισθητηριακού νευρικού συστήματος, ως απόκριση σε δραστηριότητα, φλεγμονή και νευρική βλάβη. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η ΚΕ μπορεί να διατηρηθεί με ή χωρίς συνεχή περιφερική είσοδο και ότι οι χημικές, δομικές και λειτουργικές αλλαγές στο ΚΝΣ μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε μια επίμονη, αυξημένη κατάσταση νευρικής αντιδραστικότητας (Volcheck et al., 2023).

Σε αυτή την παθοφυσιολογική κατάσταση, το ΚΝΣ είναι υπερδιεγερμένο ακόμη και απουσία αισθητηριακών ερεθισμάτων και τα αισθητηριακά μηνύματα ενισχύονται, είτε εσωτερικά είτε εξωτερικά του σώματος (Nijs & Van Houdenhove, 2009). Αυτή η ενίσχυση συχνά οδηγεί σε χρόνιο, εκτεταμένο και μεταναστευτικό πόνο, χρόνια κόπωση, αισθητηριακή υπερανταπόκριση και πολλά άλλα συμπτώματα. Ο πόνος είναι συνήθως σε ανόμοιες ή ασύμφωνες περιοχές του σώματος και οι ιατρικές αξιολογήσεις δεν αποκαλύπτουν τίποτα χρήσιμο ως προς την αιτία.

Τις τελευταίες δεκαετίες, η επιστημονική κατανόηση των «ανεξήγητων» διαταραχών του ΧΠ έχει αυξηθεί σημαντικά. Έχει καταστεί σαφές ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων ΧΜΠ χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις στην επεξεργασία του ΚΝΣ. Πιο συγκεκριμένα, η ανταπόκριση των κεντρικών νευρώνων στην είσοδο από μονοτροπικούς και πολυτροπικούς υποδοχείς αυξάνεται, με αποτέλεσμα μια παθοφυσιολογική κατάσταση που αντιστοιχεί σε ΚΕ, που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη ή εκτεταμένη υπερευαισθησία (Meyer et al., 1995).

Η ΚΕ είναι μια μη φυσιολογική και έντονη ενίσχυση του μηχανισμού πόνου από το ΚΝΣ (Woolf, 2011). Η ΚΕ σχετίζεται με υψηλό επίπεδο προεγχειρητικού πόνου, χαμηλούς ουδούς πόνο (Lundblad et al., 2008) και έντονο πόνο στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά από ΟΑΓ (Kim et al., 2015). Ο υπερβολικός πόνος εμφανίζεται στην κεντρική ευαισθητοποίηση μέσω μειωμένης ενεργοποίησης της φθίνουσας ανασταλτικής οδού που σχετίζεται με ανεπάρκεια κυρίως ως απόκριση στη σεροτονίνη και τη νορεπινεφρίνη (Lee, Nassikas, et al., 2011).

Η σεροτονίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική επούλωση πληγών επηρεάζοντας τη νεοαγγείωση (Malinin et al., 2004), τη φλεγμονή (Soga et al., 2007), τους ινοβλάστες και τον πολλαπλασιασμό των ιστών (Abdoun et al., 2001) που είναι απαραίτητοι για την επούλωση του τραύματος. Η νορεπινεφρίνη σχετίζεται επίσης στενά με την επούλωση τραυμάτων ελέγχοντας τη χημειοταξία των μακροφάγων που είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική επούλωση του τραύματος (Gosain et al., 2006). Η ΚΕ περιλαμβάνει την εξασθενημένη λειτουργία των καθοδικών μηχανισμών κατά του πόνου που ενορχηστρώνονται από τον εγκέφαλο (Meeus et al., 2008) και την ενεργοποίηση των οδών διευκόλυνσης του πόνου καθόδου και ανόδου (Staud et al., 2007), με αποτέλεσμα την αύξηση παρά την αναστολή της μετάδοσης του

πόνου. Εκτός από την αλλαγή στην ισορροπία μεταξύ ανασταλτικών και διεγερτικών μηχανισμών, η ΚΕ εξηγείται και ως αλλοιωμένη αισθητηριακή επεξεργασία στον εγκέφαλο (Staud et al., 2007).

Η αλλοιωμένη αυτή αισθητηριακή επεξεργασία αποτελείται από α) αυξημένη δραστηριότητα σε περιοχές του εγκεφάλου που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται σε οξείες καταστάσεις του πόνου, π.χ. η νήσος, ο πρόσθιος κυκλικός φλοιός και ο προμετωπιαίος φλοιός, αλλά όχι στον πρωτογενή ή δευτερογενή σωματοαισθητικό φλοιό (Seifert and Maihöfner, 2009) . και β) η εγκεφαλική δραστηριότητα σε περιοχές που γενικά δεν εμπλέκονται σε οξείες καταστάσεις πόνου, π.χ. διάφοροι πυρήνες εγκεφαλικού στελέχους, ραχιαίος μετωπιαίος φλοιός και βρεγματικός φλοιός (Seifert and Maihöfner, 2009).

Η «γνωστική συναισθηματική ευαισθητοποίηση» (Brosschot, 2002) αναφέρεται στην ικανότητα των κέντρων του πρόσθιου εγκεφάλου να ασκούν ισχυρές επιρροές σε διάφορους πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους, συμπεριλαμβανομένων των πυρήνων που προσδιορίζονται ως η προέλευση των καθοδικών οδών διευκόλυνσης (Zusman, 2002).

Από μυοσκελετικής άποψης, είναι σημαντικό να κατανοηθεί ότι οι περιφερικοί μηχανισμοί συμμετέχουν επίσης στην παθοφυσιολογία της ΚΕ. Πολλές περιπτώσεις ΧΜΠ προέρχονται από τραυματικά ή μη τραυματικά τοπικά μυοσκελετικά προβλήματα που χαρακτηρίζονται από μια περίοδο μαζικής περιφερικής εισόδου στο υπό-οξύ έως χρόνια στάδιο (π.χ. χρόνιες διαταραχές ή ασθενείς που αναφέρουν ιστορικό πολλών χειρουργικών επεμβάσεων). Σε απόκριση, το ΚΝΣ ρυθμίζει την ευαισθησία του σωματοαισθητικού συστήματος.

Επιπλέον, όταν εγκατασταθεί η ΚΕ σε περιπτώσεις ΧΜΠ, παραμένει εξαιρετικά πλαστική: οποιοσδήποτε νέος περιφερικός τραυματισμός μπορεί να χρησιμεύσει ως νέα πηγή ερεθισμού από κάτω προς τα πάνω (περιφερική), η οποία με τη σειρά της διατηρεί ή επιδεινώνει τη διαδικασία της ΚΕ (Affaitati et al., 2010). Χωρίς νέα περιφερική είσοδο, η ΚΕ δεν υποχωρεί γρήγορα, αλλά μάλλον διατηρεί τη χρόνια φύση της πάθησης.

Από κλινική άποψη, παραμένει πρόκληση για τους κλινικούς να εφαρμόσουν την επιστήμη στην πράξη.

Στην εργασία των Jun Koh et al., (2016) οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι ασθενείς με προεγχειρητική ΚΕ παρουσιάζουν περιορισμένο όφελος από την ΟΑΓ σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη ΚΕ (Bech et al., 2021).

### **2.8.2 Η Νευροφυσιολογία του Πόνου & ρόλος της Κεντρικής Ευαισθητοποίησης**

Η νευροφυσιολογία του πόνου αποτελεί ένα εξαιρετικά πολύπλοκο και πολυδιάστατο πεδίο της επιστήμης, το οποίο εστιάζει στους μηχανισμούς μέσω των οποίων ο οργανισμός ανιχνεύει, μεταδίδει και επεξεργάζεται τα βλαπτικά ερεθίσματα. Ο πόνος δεν αποτελεί απλώς μια απλή αισθητηριακή εμπειρία, αλλά χαρακτηρίζεται από τη διαπλοκή διαφόρων συναισθηματικών, γνωστικών και κοινωνικών παραμέτρων, οι οποίες συνδιαμορφώνονται από την αλληλεπίδραση πολύπλοκων μηχανισμών τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα (Kim et al., 2020).

Η διαδικασία αντίληψης του πόνου ξεκινά από την περιφέρεια του σώματος με την ανίχνευση βλαπτικών ερεθισμάτων, όπως μηχανική πίεση, θερμικά ερεθίσματα ή χημικές ουσίες. Αυτά τα ερεθίσματα ανιχνεύονται από εξειδικευμένους υποδοχείς, γνωστούς ως αλγοϋποδοχείς, οι οποίοι εντοπίζονται στο δέρμα, τους μύες, τα οστά και τα σπλάχνα. Οι αλγοϋποδοχείς μετατρέπουν τα βλαπτικά ερεθίσματα σε ηλεκτρικά δυναμικά δράσης, τα οποία μεταδίδονται μέσω των αισθητικών ινών των περιφερικών νεύρων προς τον νωτιαίο μυελό. Στον νωτιαίο μυελό, τα σήματα του πόνου υφίστανται πρωτογενή επεξεργασία και είτε μεταφέρονται άμεσα στον εγκέφαλο είτε υφίστανται τροποποίηση μέσω ενδογενών μηχανισμών αναστολής του πόνου Denk F, McMahon SB, Tracey I. (2014).

Η διαδρομή των σημάτων από τον νωτιαίο μυελό προς τον εγκέφαλο γίνεται μέσω ανιουσών οδών, όπως η σπινό-θαλαμική οδός, οι οποίες καταλήγουν στον θάλαμο, έναν κομβικό ενδιάμεσο σταθμό επεξεργασίας των αισθητικών πληροφοριών. Από τον θάλαμο, τα σήματα διανέμονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο σωματοαισθητικός φλοιός, όπου το άτομο αποκτά συνειδητή αντίληψη της έντασης και του εντοπισμού του πόνου. Πέρα από τη σωματοαισθητική επεξεργασία, οι περιοχές αυτές διαδραματίζουν ρόλο στη γνωστική ερμηνεία και την ψυχολογική απόκριση του ατόμου στην επώδυνη εμπειρία (Meints, S. M., & Edwards, R. R. (2018).

Πέραν αυτών, η αντίληψη του πόνου δεν είναι στατική διαδικασία, αλλά υπόκειται σε δυναμική τροποποίηση μέσω κατιουσών οδών που εκκινούν από τον εγκέφαλο. Αυτές οι οδοί δρουν ανασταλτικά ή ενισχυτικά στην αίσθηση του πόνου, εξαρτώμενες από παράγοντες όπως το στρες, η διάθεση ή η αναμενόμενη εμπειρία πόνου. Ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς τροποποίησης του πόνου είναι η κεντρική ευαισθητοποίηση, μια κατάσταση παθολογικής υπερδιέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), κατά την οποία οι νευρώνες του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου γίνονται υπερευαίσθητοι σε επώδυνα και μη επώδυνα ερεθίσματα. Αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια πόνο, ακόμη και όταν η αρχική αιτία του πόνου έχει θεραπευτεί ή εξαλειφθεί, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο ευαισθητοποίησης και αυξημένης αντίληψης του πόνου (Ghilardi, J. R., Freeman, K. T., Mantyh, P. W. (2012).

### **2.8.3 Παθοφυσιολογία Κεντρικής Ευαισθητοποίησης**

Η αντίληψη ότι ο επίμονος πόνος μπορεί να οδηγήσει σε νευροπλαστικές αλλαγές στο ΠΝΣ και ΚΝΣ είναι πλέον σταθερά εδραιωμένη. Τα ακόλουθα περιγράφουν τις γενικές αρχές της νευροπλαστικότητας του πόνου. Αρχικά παρατηρήθηκε, σε ζώα, ότι η επαναλαμβανόμενη διέγερση των ινών C αυξάνει εκθετικά τη διέγερση του ραχιαίου κέρατος, έτσι ώστε το ίδιο επίπεδο ερεθισμάτων προκαλεί προοδευτική αύξηση στην ενεργοποίηση νευρώνων δεύτερης τάξης που προβάλλουν στον εγκέφαλο (Mendell, 1966, Yunus, 2008).

Αυτό το φαινόμενο, που ονομάζεται «αλγαισθησία», αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό μηχανισμό μέσω του οποίου ο συνεχιζόμενος πόνος παράγει μια κατάσταση υπερδιέγερσης μέσα στο ΚΝΣ. Είναι πλέον κατανοητό ότι τα ερεθίσματα πόνου που προέρχονται από περιφερικές νευρικές απολήξεις («υποδοχείς πόνου») ενεργοποιούν και τις ίνες Αδ και C που προκαλούν πόνο. Αυτές είναι οι νευρικές ίνες που μεταφέρουν την ερεθιστική ώθηση στους νευρώνες του ραχιαίου κέρατος στο νωτιαίο μυελό. Μερικοί από αυτούς τους νευρώνες είναι πολυτροπικοί και ανταποκρίνονται στις αισθήσεις της αφής, της πίεσης, της θερμοκρασίας και του πόνου, και έτσι ονομάζονται νευρώνες ευρείας δυναμικής περιοχής.

Ο ΧΠ προκαλεί μια επίμονη ενεργοποίηση των ινών Αδ και C, διεγείροντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (π.χ. ουσία P, αυξητικός παράγοντας νEURων, πεπτιδίο που σχετίζεται με το γονίδιο καλσιτονίνης, γλουταμινικό και ασπαρτικό) στη σύναψη του ραχιαίου κέρατος (Urban & Gebhart, 1999). Η εισροή αυτών των νευροχημικών ευαισθητοποιεί τους νευρώνες ευρείας δυναμικής περιοχής (WDR), έτσι ώστε να γίνονται υπερδιεγέρσιμοι, ανταποκρινόμενοι σε χαμηλότερα επίπεδα ερεθισμάτων που προκαλούν πόνο (π.χ. υπεραλγησία) καθώς και σε ορισμένα προηγουμένως μη επώδυνα ερεθίσματα (δηλαδή αλλοδυνία) (Eide, 2000).

Η επέκταση των δεκτικών πεδίων αντιπροσωπεύει έναν άλλο σημαντικό μηχανισμό μέσω του οποίου η ΚΕ ρυθμίζει την έκφραση της υπεραλγησίας. Αυτό συμβαίνει ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης διέγερσης των νευρώνων WDR, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί γειτονικούς νευρώνες, επεκτείνοντας έτσι τα δεκτικά τους πεδία πέρα από τη θέση του αρχικού τραυματισμού (Kindler et al., 2011). Κλινικά αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο πόνος να εμφανίζεται με διέγερση θέσεων που δεν είχαν προηγουμένως προκαλέσει απόκριση πόνου (Corre, Katz, Vaccarino, & Melzack, 1993 ; Nielsen & Henriksson, 2007).

#### **2.8.4 Κεντρική Ευαισθητοποίηση & Οστεοαρθρίτιδα**

Η ΚΕ αποτελεί έναν από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και τη διατήρηση ΧΠ, όπως αυτός που παρατηρείται σε ασθενείς με ΟΑΓ. Η ΚΕ αναφέρεται σε μια κατάσταση υπερδιέγερσης του ΚΝΣ, όπου οι νευρώνες σε επίπεδο νωτιαίου μυελού και εγκεφάλου γίνονται υπερευαίσθητοι και ανταποκρίνονται με μεγαλύτερη ένταση ακόμη και σε ήπια ή μη επώδυνα ερεθίσματα (Blaney Davidson et al., 2015).

Στην περίπτωση της ΟΑ, ο πόνος που αρχικά προκύπτει από εκφυλιστικές αλλοιώσεις στις αρθρώσεις μπορεί να ενισχυθεί λόγω της ΚΕ. Ενώ η αρχική βλάβη σχετίζεται με την καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και τη φλεγμονώδη διαδικασία, η συνεχής έκθεση στο επώδυνο ερέθισμα ενεργοποιεί νευροχημικούς μηχανισμούς στο ΚΝΣ, που οδηγούν στην ενίσχυση και διαίωνιση του πόνου ακόμα και όταν η περιφερική βλάβη είναι σταθερή ή έχει αποκατασταθεί. Η μακροχρόνια διέγερση των αλγοϋποδοχέων

λόγω της φθοράς των αρθρώσεων προκαλεί πλαστικές αλλαγές στο νωτιαίο μυελό και στον εγκέφαλο, που έχουν ως αποτέλεσμα τη διεύρυνση του πεδίου του πόνου και την αύξηση της αντίληψής του (Bennink, M. B., Thijssen, E., 2015).

Επιπλέον, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΟΑΓ και ΚΕ παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στον πόνο όχι μόνο στην περιοχή της προσβεβλημένης άρθρωσης, αλλά και σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος, κάτι που υποδηλώνει μια συστημική αλλαγή στην επεξεργασία του πόνου στο επίπεδο του ΚΝΣ. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε μεγαλύτερη αίσθηση δυσφορίας, μειωμένη λειτουργικότητα και πιο δυσμενείς θεραπευτικές εκβάσεις. Η παρουσία ΚΕ μπορεί επίσης να εξηγήσει γιατί ορισμένοι ασθενείς συνεχίζουν να βιώνουν πόνο ακόμη και μετά από αρthroπλαστική γόνατος, παρά την αποκατάσταση της δομικής ακεραιότητας της άρθρωσης (Caam, A. P., Vitters, E. L., 2015).

Από νευροφυσιολογικής πλευράς, στο διάστημα μεταξύ των 3-6 ωρών μετά τον τραυματισμό του ιστού, οι περιφερικές εισροές των αλγουποδοχέων που βρίσκονται στη χειρουργημένη περιοχή, θα οδηγήσουν την έκφραση της COX-1 στη σπονδυλική στήλη καθώς και αυτή της COX-2. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα *N*-Methyl- *D*-Aspartate (NMDA) είναι ένα ουσιαστικό βήμα για την έναρξη και τη διατήρηση της ΚΕ και της υπερευαισθησίας στον πόνο μετά από τραυματισμό ιστών και νεύρων.

Το γλουταμινικό είναι ένας κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στην οδό του πόνου. Η νωτιαία φλεγμονώδης αντίδραση ενισχύει την παραγωγή διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (NTM) όπως το γλουταμινικό και η ουσία P στον νωτιαίο μυελό και μειώνει την αποτελεσματικότητα του ανασταλτικού NTM όπως η γλυκίνη (Buvanendran et al., 2012). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA από το γλουταμικό, έναν διεγερτικό νευροδιαβιβαστή, παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση και διατήρηση της ΚΕ και στην ανάπτυξη ΧΠ.

Εκτός από την παραγωγή διεγερτικών πομπών από νωτιαίους νευρώνες, πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν επίσης το ρόλο των νευρογλοιακών κυττάρων, π.χ. μικρογλοία (κεντρικά «κύτταρα του ανοσοποιητικού») και αστροκύτταρα («υποστηρικτικά κύτταρα» νευρώνων) κατά την ανάπτυξη της ΚΕ. Η γλοιακή παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF- $\alpha$  και η IL-1 $\beta$  οδηγεί την ΚΕ αυξάνοντας τις

διεγερτικές διεργασίες και μειώνοντας τις ανασταλτικές διεργασίες στους νευρώνες του ραχιαίου κέρατος (Kawasaki et al., 2008).

Μετά την ΟΑΓ, μια κεντρική φλεγμονώδης αντίδραση στο ΚΝΣ συνοδεύεται από περιφερική φλεγμονή στο σημείο του τραύματος. Τα πρόσθετα αποτελέσματα ευθύνονται για τη σοβαρότητα του μετεγχειρητικού πόνου. Πολλοί ασθενείς που υποβάλλονται σε σημαντικές ορθοπεδικές επεμβάσεις βιώνουν ήδη μέτριο έως σοβαρό προεγχειρητικό πόνο για μήνες ή και χρόνια πριν από την επέμβαση. Η υπεραλγησία και η παρουσία τόσο περιφερικών όσο και κεντρικών καταστάσεων ευαισθητοποίησης έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς που πάσχουν από επώδυνη ΟΑ γόνατος (Arendt-Nielsen et al., 2010), (Mkorombindo et al., 2022).

### 2.8.5 Αξιολόγηση Κεντρικής Ευαισθητοποίησης

Διάφορες μέθοδοι για την αξιολόγηση της ΚΕ σε άτομα με ΟΑ γόνατος είναι διαθέσιμες. Ωστόσο, συνήθως εκτελούνται εντός εργαστηριακών συνθηκών, συμπεριλαμβανομένων τεχνικών απεικόνισης εγκεφάλου, (Parks et al., 2011) ψυχοφυσικών δοκιμών με διάφορα ερεθίσματα (π.χ. ποσοτικός έλεγχος αισθητηρίων [QST] (Suokas et al., 2012) και μελέτες εγκεφαλικού μεταβολισμού (Howard et al., 2012).

Επί του παρόντος, υπάρχει έλλειψη καθιερωμένων κριτηρίων για την κλινική διάγνωση της ΚΕ στην ΟΑ του γόνατος (Arendt-Nielsen, Skou, et al., 2015). Εργαστηριακά μέτρα όπως το αντανεκλαστικό του καμπτήρα (Lim et al., 2011) ή τα δυναμικά που προκαλούνται από λείζερ παρέχουν πιο αντικειμενικές ενδείξεις για υπερδιέγερση νευρώνων του ΚΝΣ, αλλά κανένα μέτρο δεν μπορεί να θεωρηθεί ως το «χρυσό πρότυπο» για την εγκαθίδρυση ΚΕ στην ΟΑ του γόνατος. Η έλλειψη ενός «gold standard» μπορεί να οφείλεται στην πολυπλοκότητα και την ποικιλομορφία των υποκείμενων μηχανισμών (Lim et al., 2011).

Πρόσφατα, έχει δημοσιευθεί ένα σύνολο κριτηρίων που βοηθούν τους επαγγελματίες υγείας στην ταξινόμηση του πόνου ΚΕ (Nijs et al., 2014), αλλά η καταλληλότητα αυτού του αλγορίθμου ταξινόμησης στον πληθυσμό των ασθενών με ΟΑ γόνατος είναι άγνωστη. Ένα κριτήριο που περιλαμβάνεται για την ταξινόμηση του πόνου ΚΕ είναι η

κατανομή του διάχυτου πόνου (δηλαδή, μεγάλες περιοχές πόνου με νευροανατομικά παράλογη κατανομή) όπως προσδιορίζεται από το κλινικό ιστορικό ή/και ένα διάγραμμα σώματος (Nijs et al., 2014). Η διευρυμένη κατανομή του πόνου είναι ένα καλά αναγνωρισμένο σημάδι ΚΕ (Arendt-Nielsen & Graven-Nielsen, 2011), (Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2010) και, από αυτή την άποψη, τα σχέδια πόνου μπορεί να είναι χρήσιμα για τον εντοπισμό εκτεταμένων περιοχών κατανομής πόνου σε άτομα με ΟΑ του γόνατος.

Τα σχέδια πόνου έχουν χρησιμοποιηθεί για να ληφθεί μια γραφική αναπαράσταση της θέσης και της κατανομής του πόνου σε άτομα με ΟΑ στο γόνατο (Arendt-Nielsen, Egsgaard, et al., 2015). Στα σχέδια πόνου, ο ασθενής ή ο κλινικός ιατρός υποδεικνύει τη θέση του πόνου σκιάζοντας την επώδυνη περιοχή (Kiers et al., 2013). Με βάση μελέτες που διερευνούν σχέδια πόνου σε άτομα με ΟΑ στο γόνατο, η έσω περιοχή του γόνατος φαίνεται να είναι η πιο συχνά αναφερόμενη εντόπιση πόνου μεταξύ των ατόμων με ΟΑ στο γόνατο (Debi et al., 2012), αν και αναφέρεται επίσης και γενικευμένος ή διάχυτος πόνος στο γόνατο (Creamer et al., 1998). Ωστόσο, η εντόπιση του πόνου είναι ετερογενής, χωρίς κανένα μεμονωμένο μοτίβο εντοπισμού του πόνου να είναι παθογνωμονικό για την ΟΑ του γόνατος, που μπορεί να οφείλεται στις πολλαπλές πηγές πόνου (π.χ. τραυματισμένοι σύνδεσμοι, βλάβη υποχόνδριου οστού, βλάβες μυελού των οστών) σε ΟΑ γονάτου (Papas et al., 2019).

Πρόσφατα, η παρουσία εκτεταμένου πόνου όπως καταγράφηκε στα σχέδια πόνου αναφέρθηκε συχνότερα από μια υποομάδα ατόμων με υψηλά επίπεδα πόνου ΟΑ στο γόνατο (ιδιαίτερα αμφοτερόπλευρο πόνο) και χαμηλά επίπεδα δομικής βλάβης στην ακτινογραφία (π.χ. βαθμοί I και II στο Σύστημα βαθμολόγησης Kellgren-Lawrence για την ΟΑ (Riddle & Stratford, 2014). Οι διευρυμένες περιοχές πόνου σε αυτήν την υποομάδα αποδίδονται σε μια ποικιλία αιτιολογικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των μη φυσιολογικών μηχανισμών επεξεργασίας του κεντρικού πόνου. Ο Wood και οι συνεργάτες του (Wood et al., 2007) διαπίστωσαν ότι τα άτομα με ΟΑ στο γόνατο που ανέφεραν διευρυμένες περιοχές πόνου είχαν πιο επίμονο και έντονο πόνο και υψηλότερα επίπεδα άγχους, γεγονός το οποίο φαίνεται να προκαλείται από δυσπροσαρμογές στους κεντρικούς μηχανισμούς επεξεργασίας του πόνου.

## 2.8.6 Μόρια που εμπλέκονται στην Περιφερική και Κεντρική Ευαισθητοποίηση στην Οστεοαρθρίτιδα

### 2.8.6.1 Προφλεγμονώδεις Κυτοκίνες

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF- $\alpha$ ), η ιντερλευκίνη IL-1 $\beta$  και η IL-6 είναι ισχυρές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που ασκούν πλειοτροπικές επιδράσεις σε διάφορους τύπους κυττάρων και παίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση χρόνιων φλεγμονωδών νόσων, όπως η OA και η PA. Αυτά τα μόρια απελευθερώνονται στην άρθρωση και η αρθρική φλεγμονή σχετίζεται με πόνο στην OA (Mathiessen & Conaghan, 2017). Η έκφραση του mRNA του αρθρικού CD163 συσχετίζεται θετικά με τον πόνο κατά την ηρεμία, ενώ τα χαμηλά μακροφάγα CD163+CD14 που εκφράζουν TNF- $\alpha$  μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά στον πόνο στην OA γόνατος (Takano et al., 2017), (Yang et al., 2022).

Επιπλέον, τα θετικά σε CD14 μακροφάγα ρυθμίζουν τον αυξητικό παράγοντα νεύρων (NGF) μέσω της παραγωγής προφλεγμονώδους κυτοκίνης στην αρθρική μεμβράνη του οστεοαρθρικού γόνατος (Ohashi et al., 2022). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι αυτές οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες εκφράζονται κυρίως από αρθρικά μονοκύτταρα και μακροφάγα στις αρθρώσεις με OA (Leung et al., 2017). Οι Leung et al., (2017) ανέφεραν ότι οι συγκεντρώσεις των TNF- $\alpha$ , IL-6 και IL-8 σχετίζονται με πόνο κατά την κίνηση, με μόνο τον TNF- $\alpha$  να εμπλέκεται στην έξαρση του πόνου κατά την ηρεμία, που είναι χαρακτηριστικό του ευαισθητοποιημένου πόνου στο αρθρικό υγρό του οστεοαρθρικού γόνατος (Lee, Lu, et al., 2011).

Οι Lee et al., (2011) αποκάλυψαν ότι τα αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό σχετίζονται με κατώφλια πόνου χαμηλής πίεσης (PPT) που λαμβάνονται σε σημεία απομακρυσμένα από την προσβεβλημένη άρθρωση και υψηλές βαθμολογίες θερμικού πόνου υπεράνω κατωφλίου (Ghilardi et al., 2012). Σε μια μελέτη μοντέλων αρουραίων, η ενδοαρθρική έγχυση TNF- $\alpha$  οδήγησε σε επίμονη ευαισθητοποίηση των Aδ και C ινών που προκαλούν πόνο, οι οποίες οδηγούν σε υπεραλγησία και μηχανική αλλοδυνία (Manjavachi et al., 2010). Αυτές οι κυτοκίνες διευκολύνουν την εκτόξευση των αλγοϋποδοχέων της άρθρωσης, οδηγώντας σε πόνο στην OA γόνατος.

### 2.8.6.2 Σεροτονίνη

Προκειμένου να ρυθμιστεί η οσφυαλγική επεξεργασία της σπονδυλικής στήλης και να ρυθμιστούν οι φθίνουσες αποκρίσεις του πόνου, η μονοαμινεργική σηματοδότηση εμπλέκεται στη διαδικασία, η οποία προέρχεται από τον μεσεγκέφαλο, τις μυελικές δομές και τον ραχιαίο πυρήνα (Ossipov et al., 2010). Οι ρυθμιστικές επιδράσεις της σεροτονίνης στον πόνο είναι πολύπλοκες και εξαρτώνται από διάφορους υποτύπους υποδοχέων που ενεργοποιούνται. Οι αλλαγές στη σεροτονινεργική δραστηριότητα έχουν οδηγήσει σε μεγαλύτερο βαθμό ΚΕ (Sasaki et al., 2022).

Είναι γνωστό ότι τα μοντέλα νευροπαθητικού πόνου εμφανίζουν δυσπροσαρμοστικές ντοπαμινεργικές νευροπλαστικές αλλαγές, όπως μείωση της έκφρασης των υποδοχέων D2 στον επικλινή πυρήνα (Kishikawa et al., 2022). Ένα υψηλότερο επίπεδο μεταβολιτών σεροτονίνης και ντοπαμίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών με ΟΑ με έντονο πόνο έχει συσχετιστεί με αυξημένη ένταση πόνου και συμπτώματα ΚΕ (Bjurström et al., 2022). Τα προαναφερθέντα στοιχεία υπογραμμίζουν το γεγονός ότι η μονοαμινεργική δραστηριότητα του ΚΝΣ παίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες πόνου που σχετίζονται με την ΟΑ γόνατος.

### 2.8.6.3 Παράγοντας Ανάπτυξης Νεύρων

Οι προκαταρκτικές λειτουργίες που εμπλέκονται απαραίτητα στην παθογένεση του πόνου περιλαμβάνουν την ΠΕ και ΚΕ και την ενισχυμένη τοπική νευρωνική βλάστηση σε σημεία φλεγμονής, μέσα στο γάγγλιο της ραχιαίας ρίζας (DRG) και πιθανότατα εντός του DH (Fu et al., 2018). Το NGF σχετίζεται με αυτές τις λειτουργίες. Ο NGF είναι το ιδρυτικό μέλος της οικογένειας νευροτροφινών των αυξητικών παραγόντων, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την επιβίωση, την ανάπτυξη και την αναπτυξιακή πλαστικότητα των νευρώνων στο ΠΝΣ και στο ΚΝΣ (Bothwell, 2016).

Ο NGF παράγεται από χονδροκύτταρα, αρθρικά μακροφάγα και ινοβλάστες στην οστεοαρθρική άρθρωση (Blaney Davidson et al., 2015). Το BDNF ενεργοποιεί τη μικρογλοία της σπονδυλικής στήλης και συμβάλλει στην επαγωγή και διατήρηση της ΚΕ (Park et al., 2010) με αποτέλεσμα την πυροδότηση της ευαισθητοποίησης του αλγούποδοχέα.

### 2.8.7 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ - (CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY -CSI)

Τα σωματικά συμπτώματα που είναι ανεξήγητα από οργανική αιτία είναι ένα σχετικά κοινό φαινόμενο. Υπολογίζεται ότι οι σύγχρονες διαγνωστικές δοκιμασίες δεν μπορούν να βρουν οργανική εξήγηση για το 10% των αναφερόμενων και επίμονων σωματικών συμπτωμάτων (Rief et al., 2001). Επιπλέον, η εμφάνιση πολλαπλών σωματικών συμπτωμάτων σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά ψυχοπαθολογίας και προβλέπει χειρότερα αποτελέσματα θεραπείας και υψηλότερη χρήση υγειονομικής περίθαλψης (Sperber & Dekel, 2010). Τέτοιες μη οργανικές αιτίες έχουν παραδοσιακά ομαδοποιηθεί σε ξεχωριστά σύνδρομα, όπως η ινομυαλγία (FM), η χρόνια κόπωση, το ευερέθιστο έντερο (IBS) και οι διαταραχές της κροταφογναθικής άρθρωσης (TMJ).

Ιστορικά, έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί όροι για την ομαδοποίηση αυτών των τύπων διαταραχών σωματοποίησης, συμπεριλαμβανομένων των «Λειτουργικών Συνδρόμων» (Barsky & Borus, 1999), "ιατρικά ανεξήγητα συμπτώματα" (Fink & Schröder, 2010), (Schur et al., 2007). Αυτά τα σύνδρομα έχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά, όπως πόνο, κόπωση, κακό ύπνο, γνωστικά ελλείμματα, πονοκεφάλους, άγχος και κατάθλιψη, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να έχουν κοινή αιτιολογία (Schur et al., 2007). Πρόσφατα στοιχεία έχουν βρει ότι η ΚΕ, η οποία περιλαμβάνει μια μη φυσιολογική και έντονη ενίσχυση του πόνου από μηχανισμούς στο ΚΝΣ, μπορεί να είναι ο κοινός σύνδεσμος μεταξύ αυτών των διαταραχών (Yunus, 2007).

Ο Yunus (2007) έχει προτείνει τον όρο «Σύνδρομο Κεντρικής Ευαισθησίας» (ΣΚΕ) για μη οργανικές διαταραχές που φαίνεται να συνδέονται με αυτήν την αιτιολογία ΚΕ. Σε αντίθεση με την προηγούμενη ορολογία για αυτές τις μη οργανικές διαταραχές, οι οποίες δεν προτείνουν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, το μοντέλο ΣΚΕ παρέχει ένα πολύ ελκυστικό θεωρητικό κατασκεύασμα για την κατηγοριοποίηση αυτών των σχετικών συνδρόμων. Σε αυτό το μοντέλο, οι παρουσιάσεις συμπτωμάτων που προηγουμένως θεωρούνταν μεμονωμένες σωματόμορφες διαταραχές μπορούν τώρα να θεωρηθούν ως πολλές μορφές ενός κοινού ΣΚΕ, με την ΚΕ ως βασική αιτία (Smart et al., 2011), (Ravindran et al., 2011).

Το CSI δημιουργήθηκε το 2012 από τους Mayer et al., (2012). Έχει μεταφραστεί και επικυρωθεί σε πολλές ευρωπαϊκές, ασιατικές και νοτιοαμερικανικές γλώσσες.

Το CSI είναι ένα αυτοαναφερόμενο ερωτηματολόγιο για τον εντοπισμό συμπτωμάτων που έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με ΚΕ, συμπεριλαμβανομένων των εκτεταμένων περιοχών πόνου, διαταραχών ύπνου, υπερευαισθησίας σε ερεθίσματα και γνωστικών, πεπτικών και ουρολογικών προβλημάτων. Αποτελείται από 2 μέρη. Το Μέρος Α αξιολογεί 25 τρέχοντα συμπτώματα ΚΕ, με συνολική βαθμολογία που κυμαίνεται από 0 έως 100, σε μορφή κλίμακας τύπου Likert (ποτέ = 0, σπάνια = 1, μερικές φορές = 2, συχνά = 3, πάντα = 4).

Το Μέρος Β περιλαμβάνει μια λίστα διαγνώσεων από ιατρό με συγκεκριμένες διαταραχές εντός της οικογένειας ΣΚΕ, καθώς και σχετικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του άγχους και της κατάθλιψης που σχετίζονται με ΚΕ. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το CSI παράγει αξιόπιστα και έγκυρα δεδομένα για να ποσοτικοποιήσει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΚΕ (Bilika et al., 2020).

Μια βαθμολογία CSI > 40 έχει προταθεί ως εύλογη βαθμολογία για την προειδοποίηση των κλινικών ιατρών ότι απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση για τη συμπτωματολογία ΚΕ. Αυτή η βαθμολογία έχει δείξει καλή ευαισθησία (81%) και ειδικότητα (75%) στη διάκριση μεταξύ ασθενών με ΧΠ που έχουν διαγνώσεις σχετιζόμενες με ΚΕ και άτομα ελέγχου.

Αν και η αρχική αγγλική έκδοση δημοσιεύτηκε μόλις το 2012 (Mayer et al., 2012), το CSI είναι πλέον διαθέσιμο στα Ολλανδικά (Kregel et al., 2016), Ισπανικά (Cuesta-Vargas et al., 2016), Γαλλικά (Kim et al., 2020), Γκουτζαράτι (Sharma et al., 2020), Πορτογαλικά (Caumo et al., 2017), Σερβικά (Knezevic et al., 2018), Ελληνικά (Bilika et al., 2020) και επί του παρόντος μεταφράζεται σε πολλές άλλες ευρωπαϊκές, ασιατικές και νοτιοαμερικανικές γλώσσες (Πίνακας 2.1). Έτσι, το κλινικό ενδιαφέρον για το CSI επεκτείνεται ραγδαία, γεγονός που δείχνει την πιθανή κλινική του χρησιμότητα.

Μελέτες σε πολλές γλωσσικές εκδόσεις του CSI έχουν δείξει καλή αξιοπιστία στις ψυχομετρικές ιδιότητες σε τεστ-επανεξέτασης (test-retest) (Συντελεστής συσχέτισης εντός τάξης που κυμαίνεται από 0,88 έως 0,97) και εσωτερική συνέπεια (α Cronbach που κυμαίνεται από 0,88 έως 0,91) (Neblett et al., 2017). Οι βαθμολογίες

CSI έχουν επίσης βρεθεί ότι σχετίζονται με συμπτώματα ΚΕ (Neblett et al., 2017), (Kim et al., 2015).

Στην αρχική του ολοκληρωμένη αξιολόγηση (Neblett et al., 2013), το CSI βρέθηκε να είναι ψυχομετρικά υγιές, με υψηλό βαθμό αξιοπιστίας και εσωτερικής συνέπειας (Pearson's  $r = 0,817$ , Cronbach's  $\alpha = 0,879$ ). Η αξιολόγηση της κατασκευαστικής εγκυρότητας του CSI σε τέσσερα δείγματα (τρία σε έναν πληθυσμό τραυματισμού που σχετίζεται με την εργασία και ένα μη κλινικό πρότυπο δείγμα) επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς με FM (με αυξημένη ευαισθησία στην ψηλάφηση, υποδηλώνοντας ΚΕ) σημείωσαν την υψηλότερη βαθμολογία στο CSI.

Οι ασθενείς με χρόνια ευρέως διαδεδομένο πόνο, χωρίς FM (με λιγότερη ευαισθησία στην ψηλάφηση, που υποδηλώνει μερικώς ΚΕ) και οι ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία (χωρίς χρόνια ευρέως διαδεδομένο πόνο, που υποδηλώνει μερικώς ΚΕ) σημείωσαν χαμηλότερη βαθμολογία και ο μη κλινικός κανονικός πληθυσμός (με πιθανώς ελάχιστο έως καθόλου πόνο ΚΕ) σημείωσε τη χαμηλότερη βαθμολογία ( $p < .05$ ).

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΓ, το επίπεδο καταστροφής του πόνου σχετίζεται με υψηλότερο μετεγχειρητικό πόνο, χαμηλότερη ποιότητα ζωής και χαμηλότερα αναφερόμενα αποτελέσματα μετά την επέμβαση (Birch et al., 2019).

Συμπερασματικά, αυτό το χειρόγραφο ερωτηματολόγιο καταδεικνύει την ψυχομετρική ισχύ, την κλινική χρησιμότητα και την αρχική εγκυρότητα κατασκευής του CSI στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΚΕ. Το CSI έχει σκοπό να αναδείξει στους κλινικούς ιατρούς μια «προειδοποίηση» για να εξετάσουν την ύπαρξη ΚΕ. Παραβλέποντας την πιθανότητα διάγνωσης ΣΚΕ, ο χρόνος, η προσπάθεια και οι πόροι μπορεί να σπαταληθούν σε ακατάλληλες διαγνωστικές δοκιμασίες και θεραπείες ή στην εφαρμογή επεμβατικών διαδικασιών με φτωχά αποτελέσματα όταν είναι διαθέσιμες λιγότερο δαπανηρές και πιο αποτελεσματικές εναλλακτικές παρεμβάσεις (Kindler et al., 2011).

**Πίνακας 2.1:** Διαπολιτισμικές διασκευές του Ερωτηματολογίου Κεντρικής Ευαισθητοποίησης.

| Έρευνα                            | Γλώσσα      | Δείγμα | Αξιοπιστία                                                   | Εγκυρότητα                                          |
|-----------------------------------|-------------|--------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Mayer et al., 2012</b>         | Αγγλικά     | N=285  | Αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου<br>Έλεγχος εσωτερικής συνοχής | Εγκυρότητα κριτηρίου<br>Έλεγχος δομικής εγκυρότητας |
| <b>Kregel et al., 2016</b>        | Ολλανδικά   | N=368  | Αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου<br>Έλεγχος εσωτερικής συνοχής | Έλεγχος δομικής εγκυρότητας                         |
| <b>Cuesta-Vargas et al., 2016</b> | Ισπανικά    | N=395  | Αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου<br>Έλεγχος εσωτερικής συνοχής | Έλεγχος δομικής εγκυρότητας                         |
| <b>Caumo et al., 2017</b>         | Πορτογαλικά | N=222  | Αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου<br>Έλεγχος εσωτερικής συνοχής | Έλεγχος δομικής εγκυρότητας                         |
| <b>Knezevic et al., 2018</b>      | Σερβικά     | N=363  | Αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου<br>Έλεγχος εσωτερικής συνοχής | Έλεγχος δομικής εγκυρότητας                         |
| <b>Kim et al., 2020</b>           | Γαλλικά     | N=269  | Αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου<br>Έλεγχος εσωτερικής συνοχής | Έλεγχος δομικής εγκυρότητας                         |
| <b>Sharma et al., 2020</b>        | Γκουτζαράτι | N=50   | Αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου<br>Έλεγχος εσωτερικής συνοχής | Έλεγχος δομικής εγκυρότητας                         |

|                            |          |       |                                                                           |                               |
|----------------------------|----------|-------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Bilika et al., 2020</b> | Ελληνικά | N=200 | Αξιοπιστία δοκιμής-επανεξέτασης<br>Έλεγχος εσωτερικής συνοχής - συνέπειας | Έλεγχος εγκυρότητας διάκρισης |
|----------------------------|----------|-------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|

## 2.8.8 PAIN DISTRIBUTION APP

### 2.8.8.1 Εισαγωγή

Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί αρκετές μέθοδοι και όργανα για την καταγραφή της θέσης του πόνου και την ταξινόμηση του προτύπου του πόνου (Schott, 2010). Μια μέθοδος που έχει εκτεταμένη χρήση είναι τα σχέδια πόνου – Pain Drawings (PDs) σε έναν χάρτη σώματος – body map (BM). Για οποιονδήποτε χάρτη πόνου, η πιο ουσιαστική ιδιότητα είναι η εμφάνιση τοπογραφίας, απαντώντας στην ερώτηση "Πού είναι ο πόνος σας;" (Melzack, 1975). Οι ασθενείς σχεδιάζουν όπου νιώθουν τον πόνο για να αποκτήσουν μια γραφική αναπαράσταση της θέσης του πόνου (Ohnmeiss et al., 1999) και της κατανομής (Mueller et al., 2000).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι εφαρμογές Pain Distribution (PD) χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για διάφορους σκοπούς, όπως η διαφορική διάγνωση σε πολλές καταστάσεις πόνου (Tucker et al., 2014), ο προσδιορισμός της αιτιολογίας του πόνου (Khan et al., 2004) ή η αξιολόγηση των αλλαγών στον πόνο (Ohnmeiss, 2000). Επιπλέον, οι PDs έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειραματικές μελέτες πόνου για να απεικονίσουν τη θέση του πόνου που προκαλείται και να προβλέψουν τα αποτελέσματα της θεραπείας (MacDowall et al., 2017), αν και όχι πάντα με επιτυχία (Pande et al., 2005). Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για να δοκιμαστεί η χρηστικότητα, η αξιοπιστία και η επαναληψιμότητα των PD σε καταστάσεις ΧΠ και έδειξαν υψηλή επαναληψιμότητα εντός του αξιολογητή κατά τη βαθμολόγηση χαρτών μετά από διαστήματα μιας και δύο ωρών (Thompson et al., 2009).

Έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά όργανα για τη λήψη PD, ξεκινώντας από σχέδια με στυλό σε χαρτί (αναλογικά σχέδια πόνου – analog pain drawings (APDs) και πρόσφατα

εξελίσσονται προς τα ψηφιακά PD – developing toward digital (DPD) που συλλέγονται σε tablet - PC (Shaballout et al., 2019) τα οποία προσφέρουν ουσιαστικά πλεονεκτήματα έναντι των αναλογικών. Τα περισσότερα ευρωπαϊκά νοσοκομεία έχουν αναπτύξει ψηφιακές φόρμες για την επικοινωνία και την καταγραφή των δεδομένων των ασθενών. Ως εκ τούτου, η χρήση του χαρτιού ως πλατφόρμας επικοινωνίας πόνου δεν εξυπηρετεί τις προαναφερθείσες κατευθύνσεις όπως η ταχεία μεταφορά και επεξεργασία δεδομένων μεταξύ κλινικών ιατρών και ερευνητών.

Επιπλέον, τα APD δεν έχουν εύκολη ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του πόνου πραγματοποιείται συνήθως κυκλώνοντας περιοχές του σώματος όπου ο πόνος είναι εμφανής ανεξάρτητα από το μέγεθος της κατανομής σε αυτές τις περιοχές του σώματος. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος παρέχει μια απεικόνιση της κατανομής του πόνου που δεν αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την κατανομή του πόνου που εκφράζεται ως ο λόγος της ποσότητας της επώδυνης περιοχής διαιρεμένη με την περιοχή ολόκληρου του σώματος. Αν και η μη αυτόματη συμπλήρωση των χαρτών σώματος φαίνεται να είναι δύσκολο να παρέχει αυτόν τον τύπο ποσοτικοποίησης, αυτό το πρόβλημα μπορεί να λυθεί με κατάλληλα σχεδιασμένο λογισμικό (Southerst et al., 2013).

Η ψηφιοποίηση και η ποσοτικοποίηση της περιοχής του πόνου που θα σχεδιάζεται από τον ασθενή θα ήταν επομένως μεγάλης σημασίας, ειδικά σε καταστάσεις πόνου όπως η ΚΕ (Arendt-Nielsen et al., 2018), όπου η τοπογραφία παίζει καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση. Η διάχυση της κατανομής του πόνου (δηλαδή, μεγάλες περιοχές πόνου με νευροανατομικά παράλογη κατανομή) είναι ένα από τα βασικά κριτήρια για την ταξινόμηση του πόνου ΚΕ (Nijls et al., 2014), καθώς η διευρυμένη κατανομή του πόνου, που παρουσιάζεται ως ποσοστό της περιοχής ολόκληρου του σώματος, είναι ένα ευρέως αναγνωρισμένο σημάδι της ΚΕ. (Arendt-Nielsen, Skou, et al., 2015) (λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση του ασθενούς, τη σοβαρότητά του και τη χρονιότητα του). Τα σχέδια πόνου θα ήταν χρήσιμα για τον εύκολο εντοπισμό των εκτεταμένων περιοχών κατανομής του πόνου σε άτομα με καταστάσεις παρόμοιες με τις παραπάνω.

Τα λογισμικά που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την ποσοτικοποίηση των PD έχουν κατασκευαστεί πριν από πολλά χρόνια με παλιάς τεχνολογίας λογισμικό ή

δεν είναι προσανατολισμένα στον πόνο (Barbero et al., 2015). Έτσι, η νέα αυτή εφαρμογή σχεδιάστηκε για αυτό το σκοπό και είναι δωρεάν μέσω της οποίας είναι δυνατόν να εκπληρωθεί η ανάγκη που υπάρχει όσον αφορά τον επιστημονικό τομέα του πόνου.

Το πρότυπο ψηφιακής εικόνας BM – reference image (RI) έχει σχεδιαστεί χωρίς να προσδιορίζει το φύλο για να παρέχει εύκολα αναγνωρίσιμα τα μέρη του σώματος, και επίσης η πρόσθια και οπίσθια όψη έχουν ακριβώς το ίδιο μέγεθος (αριθμός pixel). Η RI παρουσιάζει υψηλή ευκρίνεια, μετρώντας 1.517.036 pixels για τη συνολική επιφάνεια των παρουσιαζόμενων πλευρών του σώματος και ακολουθεί τον κανόνα των εννέα για τα εγκαύματα. Τέλος, η RI έχει σχεδιαστεί χωρίς antialiasing, που σημαίνει ότι έχει όσο το δυνατόν λιγότερους γκριζους τόνους, και ως εκ τούτου, τα όρια του σχήματος του σώματος αναγνωρίζονται ευκολότερα από το λογισμικό ανάλυσης χωρίς σημαντικά σφάλματα που προέρχονται από γκριζες χρωματικές περιοχές (σφάλμα λίγων pixel σε μια εικόνα pixel 1,5 m) (Kanellopoulos et al., 2021).

#### **2.8.8.2 Έκταση πόνου**

Η εφαρμογή Pain Distribution υπολογίζει αυτόματα τον αριθμό των pixel που έχει επιλέξει ο ασθενής με την έγχρωμη πένα και συγκρίνει αυτόν τον αριθμό με τον αριθμό των pixel των περιοχών ολόκληρου του σώματος. Η εφαρμογή υπολογίζει τις περιοχές που σχεδιάστηκαν από τον ασθενή που βρίσκονται μόνο εντός των ορίων του σωματικού χάρτη και αποκλείει τυχόν σχέδια που έτυχε να υπερβούν τα προαναφερθέντα όρια (Kanellopoulos et al., 2021).

#### **2.8.8.3 Έξυπνο εργαλείο υπολογισμών επιλεγμένης περιοχής**

Όταν οι ασθενείς, κατά τη διαδικασία σχεδίασης, αφήνουν κάποιες άχρωμες περιοχές που σκόπευαν να χρωματίσουν, επιλέγοντας την επιλογή «Χρήση υπολογισμών έξυπνης επιλεγμένης περιοχής», αυτές οι περιοχές καλύπτονται με χρώμα και συμμετέχουν στους υπολογισμούς (γεμίζοντας τα άχρωμα κενά μέσα στα σχέδια) (Kanellopoulos et al., 2021).

#### **2.8.8.4 Όριο κεντρικής ευαισθητοποίησης**

Πριν από οποιονδήποτε υπολογισμό, ο χρήστης έχει την επιλογή να καθορίσει το όριο πάνω από το οποίο εξετάζεται ο ασθενής με ΚΕ (Lluch Girbés et al., 2016).

#### **2.8.8.5 Αποτελέσματα**

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Graphical User Interface (GUI) τόσο για κάθε εικόνα όσο και για την κατανομή συχνότητας, παρέχοντας μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις και δείκτες ΚΕ, σύμφωνα με το όριο ΚΕ που έχει επιλέξει ο χρήστης. Η εφαρμογή Pain Distribution έχει τη δυνατότητα εξαγωγής των αποτελεσμάτων σε μορφή \*.txt για περαιτέρω στατιστικούς ή άλλους υπολογισμούς σε λογισμικό επιλογής (Kanellopoulos et al., 2021).

### 3. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στη συγκεκριμένη συγχρονική μελέτη (cross sectional study), σκοπός αποτέλεσε η εξέταση του εάν το εμβαδόν της επιφάνειας κατανομής του πόνου των ασθενών με ΟΑ γόνατος μετά από αρθροπλαστική σχετίζεται με πόνο ΚΕ ανάλογα με την έκταση του πόνου το οποίο υλοποιήθηκε με τη χρησιμοποίηση της νέας ειδικής εφαρμογής κατανομής του πόνου την Pain Distribution και του ερωτηματολογίου CSI§ (Kanellopoulos et al., 2021).

#### 3.1 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

Λαμβάνοντας υπόψη το σκοπό της εργασίας διατυπώνονται οι παρακάτω ερευνητικές υποθέσεις:

**H0 (Μηδενική Υπόθεση):** Το ποσοστό του εμβαδού της επιφάνειας κατανομής του πόνου σχετίζεται με πόνο ΚΕ ( $CSI > 40$ ) σε ασθενείς μετά από ΟΑΓ σε έδαφος ΟΑ.

**H1 (Εναλλακτική Υπόθεση):** Το ποσοστό του εμβαδού της επιφάνειας κατανομής του πόνου δεν σχετίζεται με πόνο ΚΕ ( $CSI < 40$ ) σε ασθενείς μετά από ΟΑΓ σε έδαφος ΟΑ.

#### 3.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

##### 3.2.1 ΔΕΙΓΜΑ

Όσον αφορά το δείγμα έγινε επιλογή τουλάχιστον 24 ατόμων με ΟΑ γόνατος που έχουν υποβληθεί σε αρθροπλαστική, με δείγμα ευκολίας, από ασθενείς που προσήλθαν σε κέντρο αποκατάστασης στη Θεσσαλονίκη. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών αφορούσαν άτομα με διαγνωσμένη ΟΑ γόνατος όπου έχουν υποβληθεί σε αρθροπλαστική και με ΧΠ από 3 μήνες και πάνω (Kim et al., 2020).

Περαιτέρω, για την επιλογή του δείγματος τέθηκαν συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (όπως προαναφέρθηκε) που περιγράφονται παρακάτω.

##### Κριτήρια επιλογής

- Άνδρες και γυναίκες άνω των 45 ετών (NICE, 2014)
- Ακτινολογική διάγνωση χρόνιας ΟΑ γόνατος >3μήνες (Henriksen et al., 2014)

- Χειρουργική επέμβαση ΟΑΓ
- Ελληνική γλώσσα

#### Κριτήρια αποκλεισμού

- Ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε ΟΑΓ
- Καρκίνος και χημειοθεραπεία
- Ιστορικό νευρολογικών παθήσεων (Bartley et al., 2016)
- Άτομα με νόσο άνοια – Αλτσχάιμερ (Bartley et al., 2016)

Όλοι οι ασθενείς πριν τη μέτρησή τους διάβασαν και ενημερώθηκαν από το Έντυπο Ενημέρωσης εθελοντή (Παράρτημα Α) σχετικά με το σκοπό της έρευνας και της αξιολόγησης και ακολούθως υπέγραψαν το Έντυπο Συναίνεσης μετά από πληροφόρηση (Παράρτημα Β). Επιπλέον οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το GDPR σχετικά με την ανωνυμία των προσωπικών τους δεδομένων.

Επιπλέον, τους δόθηκε να συμπληρώσουν ένα έντυπο με γενικές πληροφορίες όσον αφορά τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, τη λήψη φαρμάκων, ακτινολογικά ευρήματα, ιστορικό ασθενούς (Παράρτημα Γ).

### **3.2.2 ΤΟΠΟΘΕΣΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΩΝ**

Η αξιολόγηση των ασθενών και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στα θεραπευτήρια του κέντρου αποκατάστασης πριν την έναρξη της θεραπείας.

### **3.2.3 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ & ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ**

Η αξιολόγηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε σε διάρκεια 3 μηνών μετά το χειρουργείο ΟΑΓ. Η συνολική διάρκεια της αξιολόγησης κυμάνθηκε περίπου στα 20-30 λεπτά.

Στην παρούσα έρευνα, τα εργαλεία αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν είναι η οπτική αναλογική κλίμακα VAS με διάρκεια 1 λεπτού (Alkhawajah & Alshami, 2019), το ερωτηματολόγιο Κεντρικής Ευαισθητοποίησης (CSI) με χρονική διάρκεια 10-15 λεπτών (Bilika et al., 2020) μεταφρασμένο στα ελληνικά και η ηλεκτρονική εφαρμογή

Pain Distribution με χρονική διάρκεια 5 λεπτών (Kanellopoulos et al., 2021) η οποία υπολογίζει αυτόματα τον αριθμό των pixel που έχει επιλέξει ο ασθενής και επομένως ποσοτικοποιεί την έκταση του πόνου, παρέχει την κατανομή συχνότητας από μια ομάδα εικόνων και έχει την επιλογή να επιλεγεί το όριο πάνω από το οποίο εξετάζεται ο ασθενής με ΚΕ.

#### ΕΝΤΑΣΗ ΠΟΝΟΥ

Η ένταση του πόνου αξιολογήθηκε με την οπτική αναλογική κλίμακα VAS (Παράρτημα Δ). Η VAS είναι ένα μονοδιάστατο μέτρο της έντασης του πόνου, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε διάφορους πληθυσμούς ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με χρόνιο πόνο (Delgado et al., 2018).

Είναι μια συνεχής κλίμακα που αποτελείται από μια οριζόντια ή κάθετη γραμμή, συνήθως 10 εκατοστών σε μήκος (Delgado et al., 2018).

Για την ένταση του πόνου, η κλίμακα χαρακτηρίζεται ως εξής: "χωρίς πόνο" (βαθμολογία 0) και "ο χειρότερος πόνος που μπορεί κανείς να φανταστεί" (βαθμολογία 10).

#### CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY

Στη συγκεκριμένη έρευνα θα χρησιμοποιηθεί το CSI μεταφρασμένο στην ελληνική γλώσσα (διαπολιτισμική διασκευή) (Παράρτημα ΣΤ) (Bilika et al., 2020).

#### ΚΑΤΑΝΟΜΗ & ΔΙΑΧΥΣΗ ΠΟΝΟΥ

Η κατανομή και διάχυση του πόνου θα πραγματοποιηθεί με τη βοήθεια της ψηφιακής εφαρμογής «Pain Distribution» (Παράρτημα Ε) η οποία είναι δωρεάν και προσβάσιμη προς το κοινό στη σελίδα <https://www.hprl.physio.uth.gr/pain-distribution> μέσω της χρήσης ενός τάμπλετ και της εφαρμογής «Autodesk Sketchbook» όπου εμφανίζεται ένας χάρτης σώματος σε ψηφιακή μορφή (μανεκέν) πάνω στον οποίο ο εξεταζόμενος ζωγραφίζει τα ακριβή σημεία του σώματος όπου αισθάνεται πόνο (Kanellopoulos et al., 2021).

Το συγκεκριμένο μανεκέν έχει δημιουργηθεί για έρευνες [www.tibilis.com](http://www.tibilis.com) με το όνομα «Reference image», χωρίς να προσδιορίζεται το φύλο και μέσω του οποίου είναι αναγνωρίσιμα εύκολα όλα τα μέλη του σώματος σε πρόσθια αλλά και οπίσθια όψη. Η Reference image (RI) είναι υψηλής ευκρίνειας μετρώντας 1.517.036 pixels για τη

συνολική επιφάνεια των παρουσιαζόμενων όψεων του σώματος και ακολουθεί τον κανόνα των εννέα για τα εγκαύματα. Τέλος, η RI έχει σχεδιαστεί χωρίς antialiasing, που σημαίνει ότι έχει όσο το δυνατόν λιγότερους γκρι τόνους, και ως εκ τούτου, τα όρια του σχήματος του σώματος αναγνωρίζονται ευκολότερα από το λογισμικό ανάλυσης χωρίς σημαντικά σφάλματα που προέρχονται από γκριζες χρωματικές περιοχές (σφάλμα λίγων pixel σε μια εικόνα pixel 1,5 m).

Παράλληλα, στην εφαρμογή υπάρχει η δυνατότητα επιλογής του ορίου KE «Central Sensitization Threshold» ανάλογα με την έκταση του πόνου, το οποίο έχει ως απόρροια η εφαρμογή να δείχνει εάν ο ασθενής έχει KE ή εάν δεν έχει (Kanellopoulos et al., 2021). Σύμφωνα με τους Visser et al., (2014), σε περίπτωση που το εμβαδόν της επιφάνειας κατανομής του πόνου είναι σε ποσοστό >20% της συνολικής επιφάνειας του σώματος, αυτό αποτελεί δείκτη KE. (Lluch wt al., 2018).

Σχετικά με τη συλλογή των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε από τους ασθενείς ένα tablet μέσω της εφαρμογής Sketchbook Pro (Autodesk Inc, San Rafael, California) μέσα στην οποία βρισκόταν η RI. Η RI αποθηκευόταν στην εφαρμογή Pain Distribution. Επακολούθως, ο ασθενής ζωγράφιζε τα σημεία όπου αισθάνονταν τον πόνο και έπειτα η εικόνα αποθηκευόταν και μεταφερότανε στην εφαρμογή Pain Distribution όπου εκεί γινόταν οι κατάλληλες αναλύσεις. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάθε χρώμα για να ζωγραφίσει ο ασθενής εκτός του μαύρου και του άσπρου. Στη συγκεκριμένη έρευνα χρησιμοποιήθηκε το μπλε.

Από τον ασθενή ζητήθηκε το εξής: «Παρακαλώ, στο συγκεκριμένο σχεδιάγραμμα του ανθρωπάριου προσπαθήστε να ζωγραφίσετε όλες εκείνες τις περιοχές όπου νιώθετε πόνο. Εάν σχεδιάσετε κάτι το οποίο δεν είναι μέσα στα όρια του ανθρωπάριου δεν θα καταγραφεί στα τελικά αποτελέσματα. Μπορείτε να διορθώσετε ανά πάσα στιγμή ότι θεωρείται πως είναι λάθος και εφόσον είστε σίγουροι γι' αυτό, το αρχείο θα αποθηκευτεί». Μετά την αποθήκευση του αρχείου δεν είναι δυνατόν να γίνει κάποια διόρθωση.

### 3.3 ΗΘΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Για την διεξαγωγή της συγκεκριμένης έρευνας ακολουθήθηκε η διαδικασία της έγκρισης από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του τμήματος Φυσικοθεραπείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Σε κάθε ασθενή δόθηκε έντυπο γραπτής συναίνεσης το οποίο έπρεπε να υπογράψει ο κάθε συμμετέχοντας εφόσον διαβάσει τους όρους και τις προϋποθέσεις, καθώς επίσης και ένα έντυπο ενημέρωσης του εθελοντή, το οποίο εξηγούσε τον σκοπό και τους λόγους της συγκεκριμένης έρευνας, τη δυνατότητα αποχώρησής τους ανά πάσα στιγμή καθώς επίσης διασφάλιζε την πλήρη ανωνυμία κοινοποίησης των στοιχείων τους.

Για τους σκοπούς της έρευνας, ζητήθηκε από τους ασθενείς και τους θεράποντες ιατρούς να μην λάβουν κάποιο αναλγητικό παυσίπονο πριν την αξιολόγησή και τη διαδικασία της μέτρησης τους.

Τέλος, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τη διάρκεια της έρευνας, όπου ήταν από την ημέρα ένταξής τους στην έρευνα και έως την 1<sup>η</sup> μέτρηση τους.

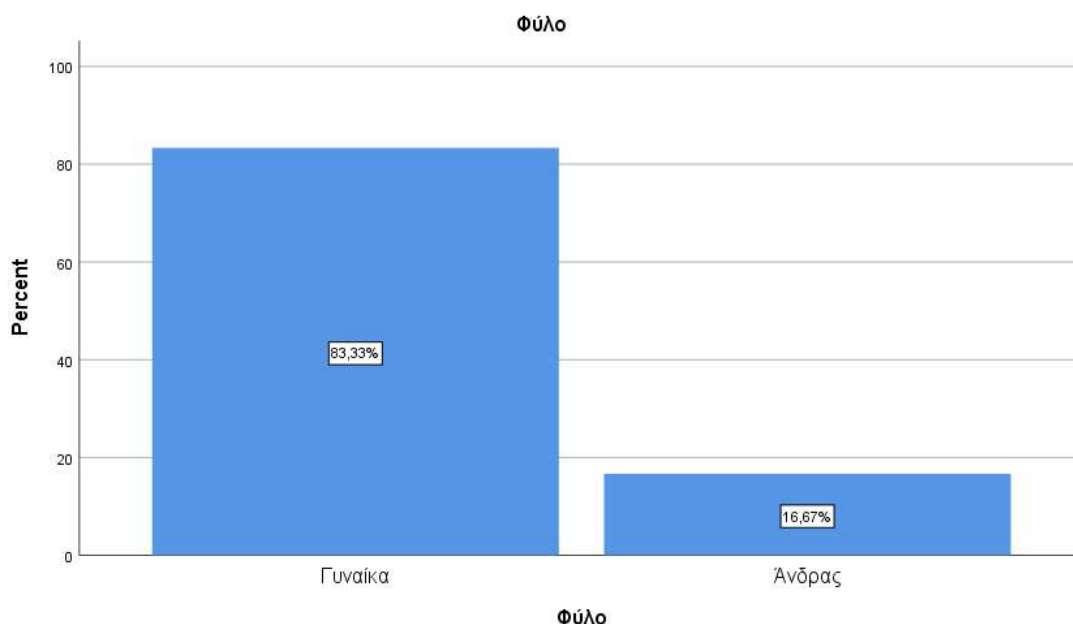
### 4.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics 26 (SPSS for MacOS, SPSS, Inc., Chicago, IL). Πραγματοποιήθηκε ανάλυση περιγραφικής στατιστικής με βαθμό εμπιστοσύνης  $p=0,05$ . Πραγματοποιήθηκε επίσης έλεγχος κανονικότητας με τη μέθοδο Shapiro Wilk, διότι το δείγμα είναι μικρότερο των 50 ατόμων. Για την αξιολόγηση των συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Spearman's rho για ανάλυση των αποτελεσμάτων του CSI και PD και για την αξιολόγηση της μεταβολής του πόνου χρησιμοποιήθηκε το t-test κατά ζεύγη. Επίσης, δημιουργήθηκαν πίνακες όπου περιλάμβαναν τον μέσο όρο και τις τυπικές αποκλίσεις. Δημιουργήθηκαν διαγράμματα όπου περιλάμβαναν τα ανθρωπομετρικά στοιχεία των ασθενών. Εφόσον στις μεταβλητές δεν ικανοποιήθηκε ο έλεγχος της κανονικότητας ( $\text{Sig} > 0,05$ ) ώστε να πραγματοποιηθεί παραμετρικός έλεγχος (Parametric tests) με το συντελεστή συσχέτισης Pearson, έγινε ανάλυση για έλεγχο της κανονικότητας ( $\text{Sig} < 0,05$ ) με μη παραμετρικό έλεγχο (Non-parametric tests) με συντελεστή συσχέτισης Spearman.

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

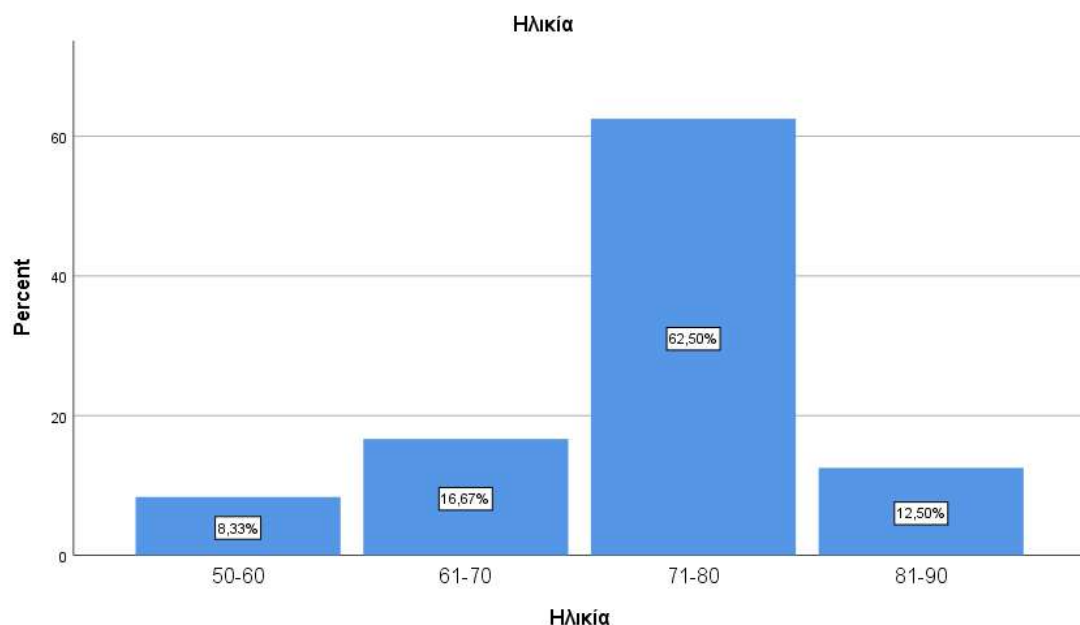
### 4.1 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Στην έρευνα η πλειοψηφία του δείγματος 83,3% ήταν γυναίκες και το 16,7% ήταν άνδρες (Σχήμα 4.1).



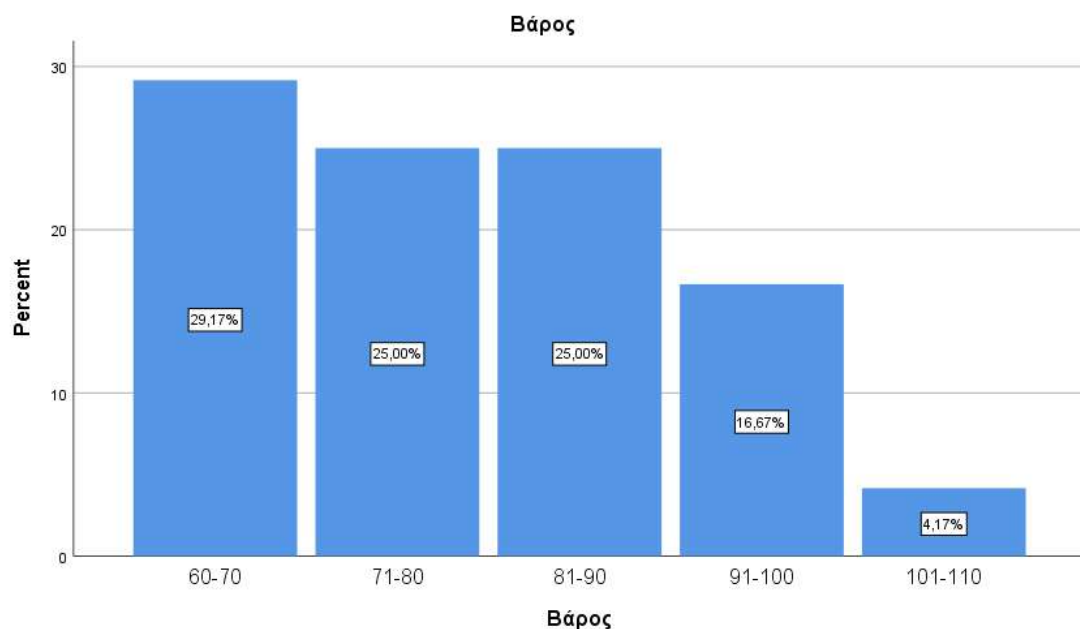
**Σχήμα 4.1:** Φύλο συμμετεχόντων.

Αναφορικά με την ηλικία, το 62,5% του δείγματος ανήκε στην ηλικιακή ομάδα των 71-80 ετών. Το 16,7% ήταν μεταξύ 61 και 70 ετών, το 12,5% ήταν μεταξύ 81-90 ετών και το 8,3% του δείγματος ήταν μεταξύ 50 και 60 ετών (Σχήμα 4.2).



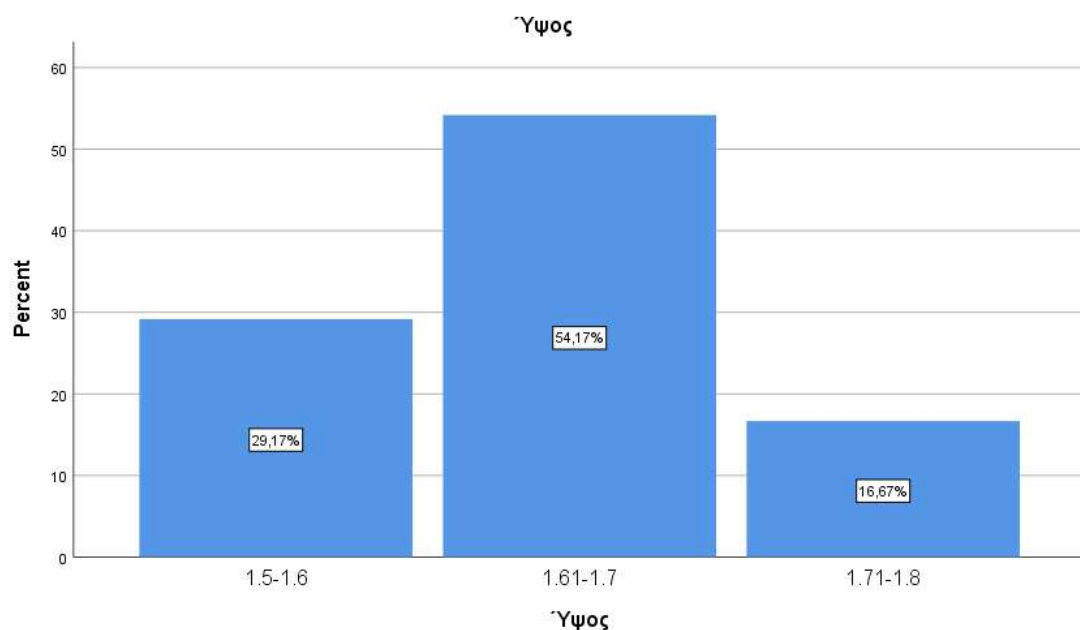
**Σχήμα 4.2:** Ηλικία συμμετεχόντων.

Περαιτέρω, κρίθηκε απαραίτητο να ερωτηθούν οι συμμετέχοντες για το βάρος τους. Έτσι, το 29,2% ήταν μεταξύ 60 και 70 κιλών, 25% των συμμετεχόντων ήταν μεταξύ των 71 και 80 ετών, το 25% ήταν μεταξύ 81 και 90 κιλών, το 16,7% ήταν μεταξύ 91 και 100 κιλών και το 4,2% ήταν από 101 με 110 κιλά (Σχήμα 4.3).



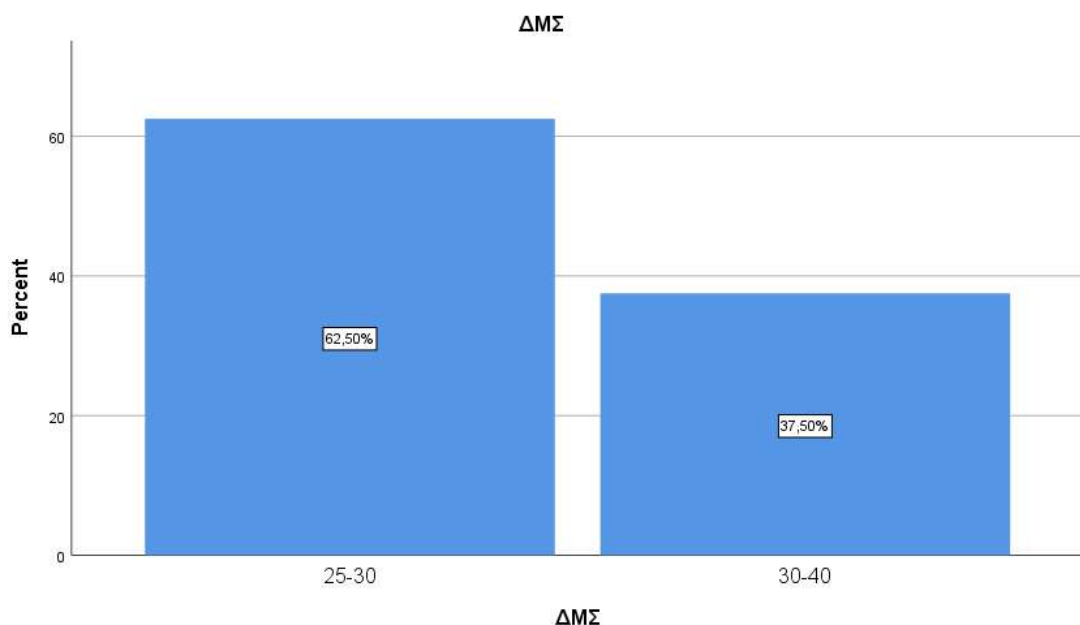
**Σχήμα 4.2:** Βάρος Συμμετεχόντων.

Μετάπειτα, κρίθηκε αναγκαίο να ερωτηθούν οι συμμετέχοντες για το ύψος τους. Διαπιστώθηκε ότι το 54,2% ήταν μεταξύ 1,61 έως και 1,70 εκ. Το 29,2% ήταν μεταξύ 1,50 έως 1,60 εκ. και το 16,7% ήταν μεταξύ 1,71 έως 1,80 (Σχήμα 4.4).



**Σχήμα 4.3:** Ύψος.

Έχοντας μετρήσεις από το βάρος και το ύψος αποφασίστηκε να υπολογιστεί ο ΔΜΣ καθώς ο σωματότυπος του κάθε ανθρώπου επηρεάζει τόσο την οστεοαρθρίτιδα όσο και τον πόνο του ασθενούς. Ως εκ τούτου και αφού ολοκληρώθηκε ο υπολογισμός του ΔΜΣ (που είναι ο λόγος βάρος προς ύψος στο τετράγωνο) διαπιστώθηκε ότι το 62,5% των ασθενών ανήκαν στην κατηγορία 25-30 (υπέρβαροι) και το 37,5% ήταν μεταξύ 30 και 40 (Παχύσαρκοι) (Σχήμα 4.5).



**Σχήμα 4.4: ΔΜΣ Συμμετεχόντων**

## 4.2 ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

### 4.2.1 Αποτελέσματα κλίμακας VAS

Ο παρακάτω πίνακας (Πίνακας 4.1) αποτυπώνει το μέσο όρο και την Τυπική απόκλιση των μετρήσεων της κλίμακας του πόνου VAS (πριν και μετά το χειρουργείο), τις μετρήσεις του ερωτηματολογίου CSI αλλά και της εφαρμογής PD. Από τις μετρήσεις διαπιστώθηκε ότι ο μέσος όρος (ΜΟ) της κλίμακας του πόνου (VAS) πριν τον χειρουργείο για το δείγμα ήταν 8,33 (με ελάχιστη τιμή το 7 και μέγιστη το 10) και η τυπική απόκλιση (ΤΑ) ήταν 1,007. Για μετά το χειρουργείο ο ΜΟ της κλίμακας VAS ήταν 6 (με ελάχιστη τιμή το 4 και μέγιστη το 9) και η ΤΑ 1,383.

**Πίνακας 4.1:** Αποτελέσματα κλίμακας πόνου VAS.

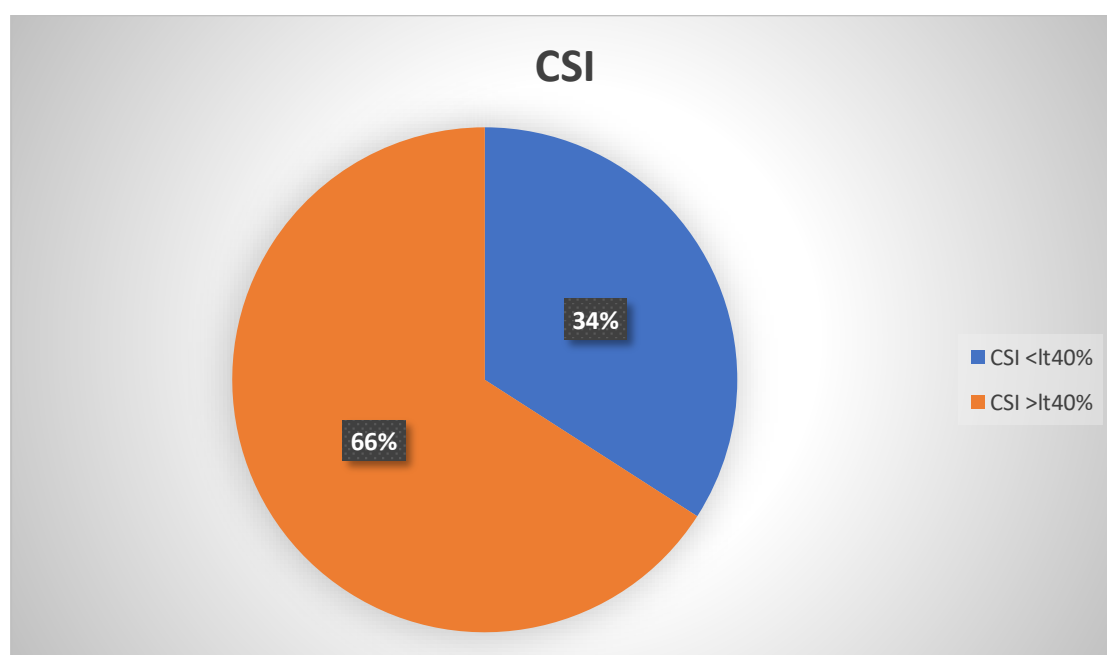
|          | N  | ΕΛΑΧΙΣΤΟ | ΜΕΓΙΣΤΟ | Μ.Ο  | ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ |
|----------|----|----------|---------|------|-----------------|
| VAS πριν | 24 | 7        | 10      | 8,33 | 1,007           |
| VAS μετά | 24 | 4        | 9       | 6,00 | 1,383           |

#### 4.2.2 Αποτελέσματα ερωτηματολογίου CSI

Όσον αφορά τα αποτελέσματα του CSI παρατηρείται από τον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4.2) και διαφαίνεται στο επακόλουθο σχήμα (Σχήμα 4.6) ότι για CSI <40% ο Μέσος Όρος ήταν 35,4 με Τυπική απόκλιση 2,133 και ποσοστό 34%. Από την άλλη πλευρά οι ασθενείς με CSI >40% είχαν Μέσο Όρο 46,2 και Τυπική Απόκλιση 4,27 με ποσοστό 66%.

**Πίνακας 4.2:** Αποτελέσματα μετρήσεων ερωτηματολογίου CSI.

| Descriptive Statistics |    |          |         |        |       | ΤΥΠΙΚΗ<br>ΑΠΟΚΛΙΣ<br>Η |
|------------------------|----|----------|---------|--------|-------|------------------------|
|                        | N  | ΕΛΑΧΙΣΤΟ | ΜΕΓΙΣΤΟ | ΣΥΝΟΛΟ | M.O   |                        |
| CSI<40%                | 11 | 31%      | 39%     | 34%    | 35,4% | 2,13376%               |
| CSI>40%                | 13 | 40%      | 66%     | 66%    | 46,2% | 4,27219%               |
| Valid N (listwise)     | 1  |          |         |        |       |                        |



**Σχήμα 4.6:** Αποτελέσματα ερωτηματολογίου CSI.

### 4.3.3 Αποτελέσματα μετρήσεων της εφαρμογής PD

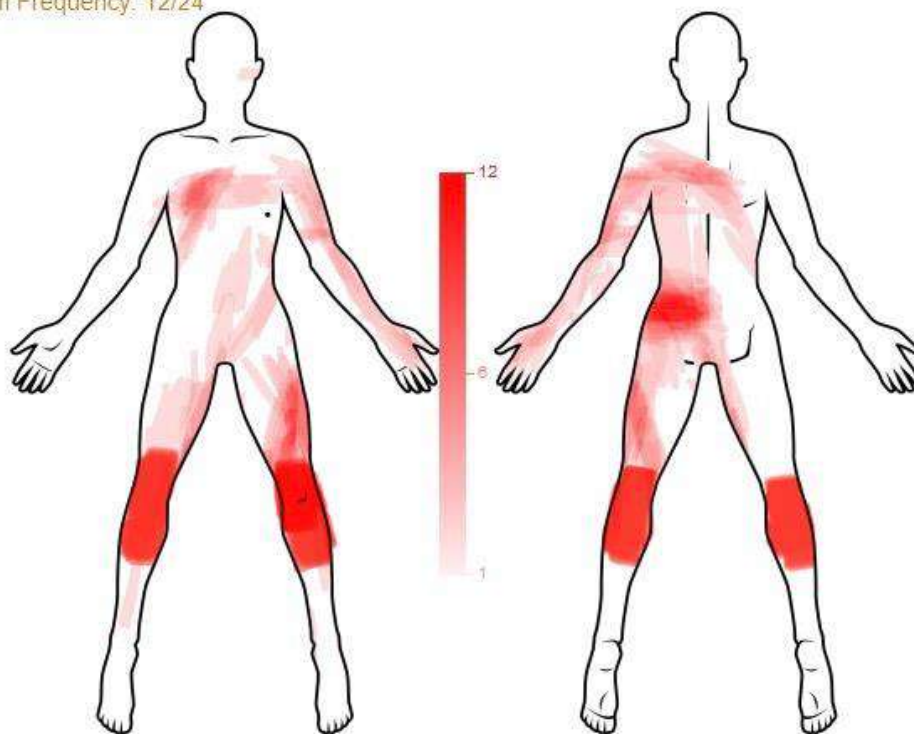
Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4.3) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής PD. Όσον αφορά το δείκτη % του PD διαπιστώνεται από τον παρακάτω πίνακα ότι ο μέσος όρος είναι 4,02 και η Τυπική Απόκλιση 3,52 για το 96,49% των ασθενών. Το ελάχιστο ποσοστό της επιφάνειας του σώματος με πόνο είναι 0,07% και το μέγιστο ποσοστό είναι 15,43%.

**Πίνακας 2.3:** Αποτελέσματα της εφαρμογής PD.

| Descriptive Statistics |    |          |             |            |             | ΤΥΠΙΚΗ<br>ΑΠΟΚΛΙΣ<br>Η |
|------------------------|----|----------|-------------|------------|-------------|------------------------|
|                        | N  | ΕΛΑΧΙΣΤΟ | ΜΕΓΙΣΤ<br>Ο | ΣΥΝΟΛ<br>Ο | Μ.Ο         |                        |
| P.D ratio %            | 24 | 0,07%    | 15,43%      | 96,49%     | 4,0204<br>% | 3,52698%               |
| Valid N<br>(listwise)  | 24 |          |             |            |             |                        |

Στην ακόλουθη εικόνα (Εικόνα 4.7) εμφανίζεται η κατανομή του πόνου η οποία προέκυψε μετά από τα αποτελέσματα καταγραφής των ασθενών μέσω της εφαρμογής PD. Όσο πιο συχνά αναφέρεται ένα σημείο ως επώδυνο, τόσο πιο σκούρο είναι το κόκκινο χρώμα, με μέγιστη συχνότητα το 12/24. Σύμφωνα με την εικόνα, οι περιοχές που αναφέρονται πιο συχνά ως επώδυνες είναι η περιοχή του γόνατος στην πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια, η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης στο ύψος του O4-O5-I1, η πρόσθια επιφάνεια του μηρού κυρίως στο ύψος του ορθού μηριαίου και του έσω πλατύ, η οπίσθια επιφάνεια του μηρού πάνω από τον ιγνυακό βόθρο, η πρόσθια επιφάνεια του θώρακα στο ύψος της θηλής, και η οπίσθια επιφάνεια του θώρακα στο ύψος των ωμοπλάτων. Λιγότερο συχνά αναφέρεται πόνος στην εσωτερική επιφάνεια του κάτω άκρου.

Maximum Frequency: 12/24



**Εικόνα 4.7:** Χαρτογράφηση του σώματος όπου καταγράφει τα πιο συχνά επώδυνα σημεία πόνου μέσω της εφαρμογής PD.

Μελέτες που έχουν εξετάσει την κατανομή του πόνου με τη χρήση των PD σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος, έχουν δείξει ότι η πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του γόνατος είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες περιοχές πόνου (Masaracchio, M., Hanney, et al., 2017), Kolber, M., & Kirker, K. (2015). Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας. Παρά ταύτα, η εντόπιση του πόνου είναι ποικιλόμορφη, χωρίς να υπάρχει κάποιο χαρακτηριστικό μοτίβο για την ΟΑ γόνατος (Wood et al. 2007). Το παραπάνω μπορεί να αποδοθεί ενδεχομένως στην πολυπλοκότητα της συγκεκριμένης άρθρωσης και σε αρκετές πηγές πόνου από όπου υπάρχουν στην ΟΑ όπως αρθρικές διαταραχές, αυξημένη ενδοαρθρική πίεση κλπ (Wood et al., 2012).

Επιπρόσθετα, οι Sakamoto et al., (2014) στην έρευνα τους για πόνο μετά από ΟΑ ισχίου, εντόπισαν και οι ίδιοι την πρόσθια επιφάνεια του γόνατος ως περιοχή πόνου, κυρίως κατά τη διάρκεια της κίνησης. Η συγκεκριμένη περιοχή πόνου παρέμεινε σε περίπου 32,6% των ασθενών ακόμη και μετά από την αρθροπλαστική. Αυτό το εύρημα αποδόθηκε σε πιθανή ευαισθητοποίηση των νευρώνων του νωτιαίου μυελού λόγω της

μακροχρόνιας έκθεσης σε επιβλαβείς ερεθισμούς που σχετίζονται με την ΟΑ (Sakamoto et al. 2014).

#### 4.3.4 Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος

Προκειμένου να διαπιστωθεί αν επιβεβαιώνονται οι ερευνητικές υποθέσεις που τέθηκαν πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας του δείγματος Shapiro – Wilk. Αν διαπιστωνόταν ότι το  $p$  είναι μικρότερο ή ίσο με 0,05 η κανονική δεν λογίζεται κανονική οπότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συσχέτιση Spearman rho ή  $\rho$ . Αν διαπιστωνόταν ότι το  $p$  είναι μεγαλύτερο από 0,05 η κατανομή θεωρείται κανονική οπότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συσχέτιση Pearson.

Ως εκ τούτου από τον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4.4), παρατηρείται ότι πέρα από το CSI<40 και το CSI >40 όλες οι υπόλοιπες μετρήσεις έχουν  $p < 0,05$  άρα θα πραγματοποιηθεί μη παραμετρικός έλεγχος συσχέτισης Spearman R.

**Πίνακας 4.4:** Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος Shapiro – Wilk.

|         | VAS πριν | VAS μετά | P.D ratio | CSI<40 | CSI>40 |
|---------|----------|----------|-----------|--------|--------|
| Shapiro | 0.86     | 0.89     | 0.85      | 0.92   | 0.88   |
| -Wilk   | 9        | 0        | 3         | 8      | 5      |
| W       |          |          |           |        |        |
| Shapiro | 0.00     | 0.01     | 0.00      | 0.38   | 0.08   |
| -Wilk p | 5        | 4        | 2         | 8      | 3      |

#### 4.3.5 Συσχετίσεις Spearman's rho VAS, CSI, PD

Από την ανάλυση παρατηρούνται τα παρακάτω αποτελέσματα όπως παρουσιάζονται στον πίνακα (Πίνακας 4.5). Αρχικά παρατηρούμε ότι υπάρχει συσχετισμός της κλίμακας πόνου VAS πριν το χειρουργείο με το VAS μετά το χειρουργείο σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (0,410 με  $p=0,05$ ). Η παραπάνω συσχέτιση υποδηλώνει ό,τι ο πόνος μειώθηκε μετά το χειρουργείο, όμως παραμένει ακόμα και μετά το πέρας του τριμήνου μετεγχειρητικά σε ένα σημαντικό βαθμό.

Επίσης, η κλίμακα VAS μετά το χειρουργείο συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με αρνητική συσχέτιση με το  $CSI<40$  (-0,823 με  $p=0,01$ ). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η αρνητική συσχέτιση σημαίνει ότι όσο μειώνεται η μία μεταβλητή αυξάνει η άλλη. Η αρνητική συσχέτιση -0,823 δείχνει ότι υπάρχει ισχυρή αντίστροφη σχέση μεταξύ του πόνου μετά το χειρουργείο (VAS) και του  $CSI<40$ . Δηλαδή, όταν οι τιμές του  $CSI<40$  (που δείχνουν αρνητική ΚΕ) αυξάνονται, ο πόνος μετά το χειρουργείο (VAS) τείνει να μειώνεται. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με χαμηλότερη ευαισθησία στον πόνο ( $CSI<40$ ) τείνουν να έχουν λιγότερο πόνο μετά το χειρουργείο.

Αναφορικά με τις μετρήσεις της εφαρμογής Pain Distribution παρατηρήθηκε συσχετισμός σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (0,991 με  $p=0.01$ ) με το  $CSI>40$ .

Η πολύ ισχυρή θετική συσχέτιση 0,991 υποδεικνύει ότι υπάρχει σχεδόν απόλυτη θετική σχέση μεταξύ του **P.D ratio** (κατανομή πόνου στο σώμα) και του  $CSI>40$ . Δηλαδή, όσο υψηλότερος είναι ο δείκτης ευαισθησίας στον πόνο ( $CSI>40$ ), τόσο μεγαλύτερη είναι η κατανομή του πόνου στο σώμα. Αυτό δείχνει ότι οι ασθενείς με υψηλότερη ευαισθησία στον πόνο έχουν μεγαλύτερο ποσοστό επιφάνειας σώματος που επηρεάζεται από τον πόνο.

**Πίνακας 4.5:** Συσχετίσεις Spearman's rho VAS, CSI, PD.

|                |             |                         | Correlations |       |          |          |             |           |           |
|----------------|-------------|-------------------------|--------------|-------|----------|----------|-------------|-----------|-----------|
|                |             |                         | Φύλο         | ΔΜΣ   | VAS πριν | VAS μετά | P.D ratio % | CSI<lt;40 | CSI>gt;40 |
| Spearman's rho | Φύλο        | Correlation Coefficient | 1,000        | ,115  | -,390    | -,219    | -,129       | -,100     | -,244     |
|                |             | Sig. (2-tailed)         | .            | ,591  | ,059     | ,303     | ,547        | ,770      | ,422      |
|                |             | N                       | 24           | 24    | 24       | 24       | 24          | 11        | 13        |
|                | ΔΜΣ         | Correlation Coefficient | ,115         | 1,000 | -,137    | -,390    | -,031       | ,478      | -,423     |
|                |             | Sig. (2-tailed)         | ,591         | .     | ,523     | ,060     | ,885        | ,137      | ,150      |
|                |             | N                       | 24           | 24    | 24       | 24       | 24          | 11        | 13        |
|                | VAS πριν    | Correlation Coefficient | -,390        | -,137 | 1,000    | ,410*    | ,056        | -,130     | ,256      |
|                |             | Sig. (2-tailed)         | ,059         | ,523  | .        | ,047     | ,794        | ,702      | ,398      |
|                |             | N                       | 24           | 24    | 24       | 24       | 24          | 11        | 13        |
|                | VAS μετά    | Correlation Coefficient | -,219        | -,390 | ,410*    | 1,000    | -,234       | -,823**   | ,370      |
|                |             | Sig. (2-tailed)         | ,303         | ,060  | ,047     | .        | ,270        | ,002      | ,213      |
|                |             | N                       | 24           | 24    | 24       | 24       | 24          | 11        | 13        |
|                | P.D ratio % | Correlation Coefficient | -,129        | -,031 | ,056     | -,234    | 1,000       | 1,000     | ,991**    |
|                |             | Sig. (2-tailed)         | ,547         | ,885  | ,794     | ,270     | .           | ,000      | .         |

|  |            |                         |       |       |       |         |        |       |       |
|--|------------|-------------------------|-------|-------|-------|---------|--------|-------|-------|
|  | CSI&ltlt40 | N                       | 24    | 24    | 24    | 24      | 24     | 11    | 13    |
|  |            | Correlation Coefficient | -,100 | ,478  | -,130 | -,823** | ,498   | 1,000 | .     |
|  |            | Sig. (2-tailed)         | ,770  | ,137  | ,702  | ,002    | ,000   | .     | .     |
|  | CSI>gt;40  | N                       | 11    | 11    | 11    | 11      | 11     | 11    | 1     |
|  |            | Correlation Coefficient | -,244 | -,423 | ,256  | ,370    | ,991** | .     | 1,000 |
|  |            | Sig. (2-tailed)         | ,422  | ,150  | ,398  | ,213    | .      | .     | .     |
|  | N          |                         | 13    | 13    | 13    | 13      | 13     | 1     | 13    |

Τέλος, κρίθηκε αναγκαίο να διαπιστωθεί αν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή στον πόνο σύμφωνα με τις μετρήσεις του PD και του CSI. Προκειμένου να διαπιστωθεί αυτό πραγματοποιήθηκε ανάλυση t-test κατά ζεύγη όπως διαφαίνεται στους παρακάτω πίνακες (Πίνακας 4.6, Πίνακας 4.7).

Αρχικά εξετάστηκε το PD με το CSI <40% και έπειτα το PD με το CSI >40%.

Όπως διαφαίνεται στον παρακάτω πίνακα 7 η συσχέτιση και το t στην περίπτωση του PD και CSI <40% δεν μπορούν να υπολογιστούν λόγω του ότι η διαφορά του Τυπικού Σφάλματος είναι 0. Αυτό σημαίνει ότι τα δεδομένα είναι ακριβώς τα ίδια ή ότι υπάρχει πολύ μικρή διακύμανση, καθιστώντας αδύνατη τη στατιστική σύγκριση.

**Πίνακας 4.6:** Ανάλυση μεταβολής του πόνου του CSI και PD με το t-test κατά ζεύγη.

**Paired Samples Statistics**

|        |             | <b>Μ.Ο</b>           | <b>N</b> | <b>ΤΥΠΙΚΗ ΑΠ.</b> | <b>Μ.Ο ΤΥΠΙΚΟΥ<br/>ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ</b> |
|--------|-------------|----------------------|----------|-------------------|----------------------------------|
| Pair 1 | P.D ratio % | 3,1527%              | 11       | 2,24524%          | 0,67697%                         |
|        | CSI<lt;40 % | 2,9900%              | 11       | 2,13376%          | 0,64335%                         |
| Pair 2 | P.D ratio % | 4,8923% <sup>a</sup> | 13       | 4,27219%          | 1,18489%                         |
|        | CSI>gt;40 % | 4,8923% <sup>a</sup> | 13       | 4,27219%          | 1,18489%                         |

Ωστόσο, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα και με  $p=0,05$  παρατηρώντας το  $Sig=0.235$  με 10 βαθμούς ελευθερίας (df) και το  $t=1,265$  διαφαίνεται ότι υπάρχει μεταβολή που δεν είναι στατιστικά σημαντική στον πόνο σύμφωνα με τις μετρήσεις του PD και του CSI.

**Πίνακας 4.7:** Ανάλυση μεταβολής του πόνου του CSI και PD με το t-test κατά ζεύγη.

**Paired Samples Test**

|        |                           | Paired Differences |               |                       | 95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ<br>ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ ΤΗΣ<br>ΔΙΑΦΟΡΑΣ |          |       |    |                 |
|--------|---------------------------|--------------------|---------------|-----------------------|----------------------------------------------|----------|-------|----|-----------------|
|        |                           | M.O                | ΤΥΠΙΚΗ<br>ΑΠ. | M.O ΤΥΠ.<br>ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ | Lower                                        | Upper    | t     | df | Sig. (2-tailed) |
| Pair 2 | P.D ratio % - CSI>lt;40 % | 0,16273            | 0,42680%      | 0,12869%              | -0,12400%                                    | 0,44946% | 1,265 | 10 | ,235            |
|        | %                         |                    |               |                       |                                              |          |       |    |                 |

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τη συγκεκριμένη έρευνα καταδείχθηκε ότι επιβεβαιώνεται η αρχική υπόθεση που τέθηκε κατά την οποία οι ασθενείς που αναφέρουν **μεγαλύτερη κατανομή του πόνου** παρουσιάζουν επίσης υψηλότερες βαθμολογίες στην υποκειμενική εκτίμηση του πόνου. Από την άλλη πλευρά, πάλι, διαφάνηκε πως η απουσία στατιστικής σημαντικότητας στη **μεταβολή του πόνου** υποδεικνύει ότι, αν και η κατανομή του πόνου σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στον πόνο, κάτι τέτοιο δεν φαίνεται να μεταφράζεται απαραίτητα σε μια σημαντική αλλαγή στον πόνο μετά από χειρουργική παρέμβαση όσον αφορά τη συγκεκριμένη έρευνα.

Η έρευνα σχετικά με το ρόλο της κεντρικής ευαισθητοποίησης του πόνου στην ανάπτυξη επίμονου πόνου που σχετίζεται με την ΟΑ του γόνατος μετά από αρθροπλαστική μπορεί να προσφέρει περαιτέρω τρόπους για τη θεραπεία του εκτεταμένου πόνου. Ο εκτεταμένος πόνος και η ΚΕ φαίνεται να προκύπτουν από μια σειρά παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της επικοινωνίας των μυϊκών αλγοϋποδοχέων με επίμονη ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων, της εξασθενημένης φθίνουσας διαμόρφωσης από ανασταλτικούς νευρώνες στην ανάπτυξη ΧΠ, της υπεραλγησίας, της πίεσης, της θερμικής υπεραλγησίας και της υπερδιέγερσης της σπονδυλικής στήλης (Affaitati et al., 2010).

Η ΚΕ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με χρόνιες, επώδυνες, φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις. Η θεραπεία κεντρικά ευαισθητοποιημένων ασθενειών θα πρέπει να έχει προτεραιότητα σε ασθενείς που παραπονιούνται για συνεχιζόμενο πόνο, ειδικά σε αυτούς στους οποίους η νόσος έχει ελεγχθεί με κατάλληλη θεραπεία. Η ΚΕ είναι μια σχετικά συχνή πάθηση και, εκτός από συγκεκριμένες φαρμακολογικές θεραπείες, οι στρατηγικές αντιμετώπισης του πόνου μπορεί να μειώσουν τον πόνο και να αυξήσουν την ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών. Είναι απαραίτητο να αυξηθεί ο έλεγχος σχετικά με τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει ο πόνος ΚΕ σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις (Kim et al., 2018).

Μια έρευνα των Lewis et al (2015), έδειξε ότι μετά από χειρουργική επέμβαση ΟΑΓ, υπήρχε μια τάση για χειρότερα αποτελέσματα στην ομάδα ασθενών με νευροπαθητικό πόνο. Ένα πολύ μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των ασθενών είχε μέτριο έως σοβαρό μακροχρόνιο πόνο μετά την επέμβαση. Επιπλέον, η Rostral Ventromedial Medulla (RVM) ως απόκριση σε ακραία ερεθίσματα ήταν σημαντικά πιο ευαίσθητη σε ασθενείς που ανέφεραν μέτριο έως σοβαρό μακροχρόνιο πόνο μετά από αρθροπλαστική, σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανέφεραν τέτοια ενόχληση. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να συσχετιστούν με το ευρέως αναγνωρισμένο γεγονός ότι η ένταση του πόνου πριν από τη χειρουργική επέμβαση είναι ένας σημαντικός δείκτης μακροχρόνιου πόνου μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος (Lewis et al, 2015).

Στη συγκεκριμένη έρευνα, τα άτομα που βίωναν νευροπαθητικό πόνο έδειξαν αυξημένα επίπεδα πόνου πριν υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, η παρατηρούμενη διαφορά δεν έφτασε σε στατιστική σημασία το οποίο ίσως αποδίδεται στο περιορισμένο μέγεθος του δείγματος. Η έρευνα στόχευσε να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς με βάση διάφορες διεργασίες πόνου, ρίχνοντας φως στους λόγους για τους οποίους ορισμένοι ασθενείς, που πιθανώς είχαν πιο έντονο πόνο πριν από την επέμβαση, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν ανεπαρκή ανακούφιση από τον πόνο μετά από αρθροπλαστική (Lewis et al, 2015).

Η σημασία του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών στον έλεγχο του πόνου έχει μελετηθεί ευρέως στο πλαίσιο της αναλγησίας με εικονικό φάρμακο. Αυτό το αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση των υποδοχέων μ-οπιοειδών σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως το rACC (Zubieta et al, 2005). Η παρούσα έρευνα δείχνει ότι άτομα που πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα γόνατος που είχαν αυξημένη ενεργοποίηση στον πρόσθιο περιφερικό φλοιό (rACC) ως απόκριση σε στιγμιαία διέγερση ήταν λιγότερο διατεθειμένοι να εκφράσουν συμπτώματα νευροπαθητικού πόνου σε σχέση με τον πόνο στο γόνατο που βιώνουν σε κλινικό περιβάλλον.

Η διακύμανση στην έκφραση της ίδιας κλινικής κατάστασης μπορεί να συνδέεται με τη διαφορετική ικανότητα των ασθενών στην ομάδα του πόνου που προκαλεί πόνο και στην ομάδα του πόνου που μοιάζει με νευροπαθητικό πόνο να ενεργοποιεί αποτελεσματικά το εσωτερικό ανασταλτικό σύστημα. Τα τρέχοντα ευρήματα είναι

σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες για την ινομυαλγία, οι οποίες έδειξαν μειωμένη δομική και λειτουργική συνδεσιμότητα στο rACC σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες ελέγχου. Αυτό υποδηλώνει μια δυσλειτουργία στην φθίνουσα αναστολή. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ρόλος του rACC σε ασθενείς με OA του γόνατος δεν είχε αναφερθεί προηγουμένως.

Το NCF, το οποίο αποτελεί συστατικό του συστήματος ρύθμισης του καθοδικού πόνου, αποδείχθηκε ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση του πόνου. Μια προηγούμενη έρευνα που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η υπεραλγησία, που δημιουργήθηκε με πειραματικά μέσα, οδήγησε σε αυξημένη δραστηριότητα στο ετερόπλευρο NCF μετά από 24 ώρες. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας υποδεικνύουν ότι το NCF εμπλέκεται ομοίως στην ανάπτυξη κλινικής ευαισθησίας στον πόνο που προκαλείται από οστεοαρθρίτιδα γόνατος (Takano, 2017).

Το RVM, ή ο νωτιαίος κοιλιακός μυελός, λαμβάνει είσοδο από το PAG (περιωδραγωγικό γκρι) και το κοντινό NCF (nucleus cuneiformis) και θεωρείται το τελευταίο σημείο αναμετάδοσης για κατερχόμενες υπερνωτιαίες ώσεις. Τροποποιεί τα εισερχόμενα ερεθιστικά σήματα στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Η αρχική κατανόηση της ρύθμισης της λειτουργίας του νωτιαίου μυελού ήταν ότι περιελάμβανε μόνο ανασταλτικούς μηχανισμούς. Ωστόσο, έχει αναγνωριστεί ολόένα και περισσότερο ότι οι διευκολυντικές επιδράσεις στην επεξεργασία του πόνου παίζουν επίσης ρόλο. Αυτό έχει αποδειχθεί μέσω απεικονιστικών μελετών σε ανθρώπους που χρησιμοποιούν μοντέλα τραυματισμών και έχει αποδειχθεί ότι αυτές οι επιδράσεις μπορούν να τροποποιηθούν με αναλγητικά. Επομένως, είναι εξαιρετικά πιθανό το RVM να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και τη συνέχιση του χρόνιου πόνου (Denk et al, 2014).

Η μελέτη των Soni et al (2019) παρατήρησε αυξημένη ενεργοποίηση στο RVM μεταξύ ασθενών που εμφάνιζαν πόνο παρόμοιο με νευροπαθητικό, σε αντίθεση με εκείνους με πόνο που προκαλεί πόνο. Αυτή η αυξημένη ενεργοποίηση μπορεί να υποδεικνύει ενισχυμένη δραστηριότητα στα κύτταρα RVM, που οδηγεί σε φθίνουσα διευκόλυνση παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε προηγουμένως στην OA γόνατος και στις προηγούμενες μελέτες που επικεντρώθηκαν στην απεικόνιση κεντρικά ευαισθητοποιημένων καταστάσεων (Lee et al, 2008). Τα λειτουργικά δεδομένα MRI

από μόνα τους δεν παρέχουν αρκετές πληροφορίες για να γίνει διάκριση μεταξύ διευκολυντικής και ανασταλτικής δραστηριότητας στο RVM.

Είναι εύλογο ότι η αυξημένη δραστηριότητα που παρατηρείται μπορεί να αποδοθεί σε μια ενισχυμένη ανασταλτική απόκριση λόγω του αυξημένου βαθμού πόνου που σχετίζεται με νευροπαθητικό πόνο. Επιπρόσθετα, υπήρχαν ψυχοφυσικές διαφορές μεταξύ της ομάδας του νευροπαθητικού πόνου και της ομάδας του πόνου, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου φόβου για κίνηση, της καταστροφής του πόνου, της βαθμολογίας δυσάρεστων σημαδιών και του πόνου στις αρθρώσεις μετά από στική διέγερση (Lee et al, 2008).

Η αυξημένη σύνδεση που παρατηρείται μεταξύ του RVM και του rACC στην ομάδα που αντιμετωπίζει πόνο υποδεικνύει ότι το RVM σε αυτά τα άτομα είναι πιθανό να έχει επίδραση αναστολής του πόνου, λόγω της ικανότητάς του να αναστέλλει και να ενισχύει την επεξεργασία του πόνου. Επιπλέον, πριν από τη χειρουργική επέμβαση, αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν αυξημένη σύνδεση μεταξύ του RVM και του NAC, το οποίο είναι ένα κρίσιμο συστατικό του συστήματος επεξεργασίας. Επιπλέον, ήταν προφανές ότι είχαν πιο αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο μετά την επέμβαση. Αυτό ευθυγραμμίζεται με την αυξανόμενη αντίληψη ότι ένα μη κατεστραμμένο σύστημα ανταμοιβής μπορεί να διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στην ανακούφιση του πόνου (Tracey, 2016). Ωστόσο, αυτό το συμπέρασμα που συνάγεται εκ των υστέρων χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση σε μια ανεξάρτητη έρευνα.

Η συγκεκριμένη έρευνα δεν έδειξε αξιοσημείωτες διαφορές στην ενεργοποίηση του PAG μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψη τις προηγούμενες ανακαλύψεις σε ασθενείς με OA γόνατος και την κατανόηση για τη λειτουργική συνδεσιμότητα του πρόσθιου περιφερικού φλοιού της ράχης (rACC) και τον ρόλο του στη ρύθμιση του πόνου, αυτή η ανακάλυψη είναι απροσδόκητη. Η πιθανή εμπλοκή του PAG σε πολλές λειτουργίες και οι πολυάριθμες συνδέσεις του, μαζί με το σχετικά μέτριο μέγεθός του, μπορεί να οδήγησαν στην απουσία σημαντικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων ασθενών στην έρευνά μας. Πρόσθετη έρευνα που χρησιμοποιεί απεικόνιση εξαιρετικά υψηλού πεδίου ή βελτιωμένες αλληλουχίες λήψης για τη διευκόλυνση της λειτουργικής νευροανατομικής ανάλυσης του PAG στα επιμέρους συστατικά του, όπως καταδεικνύεται στη μελέτη για τη διαβητική επώδυνη νευροπάθεια, θα μπορούσε επίσης να βοηθήσει στον εντοπισμό πιθανών παραλλαγών

στο PAG που σχετίζεται με τον πόνο λειτουργούν μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών (Soni et al, 2019).

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας έρευνας είναι ότι επέλεξε ασθενείς με σταθερό και καλά καθορισμένο επίπεδο βαρύτητας της νόσου, αφού όλοι θεωρήθηκαν κατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος. Επιπλέον, τα αποτελέσματα νευροαπεικόνισης συσχετίστηκαν με μετρήσεις συμπεριφορικών και ποσοτικών αισθητηριακών δοκιμών (QST). Ο πρωταρχικός περιορισμός της έρευνας ήταν η χρήση του mPD-Q για τη διαστρωμάτωση ασθενών, καθώς το ερωτηματολόγιο είχε σκοπό να αξιολογήσει τον νευροπαθητικό πόνο με μια ευρύτερη έννοια και όχι απλώς να εστιάζει στην κεντρική ευαισθητοποίηση. Μετά από το σχεδιασμό της μελέτης, έχουν δημιουργηθεί και άλλες αξιολογήσεις για την ανίχνευση ιδιαίτερα χαρακτηριστικών του συγκεντρωτικού πόνου, όπως τα ενημερωμένα προκαταρκτικά διαγνωστικά κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας του 2010 για την Ινομυαλγία και το Κεντρικό Κατάλογο Ευαισθητοποίησης (Mayer et al, 2012).

Μπορεί επίσης να είναι επωφελές να συγκρίνουμε τις απαντήσεις στην ομάδα του πόνου με πόνο στην ομάδα του νευροπαθητικού πόνου, εξαιρουμένης της διφορούμενης ομάδας πόνου από την τελευταία. Δυστυχώς, η διαδικασία πρόσληψης για μια έρευνα αυτού του είδους είναι δύσκολη λόγω των ειδικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού στόχου και της πιθανότητας αντενδείξεων με μαγνητική τομογραφία (MRI). Το μέγεθος του δείγματος, αν και καλά τροφοδοτημένο, ήταν ανεπαρκές για την ανάλυση των δεδομένων αποτελεσμάτων της αρθροπλαστικής λόγω του μικρού αριθμού ασθενών (μόνο 19) που επέστρεψαν μετά την επέμβαση. Αυτή είναι μια πτυχή που θέλουμε να βελτιώσουμε σε μελλοντική έρευνα. Το περιορισμένο μέγεθος του δείγματος μπορεί να έχει επηρεάσει την απουσία σημαντικής διαφοράς στα μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Αυτό είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτο λαμβάνοντας υπόψη ότι τα δεδομένα από δύο μεγαλύτερες ομάδες ασθενών επικυρώνουν τη διάκριση στα αποτελέσματα μεταξύ ασθενών που κατηγοριοποιούνται ανά πόνο πόνου και νευροπαθητικό πόνο, ο οποίος είναι τόσο κλινικά όσο και στατιστικά σημαντικός. Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών που βιώνουν μακροχρόνιο πόνο μετά από αρθροπλαστική, όπως αποκαλύπτεται σε αυτή τη μελέτη, είναι καθησυχαστικά συνεπές με τα δεδομένα που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία (Beswick et al, 2012).

Αυτό που παραμένει ασαφές από αυτή την έρευνα και προηγούμενες έρευνες είναι εάν οι τροποποιήσεις στα αποτελέσματα της απεικόνισης συνδέονται άμεσα με την αίσθηση του πόνου ή αν είναι αποτέλεσμα εμβιομηχανικών αλλαγών που προκαλούνται από μυοσκελετικό τραυματισμό, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε αλλαγές στο βάδισμα, στον τρόπο ζωής, στα επίπεδα δραστηριότητας και ούτω καθεξής. Οι προσπάθειες ερμηνείας αυτού του φαινομένου περιλαμβάνουν τη μελέτη ασθενών που είχαν επιτυχή αρθροπλαστική. Αυτές οι μελέτες αποκαλύπτουν ότι τα αποτελέσματα της απεικόνισης επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά τη διαδικασία. Ωστόσο, είναι πιθανό η μείωση του πόνου να έχει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της εμβιομηχανικής, γεγονός που με τη σειρά του εξηγεί τις αλλαγές που παρατηρούνται στην απεικόνιση του εγκεφάλου. Πρόσφατη έρευνα έχει επαναπροσδιορίσει τον πόνο των άκρων φάντασμα χρησιμοποιώντας μια παρόμοια λογική συλλογιστικής.

Συνοψίζοντας, αυτή η πρώτη έρευνα ενισχύει την κατανόησή μας για τις θεμελιώδεις νευροβιολογικές οδούς σε άτομα με οστεοαρθρίτιδα γόνατος που παρουσιάζουν κλινικά χαρακτηριστικά ενδεικτικά του νευροπαθητικού πόνου. Η προκαταρκτική έρευνα έχει δείξει ότι οι προεγχειρητικές βαθμολογίες PD-Q μπορούν να προβλέψουν ανεξάρτητα το επίπεδο του χειρουργικού πόνου μετά από 60 ημέρες. Τα ευρήματα νευροαπεικόνισης υποδεικνύουν ότι αυτό το φαινόμενο μπορεί να προκαλείται από έναν συνδυασμό μειωμένων ανασταλτικών διεργασιών που πηγαίνουν προς τα κάτω και μεγαλύτερης διευκόλυνσης των σημάτων πόνου από υψηλότερες περιοχές του εγκεφάλου στο ραχιαίο κέρας. Η νευροβιολογική ένδειξη της κεντρικής ευαισθητοποίησης σε ασθενείς που παρουσιάζουν χαρακτηριστικά νευροπαθητικού πόνου, όπως αποκαλύπτεται από το mPD-Q, προσφέρει περαιτέρω υποστήριξη για την εξερεύνηση κατηγοριοποιημένων κοορτών ασθενών για ενίσχυση της ικανότητας πρόβλεψης χειρουργικών αποτελεσμάτων (Soni et al, 2019).

Απαιτείται πρόσθετη έρευνα για να επικυρωθούν τα αποτελέσματα αυτής της περιορισμένης μελέτης και να εξακριβωθεί η πιο αποτελεσματική προσέγγιση για τον εντοπισμό του πληθυσμού ασθενών με μεγαλύτερη πιθανότητα να έχει πιο περίπλοκους υποκείμενους μηχανισμούς πόνου, όπως η κεντρική ευαισθητοποίηση. Θα είναι κρίσιμο να αποσαφηνιστεί η ορολογία που χρησιμοποιείται σε αυτό το σενάριο, το οποίο περιλαμβάνει ανώμαλη επεξεργασία με πόνους χωρίς δομική βλάβη στο σωματοαισθητικό σύστημα. Αυτή η διευκρίνιση είναι σημαντική για την πρόοδο

της έρευνας και για την επιτυχή εφαρμογή των ευρημάτων σε κλινικό περιβάλλον. Στο μέλλον, αυτή η γνώση θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί για να κατευθύνει την εφαρμογή της φαρμακευτικής θεραπείας και των συμπεριφορικών θεραπειών, με ρητό στόχο τη στόχευση αυτού του μηχανισμού και την ενίσχυση των συνολικών αποτελεσμάτων των θεραπειών που σχετίζονται με την αρθροπλαστική (Sonl et al, 2019).

Επιπρόσθετα, στα ευρήματά των Koufogianni et al (2021), ανακαλύφθηκε μια στατιστικά σημαντική και θετική συσχέτιση μεταξύ της CSI και της κατανομής του πόνου στην οστεοαρθρίτιδα των κάτω άκρων (δηλαδή του ισχίου και του γόνατος) ( $r=0,775$ ,  $p<0,01$ ) κάτι που συνάδει και με τα ευρήματα της παρούσας έρευνας. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την υπόθεση της έρευνάς τους, υποδεικνύοντας ότι ένα σημαντικό ποσοστό της επιφάνειας όπου γίνεται αισθητός ο πόνος συνδέεται με την κεντρική ευαισθητοποίηση σε άτομα με οστεοαρθρίτιδα κάτω άκρων. Σύμφωνα με το διάγραμμα διασποράς κουκκίδων, παρατηρήσαμε μια γραμμική σχέση μεταξύ της κατανομής του πόνου και των ευρημάτων στο CSI για ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί για KE (Neogi, 2013).

Φαίνεται επίσης να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκτασης του πόνου που εξαπλώνεται σε όλο το σώμα (διάχυση) και της πιθανότητας τα άτομα να είναι θετικά για KE, καθώς η βαθμολογία αυξάνεται. Μια σημαντική ανακάλυψη δείχνει ότι τα άτομα που σκοράρουν 40 στο CSI έχουν πόνο κατανεμημένο σε περίπου 10% της επιφάνειας του σώματός τους. Ερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της κατανομής του πόνου άνω του 10% με  $nhip = 4$  και  $nknee = 5$ , και τη βαθμολογία CSI. Φαίνεται να υπάρχει ισχυρή θετική σύνδεση μεταξύ της συνολικής βαθμολογίας CSI και της κατανομής του πόνου, ξεκινώντας από το 10% της επιφάνειας του σώματος. Ο συντελεστής συσχέτισης ( $rs$ ) είναι 0,745, υποδηλώνοντας μέτρια έως εξαιρετική συσχέτιση. Το επίπεδο σημαντικότητας ( $sig$ ) είναι μικρότερο από 0,05 υποδηλώνοντας ότι η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική. Αυτή η σχέση όπου τα άτομα που έχουν κατανομή πόνου που καλύπτει περισσότερο από το 10% της επιφάνειας του σώματος δείχνουν μια άμεση σύνδεση με τη βαθμολογία CSI. Οι Willett et al. (2020) ανακάλυψαν μια σύνδεση μεταξύ μεγαλύτερης εξάπλωσης του πόνου και υψηλής βαθμολογίας στην κλίμακα PainDETECT. Αυτό το εύρημα ευθυγραμμίζεται με προηγούμενη έρευνα για την ΟΑ ισχίου και την ΟΑ του γόνατος και συνδέεται με κλινικά συμπτώματα KE. Ωστόσο, σε

αντίθεση με τους Visser et al. (2014), δεν καθόρισαν ένα συγκεκριμένο όριο για την κατανομή του πόνου.

Οι Visser et al. (2014) προσδιόρισαν ότι τα άτομα που βιώνουν χρόνιο πόνο και προσδιορίζουν μια επώδυνη επιφάνεια σώματος 20% είχαν αυξημένη πιθανότητα ευαισθητοποίησης του πόνου. Αυτή η συσχέτιση φάνηκε με αυξημένες βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο Pain-DETECT, το οποίο οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ως μέτρο ευαισθητοποίησης του πόνου.

Η έρευνα δεν παρέχει σαφείς εξηγήσεις για τους παράγοντες που συμβάλλουν στην επέκταση της επιφάνειας του πόνου. Οι Khan et al. (2004) εξετάζουν το φαινόμενο της εξάπλωσης του πόνου στην άρθρωση του γόνατος σε άτομα με ΟΑ ισχίου. Αποδίδουν αυτή την εξάπλωση του πόνου στην κατανομή των περιφερικών νεύρων και όχι στην κεντρική ευαισθητοποίηση. Οι Sakamoto et al. (2014) ανακάλυψαν ότι οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου δεν είχαν πόνο μόνο στις αναφερόμενες περιοχές, αλλά και στην πρόσθια επιφάνεια του γόνατος, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της κίνησης. Αυτή η ενόχληση στο γόνατο παρέμεινε στο 31,6% των ασθενών ακόμη και μετά από αρθροπλαστική ισχίου. Η παρατήρηση αποδόθηκε σε μια πιθανή ευαισθησία των νευρώνων του νωτιαίου μυελού που προκαλείται από συνεχή επώδυνη διέγερση σε άτομα με οστεοαρθρίτιδα ισχίου.

Έχει σημειωθεί αύξηση στις αναφορές κατανεμημένου πόνου, όπως μετράται με ημερολόγια πόνου (PDs), σε μια συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών με ΟΑ γόνατος. Αυτά τα άτομα βιώνουν σημαντικά επίπεδα πόνου, γενικά και στα δύο γόνατα, αλλά παρουσιάζουν μικρές δομικές αλλαγές στις εικόνες ακτίνων Χ. Οι διευρυμένες περιοχές πόνου σε αυτήν την υποομάδα συνδέθηκαν με πολλές πτυχές, όπως η ανώμαλη κεντρική επεξεργασία των μηχανισμών πόνου, που υποστηρίζει την ιδέα ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση είναι η κύρια αιτία του πόνου (Wood et al, 2007).

Στην ΟΑ, η ποσότητα των επώδυνων αρθρώσεων και οι συγκεκριμένες θέσεις είναι σημαντική για τον προσδιορισμό της έκτασης του αισθητού πόνου του ασθενούς και της συσχέτισής του με την ΚΕ. Αυτό υποδηλώνει ότι η ΚΕ θα μπορούσε να υπάρξει σε αυτά τα άτομα. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει μια αυξανόμενη χρήση των PD για την οπτική απεικόνιση της κατανομής και της θέσης του πόνου σε άτομα με ΟΑ γόνατος ή ισχίου. Κατά τη διάρκεια των σχεδίων πόνου (PDs), ο ασθενής ή ο γιατρός οριοθετεί

την ακριβή θέση του πόνου αναπαριστώντας οπτικά την πληγείσα περιοχή (Thomson et al, 2009).

Σύμφωνα με τα ευρήματά μας και άλλες μελέτες, οι ψηφιακοί ανιχνευτές πόνου (PDs) παρέχουν μια φιλική προς το χρήστη προσέγγιση για ερευνητές και γιατρούς για τη μέτρηση του επιπέδου του πόνου σε όλη την επιφάνεια του σώματος σε ασθενείς με ΟΑ. Παράλληλα με την ανάπτυξη της νέας εφαρμογής ανάλυσης PD (Pain Distribution.app) που έχει σχεδιαστεί ειδικά για τη μελέτη μας, οι κλινικοί γιατροί έχουν τώρα ένα πρόσθετο εργαλείο για τη διεξαγωγή μιας πιο ακριβούς ανάλυσης των PD. Αυτό το εργαλείο τους επιτρέπει επίσης να προσδιορίσουν την παρουσία ή την απουσία CS θέτοντας ένα όριο (%) για την κατανομή του πόνου στην επιφάνεια του σώματος, γνωστό ως δείκτης KE.

Η έρευνά μας αποκάλυψε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της έκτασης του αναφερόμενου πόνου και της έντασης της υποκειμενικής περιγραφής του πόνου όπως μετρήθηκε από το ερωτηματολόγιο CSI. Με βάση τους Nijs et al. (2014) εάν ένας ασθενής έχει πόνο που δεν είναι ανάλογος με τη σοβαρότητα της νόσου του, με αποτέλεσμα ευρεία ενόχληση ή/και βαθμολογία 40 στο ερωτηματολόγιο CSI, είναι πιθανό ο ασθενής να έχει KE. Η έρευνα φαίνεται να είναι η πρώτη που καθιέρωσε και συνδέει ένα όριο κατανομής πόνου στην επιφάνεια του σώματος με το ερωτηματολόγιο CSI. Είναι απαραίτητο να γίνει περισσότερη έρευνα για να επικυρωθεί η υπόθεση ότι διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος μπορεί να έχουν ποικίλα κατώφλια αίσθησης ψυχρού κατανομής πόνου.

## 6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η επιλογή ενός δείγματος ευκολίας σε μια πιλοτική διερεύνηση αναγνωρίζει τον περιορισμένο όγκο του δείγματος, όμως, στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αυτό το μικρό δείγμα θεωρείται επαρκές για τον σκοπό της. Η προσέγγιση της πιλοτικής διερεύνησης επιτρέπει την αρχική εξέταση της συσχέτισης μεταξύ του πόνου, της ΚΕ και της αρθροπλαστικής, προσφέροντας πρώτες ενδείξεις που μπορούν να καθοδηγήσουν μελλοντικές έρευνες.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της έρευνας, η εστίαση δίνεται στις μετρήσεις μετεγχειρητικά και όχι πριν τη χειρουργική επέμβαση λόγω περιορισμένου χρόνου. Ο περιορισμός του χρόνου κατά τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας οδηγεί στην επιλογή της αναδρομικής καταγραφής των συμπτωμάτων για το προηγούμενο τρίμηνο προ-εγχειρητικά. Αυτό επιτρέπει τη συγκέντρωση στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο και την αποτύπωση των αρχικών αντιδράσεων των ασθενών πριν και μετά την επέμβαση.

Παρά τις προκλήσεις που επιφέρει ο περιορισμένος χρόνος, η απόφαση να πραγματοποιηθούν μετρήσεις μόνο μια φορά σε 3 μήνες μετά την επέμβαση συνοδεύεται από την επίγνωση ότι η έρευνα παρέχει μια στιγμιαία εικόνα με απόρροια να μην υπάρχει εικόνα της εξέλιξης του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου. Παρόλα αυτά, αυτή η αντίληψη προσφέρει σημαντικές ενδείξεις που μπορούν να εμπλουτίσουν την κατανόηση της αρχικής φάσης της ανάρρωσης μετά την αρθροπλαστική.

## 7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ΚΕ έχει λάβει μεγάλες διαστάσεις τα τελευταία χρόνια και είναι η κυρίαρχη για τον ΧΠ όσον αφορά τις μυοσκελετικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης και της ΟΑ γόνατος (Kim et al., 2018). Αν και δεν είναι μεγάλο το ποσοστό των ασθενών όπου ενώ έχουν υποβληθεί σε αρθροπλαστική παραμένει ο πόνος τους σε ένα 20-30% (Lluch et al., 2018) των ασθενών ο οποίος εμπίπτει σε ΧΠ, κρίθηκε ενδιαφέρον να εξεταστεί εάν όντως αυτός ο πόνος που παραμένει σχετίζεται με πόνο ΚΕ, καθώς η ΚΕ οδηγεί σε καθυστερημένη καθώς επίσης και σε μη αποτελεσματική θεραπεία σε μια υποομάδα ασθενών που είναι ήδη ταλαιπωρημένοι (Lluch et al., 2018), (Ohashi et al., 2021).

Με τα μέχρι τώρα δεδομένα, δεν υπάρχουν ξεκάθαροι μέθοδοι εντοπισμού της ΚΕ, καθώς όπως έγινε ήδη μνεία, δεν υπάρχει κάποιο «gold standard» για τη διάγνωση της ΚΕ παρά μόνο εργαστηριακές μέθοδοι υπερδιέγερσης νευρώνων του ΚΝΣ όπου κρίνονται χρονοβόροι και κοστοβόροι (Arendt-Nielsen, Skou, et al., 2015). Συνεπώς, στην έρευνα μας συμπεριλάβαμε το ερωτηματολόγιο CSI το οποίο δείχνει μια καλή αξιοπιστία και σε μεταγενέστερο χρόνο είναι πιθανό να βοηθήσει τους κλινικούς να αναπτύξουν ή να προσαρμόσουν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της ΚΕ (Coronado & George, 2018).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν κάποιες μέθοδοι που καταγράφουν την τοποθεσία του πόνου καθώς επίσης και την κατανομή όμως όχι σε ψηφιακή αλλά σε αναλογική μορφή (Visser et al., 2016). Στην έρευνα μας χρησιμοποιήσαμε την εφαρμογή PD όπου χρησιμοποιείται χάρτης σώματος (body map) και οι ασθενείς ερωτώνται που είναι ο πόνος τους και έτσι καταγράφουν την ακριβή τοποθεσία του πόνου σε ψηφιακή μορφή. Είναι αποδεδειγμένο πως η χρήση των PD σε συνδυασμό με το αναμνηστικό του ασθενούς καθώς επίσης και με τη φυσική εξέταση φέρνουν αξιόπιστα αποτελέσματα και βοηθούν στη διάγνωση και στη διαφοροδιάγνωση (Shaballout et al., 2019). Έτσι λοιπόν, από την έρευνά μας, καταγράφηκαν κάποια συγκεκριμένα σημεία πόνου όπου νιώθουν οι περισσότεροι ασθενείς με ΟΑ γόνατος μετά από αρθροπλαστική, καθώς η ακριβής τοποθεσία του πόνου και η επέκταση δίνουν σημαντικές πληροφορίες στους κλινικούς για την αιτιολογία του πόνου.

Ένα ακόμα σημαντικό κλινικό σημείο είναι πως οι ασθενείς όπου ήταν θετικοί στην ΚΕ βάσει του ερωτηματολογίου CSI είχαν και μεγαλύτερο ποσοστό διάχυσης του πόνου με βάση τα αποτελέσματα της εφαρμογής PD (Barbero et al., 2015).

Επί του παρόντος, στη βιβλιογραφία έχει γίνει μόνο μια έρευνα όσον αφορά της συσχέτιση της διάχυσης του πόνου με πόνο ΚΕ η οποία όμως αφορούσε περιοχές μόνο γύρω από την επιφάνεια του γόνατος και όχι όλη την επιφάνεια του σώματος (Lluch Girbes et al., 2016).

## 8. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Δεδομένου ότι η ΚΕ δεν διαθέτει κάποιο εργαλείο αξιολόγησης και μέτρησης που να θεωρείται το «χρυσό πρότυπο», καθώς και καμία συγκεκριμένη μέθοδο θεραπείας σε περίπτωση ύπαρξής της, αναδεικνύεται η ανάγκη για μια μελλοντική έρευνα που θα περιλαμβάνει ένα «gold standard» εργαλείο μέτρησης και διάγνωσης, προκειμένου να καθοριστούν με ακρίβεια οι καταλληλότερες προσεγγίσεις. Ένα τέτοιο εργαλείο θα επιτρέψει την αξιόπιστη καταγραφή και σύγκριση των αποτελεσμάτων, διασφαλίζοντας τη συνέπεια και την ακρίβεια των δεδομένων που θα προκύψουν.

Επιπλέον, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο η έρευνα να περιλαμβάνει μετρήσεις σε διάφορα χρονικά σημεία, όπως στους 3, 6 και 12 μήνες. Η συλλογή δεδομένων σε αυτά τα χρονικά διαστήματα θα επιτρέψει την παρακολούθηση της μακροπρόθεσμης εξέλιξης της κατάστασης και θα αναδείξει τις πιθανές αλλαγές στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Με αυτόν τον τρόπο, οι ερευνητές θα μπορούν να κατανοήσουν καλύτερα την πορεία της νόσου και να προσαρμόσουν τις θεραπευτικές προσεγγίσεις ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών.

Τέλος, μια διεξοδική μελέτη που θα καταγράφει πιθανές διαφοροποιήσεις στην ανταπόκριση στον πόνο της ΚΕ μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών θα ήταν εξαιρετικά πολύτιμη. Παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και η σοβαρότητα της οστεοαρθρίτιδας μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την έκβαση της θεραπείας. Κατανοώντας αυτές τις διαφοροποιήσεις, οι κλινικοί θα έχουν τη δυνατότητα να εξατομικεύσουν τις θεραπευτικές στρατηγικές τους, βελτιώνοντας έτσι τα κλινικά αποτελέσματα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η συλλογή και ανάλυση αυτών των δεδομένων θα μπορούσε να προσφέρει ανεκτίμητες γνώσεις που θα καθοδηγήσουν τις μελλοντικές θεραπευτικές πρακτικές.

## 9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε στην συσχέτιση της σχέσης μεταξύ του εμβαδού της επιφάνειας κατανομής του πόνου σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος μετά από αρθροπλαστική γόνατος και της ΚΕ, ανάλογα με την έκταση του αναφερόμενου πόνου. Η μελέτη αυτή υλοποιήθηκε μέσω της χρήσης της νέας ειδικής εφαρμογής κατανομής του πόνου PD και του ερωτηματολογίου CSI (Kanellopoulos et al., 2021), (Bilika et al., 2020).

Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν τα ακόλουθα αποτελέσματα:

Οι ασθενείς με θετικό σκορ στο ερωτηματολόγιο CSI ( $\geq 40$ ), που αντανακλά την παρουσία ΚΕ, εμφάνισαν μεγαλύτερη επιφάνεια κατανομής του πόνου σύμφωνα με την εφαρμογή PD, σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς όπου είχαν αρνητικό σκορ στο CSI ( $< 40$ ). Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν επίσης περισσότερες περιοχές πόνου, γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερη διάχυση και ένταση του πόνου.

Τα αποτελέσματα της έρευνας επιβεβαίωσαν την αρχική υπόθεση, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με **εκτενέστερη κατανομή πόνου** αναμένεται να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα υποκειμενικής εκτίμησης του πόνου. Ωστόσο, η απουσία στατιστικής σημαντικότητας στη **μεταβολή του πόνου** μετά την χειρουργική επέμβαση, υποδεικνύει ότι, παρά τη συσχέτιση της κατανομής του πόνου με την αυξημένη ευαισθησία, αυτό δεν μεταφράζεται απαραίτητα σε σημαντική κλινική αλλαγή στον πόνο.

Η διάχυση του πόνου είναι ένα σημαντικό κριτήριο και τα υψηλότερα ποσοστά σε ασθενείς με θετική βαθμολογία ΚΕ υποδεικνύουν ότι η ΚΕ σχετίζεται με ευρύτερη εξάπλωση του πόνου. Παρ' όλα αυτά, τα ποσοστά αυτά, αν και αυξημένα, δεν φτάνουν το επίπεδο που θεωρείται κλινικά σημαντικό για την ΚΕ, όπως ορίζεται στη βιβλιογραφία ( $> 20\%$ ) (Lluch et al., 2018). Συνεπώς, ενώ οι ασθενείς με θετική βαθμολογία ΚΕ εμφανίζουν μεγαλύτερη επιφάνεια κατανομής πόνου, η κλινική τους σημασία παραμένει περιορισμένη βάσει των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν.

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Abdouh, M., Storrang, J. M., Riad, M., Paquette, Y., Albert, P. R., Drobetsky, E., & Kouassi, E. (2001). Transcriptional mechanisms for induction of 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNA and protein in activated B and T lymphocytes. *J Biol Chem*, 276(6), 4382-4388. <https://doi.org/10.1074/jbc.M004559200>
- Alkhawajah, H. A., & Alshami, A. M. (2019). The effect of mobilization with movement on pain and function in patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 20(1), 452. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2841-4>
- Allen, K. D., Thoma, L. M., & Golightly, Y. M. (2022). Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 30(2), 184-195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>
- Arendt-Nielsen, L., Egsgaard, L. L., Petersen, K. K., Eskehave, T. N., Graven-Nielsen, T., Hoeck, H. C., & Simonsen, O. (2015). A mechanism-based pain sensitivity index to characterize knee osteoarthritis patients with different disease stages and pain levels. *Eur J Pain*, 19(10), 1406-1417. <https://doi.org/10.1002/ejp.651>
- Arendt-Nielsen, L., & Graven-Nielsen, T. (2011). Translational musculoskeletal pain research. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25(2), 209-226. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.013>
- Arendt-Nielsen, L., Morlion, B., Perrot, S., Dahan, A., Dickenson, A., Kress, H. G., . . . Drewes, A. M. (2018). Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*, 22(2), 216-241. <https://doi.org/10.1002/ejp.1140>
- Arendt-Nielsen, L., Nie, H., Laursen, M. B., Laursen, B. S., Madeleine, P., Simonsen, O. H., & Graven-Nielsen, T. (2010). Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 149(3), 573-581. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.003>
- Arendt-Nielsen, L., Skou, S. T., Nielsen, T. A., & Petersen, K. K. (2015). Altered Central Sensitization and Pain Modulation in the CNS in Chronic Joint Pain. *Curr Osteoporos Rep*, 13(4), 225-234. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0276-x>
- Babatunde, O. O., Jordan, J. L., Van der Windt, D. A., Hill, J. C., Foster, N. E., & Protheroe, J. (2017). Effective treatment options for musculoskeletal pain in

- primary care: A systematic overview of current evidence. *PLoS One*, 12(6), e0178621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178621>
- Barbero, M., Moresi, F., Leoni, D., Gatti, R., Egloff, M., & Falla, D. (2015). Test-retest reliability of pain extent and pain location using a novel method for pain drawing analysis. *Eur J Pain*, 19(8), 1129-1138. <https://doi.org/10.1002/ejp.636>
- Barsky, A. J., & Borus, J. F. (1999). Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med*, 130(11), 910-921. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00016>
- Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. (2012) What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open* 2012;2:e000435.
- Bech, N. H., Siersevelt, I. N., de Rooij, A., Kerkhoffs, G., & Haverkamp, D. (2021). The influence of pain catastrophizing and central sensitization on the reported pain after hip arthroscopy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 29(9), 2837-2842. <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06658-w>
- Bilika, P., Neblett, R., Georgoudis, G., Dimitriadis, Z., Fandridis, E., Strimpakos, N., & Kapreli, E. (2020). Cross-cultural Adaptation and Psychometric Properties of the Greek Version of the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*, 20(2), 188-196. <https://doi.org/10.1111/papr.12843>
- Birch, S., Stilling, M., Mechlenburg, I., & Hansen, T. B. (2019). The association between pain catastrophizing, physical function and pain in a cohort of patients undergoing knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*, 20(1), 421. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2787-6>
- Bjurström, M. F., Blenow, K., Zetterberg, H., Bodelsson, M., Waldén, M., Dietz, N., . . . Mattsson-Carlsson, N. (2022). Central nervous system monoaminergic activity in hip osteoarthritis patients with disabling pain: associations with pain severity and central sensitization. *Pain Rep*, 7(1), e988. <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000988>
- Blaney Davidson, E. N., van Caam, A. P., Vitters, E. L., Bennink, M. B., Thijssen, E., van den Berg, W. B., . . . van der Kraan, P. M. (2015). TGF- $\beta$  is a potent inducer of Nerve Growth Factor in articular cartilage via the ALK5-Smad2/3 pathway. Potential role in OA related pain? *Osteoarthritis Cartilage*, 23(3), 478-486. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.12.005>

- Bothwell, M. (2016). Recent advances in understanding neurotrophin signaling. *Fl000Res*, 5. <https://doi.org/10.12688/fl000research.8434.1>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10(4), 287-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Buvanendran, A., Kroin, J. S., Della Valle, C. J., Moric, M., & Tuman, K. J. (2012). Cerebrospinal fluid neurotransmitter changes during the perioperative period in patients undergoing total knee replacement: a randomized trial. *Anesth Analg*, 114(2), 434-441. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31823dc5fb>
- Callahan, L. F., Cleveland, R. J., Allen, K. D., & Golightly, Y. (2021). Racial/Ethnic, Socioeconomic, and Geographic Disparities in the Epidemiology of Knee and Hip Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 47(1), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2020.09.001>
- Canovas, F., & Dagneaux, L. (2018). Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res*, 104(1s), S41-s46. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.04.017>
- Carroll, K., Dowsey, M., Choong, P., & Peel, T. (2014). Risk factors for superficial wound complications in hip and knee arthroplasty. *Clin Microbiol Infect*, 20(2), 130-135. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12209>
- Caumo, W., Antunes, L. C., Elkfury, J. L., Herbstrith, E. G., Busanello Sipmann, R., Souza, A., . . . Neblett, R. (2017). The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res*, 10, 2109-2122. <https://doi.org/10.2147/jpr.s131479>
- Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. (1986). *Pain Suppl*, 3, S1-226.
- Clauw, D. J., Essex, M. N., Pitman, V., & Jones, K. D. (2019). Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*, 131(3), 185-198. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1574403>
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., . . . Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>

- Coronado, R. A., & George, S. Z. (2018). The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskeletal Sci Pract*, 36, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.04.009>
- Creamer, P., Lethbridge-Cejku, M., & Hochberg, M. C. (1998). Where does it hurt? Pain localization in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 6(5), 318-323. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0130>
- Crofford, L. J. (2015). Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 126, 167-183.
- Cuesta-Vargas, A. I., Roldan-Jimenez, C., Neblett, R., & Gatchel, R. J. (2016). Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *Springerplus*, 5(1), 1837. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3515-4>
- Curry, Z. A., Beling, A., & Borg-Stein, J. (2022). Knee osteoarthritis in midlife women: unique considerations and comprehensive management. *Menopause*, 29(6), 748-755. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001966>
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., . . . Helmick, C. (2018). Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 67(36), 1001-1006. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>
- Denk F, McMahon SB, Tracey I. (2014) Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 2014;17:192–200.
- De Souza, J. B., Grossmann, E., Perissinotti, D. M. N., de Oliveira Junior, J. O., da Fonseca, P. R. B., & Posso, I. P. (2017). Prevalence of Chronic Pain, Treatments, Perception, and Interference on Life Activities: Brazilian Population-Based Survey. *Pain Res Manag*, 2017, 4643830. <https://doi.org/10.1155/2017/4643830>
- Debi, R., Mor, A., Segal, G., Debbi, E. M., Cohen, M. S., Igoznikov, I., . . . Elbaz, A. (2012). Differences in gait pattern parameters between medial and anterior knee pain in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 27(6), 584-587. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2012.02.002>
- 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. *J Am*

- Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, 2(3), e088.  
<https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088>
- Ditre, J. W., Zale, E. L., & LaRowe, L. R. (2019). A Reciprocal Model of Pain and Substance Use: Transdiagnostic Considerations, Clinical Implications, and Future Directions. *Annu Rev Clin Psychol*, 15, 503-528.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095440>
- Dowell, D., Ragan, K. R., Jones, C. M., Baldwin, G. T., & Chou, R. (2022). CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*, 71(3), 1-95.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
- Duca, L. M., Helmick, C. G., Barbour, K. E., Nahin, R. L., Von Korff, M., Murphy, L. B., . . . Mackey, S. (2022). A Review of Potential National Chronic Pain Surveillance Systems in the United States. *J Pain*, 23(9), 1492-1509.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.02.013>
- Edwards, R. R., Dworkin, R. H., Sullivan, M. D., Turk, D. C., & Wasan, A. D. (2016). The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. *J Pain*, 17(9 Suppl), T70-92.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.01.001>
- Eka, A., & Chen, A. F. (2015). Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Ann Transl Med*, 3(16), 233.  
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.26>
- Elliott, A. M., Smith, B. H., Hannaford, P. C., Smith, W. C., & Chambers, W. A. (2002). The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain*, 99(1-2), 299-307. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00138-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00138-0)
- Evans, J. T., Walker, R. W., Evans, J. P., Blom, A. W., Sayers, A., & Whitehouse, M. R. (2019). How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet*, 393(10172), 655-663. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32531-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32531-5)
- Fayaz, A., Croft, P., Langford, R. M., Donaldson, L. J., & Jones, G. T. (2016). Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*, 6(6), e010364. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010364>

- Felson, D. T. (2005). The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 17(5), 624-628. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000172800.49120.97>
- Felson, D. T., Naimark, A., Anderson, J., Kazis, L., Castelli, W., & Meenan, R. F. (1987). The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*, 30(8), 914-918. <https://doi.org/10.1002/art.1780300811>
- Fink, P., & Schröder, A. (2010). One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *J Psychosom Res*, 68(5), 415-426. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.02.004>
- Finnerup, N. B., Scholz, J., Attal, N., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., . . . Treede, R. D. (2013). Neuropathic pain needs systematic classification. *Eur J Pain*, 17(7), 953-956. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00282.x>
- Fisher, R., Ewing, J., Garrett, A., Harrison, E. K., Lwin, K. K., & Wheeler, D. W. (2013). The nature and prevalence of chronic pain in homeless persons: an observational study. *F1000Res*, 2, 164. <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-164.v1>
- Fitzcharles, M. A., Cohen, S. P., Clauw, D. J., Littlejohn, G., Usui, C., & Häuser, W. (2021). Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*, 397(10289), 2098-2110. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00392-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00392-5)
- Fu, K., Robbins, S. R., & McDougall, J. J. (2018). Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology (Oxford)*, 57(suppl\_4), iv43-iv50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex419>
- Garbedian, S., Sternheim, A., & Backstein, D. (2011). Wound healing problems in total knee arthroplasty. *Orthopedics*, 34(9), e516-518. <https://doi.org/10.3928/01477447-20110714-42>
- Ghilardi, J. R., Freeman, K. T., Jimenez-Andrade, J. M., Coughlin, K. A., Kaczmarek, M. J., Castaneda-Corral, G., . . . Mantyh, P. W. (2012). Neuroplasticity of sensory and sympathetic nerve fibers in a mouse model of a painful arthritic joint. *Arthritis Rheum*, 64(7), 2223-2232. <https://doi.org/10.1002/art.34385>
- Giorgino, R., Albano, D., Fusco, S., Peretti, G. M., Mangiavini, L., & Messina, C. (2023). Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal

- Stem Cells: What Else Is New? An Update. *Int J Mol Sci*, 24(7).  
<https://doi.org/10.3390/ijms24076405>
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. (2017). *Lancet*, 390(10100), 1211-1259. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32154-2)
- Gosain, A., & DiPietro, L. A. (2004). Aging and wound healing. *World J Surg*, 28(3), 321-326. <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7397-6>
- Gosain, A., Jones, S. B., Shankar, R., Gamelli, R. L., & DiPietro, L. A. (2006). Norepinephrine modulates the inflammatory and proliferative phases of wound healing. *J Trauma*, 60(4), 736-744. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000196802.91829.cc>
- Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2010). Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*, 6(10), 599-606. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.107>
- Haliloglu, S., Carlioglu, A., Akdeniz, D., Karaaslan, Y., & Kosar, A. (2014). Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*, 34(9), 1275-1280. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-2972-8>
- Hall, M., van der Esch, M., Hinman, R. S., Peat, G., de Zwart, A., Quicke, J. G., . . . Bennell, K. L. (2022). How does hip osteoarthritis differ from knee osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*, 30(1), 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.09.010>
- Hoegh, M. (2023). Pain Science in Practice (Part 4): Central Sensitization I. *J Orthop Sports Phys Ther*, 53(1), 1-4. <https://doi.org/10.2519/jospt.2023.11569>
- Howard, M. A., Sanders, D., Krause, K., O'Muircheartaigh, J., Fotopoulou, A., Zelaya, F., . . . Williams, S. C. (2012). Alterations in resting-state regional cerebral blood flow demonstrate ongoing pain in osteoarthritis: An arterial spin-labeled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*, 64(12), 3936-3946. <https://doi.org/10.1002/art.37685>
- Hunter, D. J., McDougall, J. J., & Keefe, F. J. (2009). The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Med Clin North Am*, 93(1), 83-100, xi. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.08.008>

- Jakobsen, T. L., Jakobsen, M. D., Andersen, L. L., Husted, H., Kehlet, H., & Bandholm, T. (2019). Quadriceps muscle activity during commonly used strength training exercises shortly after total knee arthroplasty: implications for home-based exercise-selection. *J Exp Orthop*, 6(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s40634-019-0193-5>
- Kanellopoulos, A. K., Kanellopoulos, E. K., Dimitriadis, Z., Strimpakos, N. S., Koufogianni, A., Kellari, A. A., & Poulis, I. A. (2021). Novel Software for Pain Drawing Analysis. *Cureus*, 13(12), e20422. <https://doi.org/10.7759/cureus.20422>
- Kawasaki, Y., Zhang, L., Cheng, J. K., & Ji, R. R. (2008). Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci*, 28(20), 5189-5194. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3338-07.2008>
- Khalid, S., Sambamoorthi, U., Umer, A., Lilly, C. L., Gross, D. K., & Innes, K. E. (2022). Increased Odds of Incident Alzheimer's Disease and Related Dementias in Presence of Common Non-Cancer Chronic Pain Conditions in Appalachian Older Adults. *J Aging Health*, 34(2), 158-172. <https://doi.org/10.1177/08982643211036219>
- Khan, A. M., McLoughlin, E., Giannakas, K., Hutchinson, C., & Andrew, J. G. (2004). Hip osteoarthritis: where is the pain? *Ann R Coll Surg Engl*, 86(2), 119-121. <https://doi.org/10.1308/003588404322827518>
- Kiers, H., van Dieën, J., Dekkers, H., Wittink, H., & Vanhees, L. (2013). A systematic review of the relationship between physical activities in sports or daily life and postural sway in upright stance. *Sports Med*, 43(11), 1171-1189. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0082-5>
- Kim, M. S., Kim, J. J., Kang, K. H., Kim, M. J., & In, Y. (2022). Diagnosis of Central Sensitization and Its Effects on Postoperative Outcomes following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051248>
- Kim, M. S., Koh, I. J., Choi, K. Y., Ju, G. I., & In, Y. (2022). Centrally sensitized patients undergoing total knee arthroplasty have higher expectations than do non-centrally sensitized patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 30(4), 1257-1265. <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06561-4>

- Kim, M. S., Koh, I. J., Kim, C. K., Choi, K. Y., Kim, C. Y., & In, Y. (2020). Cross-cultural adaptation and validation of the Korean version of the Central Sensitization Inventory in patients undergoing total knee arthroplasty for knee osteoarthritis. *PLoS One*, 15(12), e0242912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242912>
- Kim, M. S., Koh, I. J., Lee, S. Y., & In, Y. (2018). Central sensitization is a risk factor for wound complications after primary total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 26(11), 3419-3428. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4914-6>
- Kim, S. H., Yoon, K. B., Yoon, D. M., Yoo, J. H., & Ahn, K. R. (2015). Influence of Centrally Mediated Symptoms on Postoperative Pain in Osteoarthritis Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Prospective Observational Evaluation. *Pain Pract*, 15(6), E46-53. <https://doi.org/10.1111/papr.12311>
- Kindler, L. L., Bennett, R. M., & Jones, K. D. (2011). Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs*, 12(1), 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2009.10.003>
- Kishikawa, Y., Kawahara, Y., Ohnishi, Y. N., Sotogaku, N., Koeda, T., Kawahara, H., & Nishi, A. (2022). Dysregulation of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens in immobilization-induced hypersensitivity. *Front Pharmacol*, 13, 988178. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.988178>
- Knezevic, A., Neblett, R., Jeremic-Knezevic, M., Tomasevic-Todorovic, S., Boskovic, K., Colovic, P., & Cuesta-Vargas, A. (2018). Cross-Cultural Adaptation and Psychometric Validation of the Serbian Version of the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*, 18(4), 463-472. <https://doi.org/10.1111/papr.12618>
- Knotkova, H., Hamani, C., Sivanesan, E., Le Beuffe, M. F. E., Moon, J. Y., Cohen, S. P., & Huntoon, M. A. (2021). Neuromodulation for chronic pain. *Lancet*, 397(10289), 2111-2124. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00794-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00794-7)
- Koh, H. S., Choi, Y. H., Park, D., & Jeong, M. G. (2022). Association Between Pain Catastrophizing and Central Sensitization Among Patients With Severe Knee Osteoarthritis Awaiting Primary Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics*, 45(4), 197-202. <https://doi.org/10.3928/01477447-20220401-06>

- Kong, L., Cao, J., Zhang, Y., Ding, W., & Shen, Y. (2017). Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J*, 14(3), 529-536. <https://doi.org/10.1111/iwj.12640>
- Kregel, J., Vuijk, P. J., Descheemaeker, F., Keizer, D., van der Noord, R., Nijs, J., . . . van Wilgen, P. (2016). The Dutch Central Sensitization Inventory (CSI): Factor Analysis, Discriminative Power, and Test-Retest Reliability. *Clin J Pain*, 32(7), 624-630. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000306>
- Kuni, B., Wang, H., Rickert, M., Ewerbeck, V., & Schiltenswolf, M. (2015). Pain threshold correlates with functional scores in osteoarthritis patients. *Acta Orthop*, 86(2), 215-219. <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.973343>
- Khan AM, McLoughlin E, Giannakas K, Hutchinson C, Andrew JG. (2004) Hip osteoarthritis: Where is the pain? *Ann R Coll Surg Engl* 86(2):119–121, 2004.
- Koufogianni A., Kanellopoulos K. A., Vassis K., Poulis I., (2021) Is Distribution of Pain related with Central Sensitization in Patients with Lower Limb Osteoarthritis? *Journal of Musculoskeletal Research* 24(4) DOI:[10.1142/S0218957721500196](https://doi.org/10.1142/S0218957721500196)
- Lee MC, Zambreanu L, Menon DK, Tracey I. (2008) Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans. *J Neurosci* 28:11642–9.
- Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, Kluger M. (2015) Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;114:551–61.
- Lee, Y. C., Lu, B., Bathon, J. M., Haythornthwaite, J. A., Smith, M. T., Page, G. G., & Edwards, R. R. (2011). Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63(3), 320-327. <https://doi.org/10.1002/acr.20373>
- Lee, Y. C., Nassikas, N. J., & Clauw, D. J. (2011). The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 13(2), 211. <https://doi.org/10.1186/ar3306>
- Lenz, G., Gonçalves, D., Luo, Z., Avruch, J., Rodnight, R., & Neary, J. T. (2001). Extracellular ATP stimulates an inhibitory pathway towards growth factor-induced cRaf-1 and MEKK activation in astrocyte cultures. *J Neurochem*, 77(4), 1001-1009. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00299.x>

- Lespasio, M. J., Piuizzi, N. S., Husni, M. E., Muschler, G. F., Guarino, A., & Mont, M. A. (2017). Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*, 21, 16-183. <https://doi.org/10.7812/tpp/16-183>
- Leung, Y. Y., Huebner, J. L., Haaland, B., Wong, S. B. S., & Kraus, V. B. (2017). Synovial fluid pro-inflammatory profile differs according to the characteristics of knee pain. *Osteoarthritis Cartilage*, 25(9), 1420-1427. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.04.001>
- Leão Ferreira, K. A., Bastos, T. R., Andrade, D. C., Silva, A. M., Appolinario, J. C., Teixeira, M. J., & Latorre, M. D. (2016). Prevalence of chronic pain in a metropolitan area of a developing country: a population-based study. *Arq Neuropsiquiatr*, 74(12), 990-998. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20160156>
- Lim, E. C. W., Sterling, M., Stone, A., & Vicenzino, B. (2011). Central hyperexcitability as measured with nociceptive flexor reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain*, 152(8), 1811-1820. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.033>
- Liu-Bryan, R., & Terkeltaub, R. (2015). Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 11(1), 35-44. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.162>
- Lluch, E., Nijs, J., Courtney, C. A., Rebbeck, T., Wylde, V., Baert, I., . . . Skou, S. T. (2018). Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis. *Disabil Rehabil*, 40(23), 2836-2845. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1358770>
- Lluch Girbés, E., Dueñas, L., Barbero, M., Falla, D., Baert, I. A., Meeus, M., . . . Nijs, J. (2016). Expanded Distribution of Pain as a Sign of Central Sensitization in Individuals With Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Phys Ther*, 96(8), 1196-1207. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150492>
- Luan, L., Bousie, J., Pranata, A., Adams, R., & Han, J. (2021). Stationary cycling exercise for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*, 35(4), 522-533. <https://doi.org/10.1177/0269215520971795>
- Lundblad, H., Kreicbergs, A., & Jansson, K. A. (2008). Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br*, 90(2), 166-171. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.90b2.19640>
- MacDowall, A., Robinson, Y., Skeppholm, M., & Olerud, C. (2017). Pain drawings predict outcome of surgical treatment for degenerative disc disease in the

- cervical spine. *Ups J Med Sci*, 122(3), 194-200.  
<https://doi.org/10.1080/03009734.2017.1340372>
- Malinin, A., Oshrine, B., & Serebruany, V. (2004). Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for enhancing wound healing. *Med Hypotheses*, 63(1), 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2003.10.021>
- Manjavachi, M. N., Motta, E. M., Marotta, D. M., Leite, D. F. P., & Calixto, J. B. (2010). Mechanisms involved in IL-6-induced muscular mechanical hyperalgesia in mice. *Pain*, 151(2), 345-355. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.018>
- Mann, D. A., & Oakley, F. (2013). Serotonin paracrine signaling in tissue fibrosis. *Biochim Biophys Acta*, 1832(7), 905-910.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.09.009>
- Marshall, J. K., Thabane, M., Garg, A. X., Clark, W. F., Moayyedi, P., & Collins, S. M. (2010). Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*, 59(5), 605-611.  
<https://doi.org/10.1136/gut.2009.202234>
- Masaracchio, M., Hanney, W. J., Liu, X., Kolber, M., & Kirker, K. (2017). Timing of rehabilitation on length of stay and cost in patients with hip or knee joint arthroplasty: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*, 12(6), e0178295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178295>
- Mathiessen, A., & Conaghan, P. G. (2017). Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*, 19(1), 18.  
<https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>
- Mayer, T. G., Neblett, R., Cohen, H., Howard, K. J., Choi, Y. H., Williams, M. J., . . . Gatchel, R. J. (2012). The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract*, 12(4), 276-285.  
<https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x>
- Meena, A., Hoser, C., Abermann, E., Hepperger, C., Raj, A., & Fink, C. (2023). Total knee arthroplasty improves sports activity and the patient-reported functional outcome at mid-term follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 31(3), 905-913. <https://doi.org/10.1007/s00167-022-07025-z>
- Meints, S. M., & Edwards, R. R. (2018). Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 87(Pt B), 168-182. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.01.017>

- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1(3), 277-299. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(75\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90044-5)
- Mihailescu-Marin, M. M., Mosoiu, D. V., & Dima, L. (2022). Comprehensive Targeted Treatment for Neuropathic and Nociceptive Pain in Palliative Care Patients. *Am J Ther*, 29(5), e512-e519. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001536>
- Mkorombindo, T., Glassman, S. D., Gum, J. L., Brown, M. E., Daniels, C. L., & Carreon, L. Y. (2022). Quantitative Romberg using a force plate: an objective measure for cervical myelopathy. *Spine J*, 22(4), 535-541. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.10.001>
- Morales, M. E., & Yong, R. J. (2021). Racial and Ethnic Disparities in the Treatment of Chronic Pain. *Pain Med*, 22(1), 75-90. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa427>
- Moseley, G. L., & Butler, D. S. (2015). Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *J Pain*, 16(9), 807-813. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.005>
- Moss, A. S., Murphy, L. B., Helmick, C. G., Schwartz, T. A., Barbour, K. E., Renner, J. B., . . . Jordan, J. M. (2016). Annual incidence rates of hip symptoms and three hip OA outcomes from a U.S. population-based cohort study: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage*, 24(9), 1518-1527. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.012>
- Mueller, X. M., Tinguely, F., Tevaearai, H. T., Revelly, J. P., Chioléro, R., & von Segesser, L. K. (2000). Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest*, 118(2), 391-396. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.391>
- Murray, C. J., Atkinson, C., Bhalla, K., Birbeck, G., Burstein, R., Chou, D., . . . Wulf, S. (2013). The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *Jama*, 310(6), 591-608. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.13805>
- Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. (2012) The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract* 2012;12:276–85.
- Neogi T. (2013) The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 21(9):1145–1153, 2013
- Nijs J, Torres R, Wilgen CP, Lluch E, Struyf F, Roussel N et al. (2014) Applying modern pain neuroscience in clinical practice: Criteria for the classification of central sensitization Pain. *Pain Physician* 17(5):447–457, 2014.

- Neblett, R., Cohen, H., Choi, Y., Hartzell, M. M., Williams, M., Mayer, T. G., & Gatchel, R. J. (2013). The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain*, *14*(5), 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012>
- Neblett, R., Hartzell, M. M., Williams, M., Bevers, K. R., Mayer, T. G., & Gatchel, R. J. (2017). Use of the Central Sensitization Inventory (CSI) as a treatment outcome measure for patients with chronic spinal pain disorder in a functional restoration program. *Spine J*, *17*(12), 1819-1829. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2017.06.008>
- Nijs, J., Apeldoorn, A., Hallegraeff, H., Clark, J., Smeets, R., Malfliet, A., . . . Ickmans, K. (2015). Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*, *18*(3), E333-346.
- Nijs, J., Paul van Wilgen, C., Van Oosterwijck, J., van Ittersum, M., & Meeus, M. (2011). How to explain central sensitization to patients with 'unexplained' chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Man Ther*, *16*(5), 413-418. <https://doi.org/10.1016/j.math.2011.04.005>
- Nijs, J., Torres-Cueco, R., van Wilgen, C. P., Girbes, E. L., Struyf, F., Roussel, N., . . . Meeus, M. (2014). Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*, *17*(5), 447-457.
- Nijs, J., & Van Houdenhove, B. (2019). From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*, *14*(1), 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.math.2008.03.001>
- Ohashi, Y., Fukushima, K., Uchida, K., Koyama, T., Tsuchiya, M., Saito, H., . . . Takaso, M. (2021). Adverse Effects of Higher Preoperative Pain at Rest, a Central Sensitization-Related Symptom, on Outcomes After Total Hip Arthroplasty in Patients with Osteoarthritis. *J Pain Res*, *14*, 3345-3352. <https://doi.org/10.2147/jpr.s322314>
- Ohashi, Y., Uchida, K., Fukushima, K., Inoue, G., & Takaso, M. (2023). Mechanisms of Peripheral and Central Sensitization in Osteoarthritis Pain. *Cureus*, *15*(2), e35331. <https://doi.org/10.7759/cureus.35331>

- Ohashi, Y., Uchida, K., Fukushima, K., Satoh, M., Koyama, T., Tsuchiya, M., . . . Takaso, M. (2022). Correlation between CD163 expression and resting pain in patients with hip osteoarthritis: Possible contribution of CD163+ monocytes/macrophages to pain pathogenesis. *J Orthop Res*, 40(6), 1365-1374. <https://doi.org/10.1002/jor.25157>
- Ohnmeiss, D. D. (2000). Repeatability of pain drawings in a low back pain population. *Spine (Phila Pa 1976)*, 25(8), 980-988. <https://doi.org/10.1097/00007632-200004150-00014>
- Ohnmeiss, D. D., Vanharanta, H., & Ekholm, J. (1999). Relationship of pain drawings to invasive tests assessing intervertebral disc pathology. *Eur Spine J*, 8(2), 126-131. <https://doi.org/10.1007/s005860050141>
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *J Clin Invest*, 120(11), 3779-3787. <https://doi.org/10.1172/jci43766>
- Pande, K. C., Tripathi, S., & Kanoi, R. (2005). Limited clinical utility of pain drawing in assessing patients with low back pain. *J Spinal Disord Tech*, 18(2), 160-162. <https://doi.org/10.1097/01.bsd.0000146762.44281.6d>
- Panni, A. S., Vasso, M., Cerciello, S., & Salgarello, M. (2011). Wound complications in total knee arthroplasty. Which flap is to be used? With or without retention of prosthesis? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 19(7), 1060-1068. <https://doi.org/10.1007/s00167-010-1328-5>
- Papas, P. V., Congiusta, D., & Cushner, F. D. (2019). Cementless versus Cemented Fixation in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*, 32(7), 596-599. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678687>
- Park, K. A., Fehrenbacher, J. C., Thompson, E. L., Duarte, D. B., Hingtgen, C. M., & Vasko, M. R. (2010). Signaling pathways that mediate nerve growth factor-induced increase in expression and release of calcitonin gene-related peptide from sensory neurons. *Neuroscience*, 171(3), 910-923. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.027>
- Parks, E. L., Geha, P. Y., Baliki, M. N., Katz, J., Schnitzer, T. J., & Apkarian, A. V. (2011). Brain activity for chronic knee osteoarthritis: dissociating evoked pain from spontaneous pain. *Eur J Pain*, 15(8), 843.e841-814. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.12.007>
- Primorac, D., Molnar, V., Rod, E., Jeleč, Ž., Čukelj, F., Matišić, V., . . . Borić, I. (2020). Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-

- Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*, 11(8).  
<https://doi.org/10.3390/genes11080854>
- Puolakka, P. A., Rorarius, M. G., Roviola, M., Puolakka, T. J., Nordhausen, K., & Lindgren, L. (2010). Persistent pain following knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol*, 27(5), 455-460. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328335b31c>
- Ravindran, M. K., Zheng, Y., Timbol, C., Merck, S. J., & Baraniuk, J. N. (2011). Migraine headaches in chronic fatigue syndrome (CFS): comparison of two prospective cross-sectional studies. *BMC Neurol*, 11, 30. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-30>
- Riddle, D. L., & Stratford, P. W. (2014). Knee pain during daily tasks, knee osteoarthritis severity, and widespread pain. *Phys Ther*, 94(4), 490-498. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130331>
- Rief, W., Hessel, A., & Braehler, E. (2011). Somatization symptoms and hypochondriacal features in the general population. *Psychosom Med*, 63(4), 595-602. <https://doi.org/10.1097/00006842-200107000-00012>
- Samoborec, S., Ruseckaite, R., Ayton, D., & Evans, S. (2018). Biopsychosocial factors associated with non-recovery after a minor transport-related injury: A systematic review. *PLoS One*, 13(6), e0198352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198352>
- Sasaki, E., Kasai, T., Araki, R., Sasaki, T., Wakai, Y., Akaishi, K., . . . Ishibashi, Y. (2022). Central Sensitization and Postoperative Improvement of Quality of Life in Total Knee and Total Hip Arthroplasty: A Prospective Observational Study. *Prog Rehabil Med*, 7, 20220009. <https://doi.org/10.2490/prm.20220009>
- Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., . . . Treede, R. D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*, 160(1), 53-59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- Schott, G. D. (2010). The cartography of pain: the evolving contribution of pain maps. *Eur J Pain*, 14(8), 784-791. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.12.005>
- Schuelert, N., & McDougall, J. J. (2009). Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration-dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat. *Neurosci Lett*, 465(2), 184-188. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.08.063>

- Schur, E. A., Afari, N., Furberg, H., Olarte, M., Goldberg, J., Sullivan, P. F., & Buchwald, D. (2017). Feeling bad in more ways than one: comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J Gen Intern Med*, 22(6), 818-821. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0140-5>
- Shaballout, N., Neubert, T. A., Boudreau, S., & Beissner, F. (2019). From Paper to Digital Applications of the Pain Drawing: Systematic Review of Methodological Milestones. *JMIR Mhealth Uhealth*, 7(9), e14569. <https://doi.org/10.2196/14569>
- Sharma, S., Jha, J., Pathak, A., & Neblett, R. (2020). Translation, cross-cultural adaptation, and measurement properties of the Nepali version of the central sensitization inventory (CSI). *BMC Neurol*, 20(1), 286. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01867-1>
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A., & Doody, C. (2011). The Discriminative validity of "nociceptive," "peripheral neuropathic," and "central sensitization" as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain*, 27(8), 655-663. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318215f16a>
- Smith, E., Hoy, D. G., Cross, M., Vos, T., Naghavi, M., Buchbinder, R., . . . March, L. (2014). The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 73(8), 1462-1469. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204680>
- Soga, F., Katoh, N., Inoue, T., & Kishimoto, S. (2017). Serotonin activates human monocytes and prevents apoptosis. *J Invest Dermatol*, 127(8), 1947-1955. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700824>
- Southerst, D., Stupar, M., Côté, P., Mior, S., & Stern, P. (2013). The reliability of measuring pain distribution and location using body pain diagrams in patients with acute whiplash-associated disorders. *J Manipulative Physiol Ther*, 36(7), 395-402. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2013.05.023>
- Sperber, A. D., & Dekel, R. (2010). Irritable Bowel Syndrome and Co-morbid Gastrointestinal and Extra-gastrointestinal Functional Syndromes. *J Neurogastroenterol Motil*, 16(2), 113-119. <https://doi.org/10.5056/jnm.2010.16.2.113>
- St Sauver, J. L., Warner, D. O., Yawn, B. P., Jacobson, D. J., McGree, M. E., Pankratz, J. J., . . . Rocca, W. A. (2013). Why patients visit their doctors: assessing the

- most prevalent conditions in a defined American population. *Mayo Clin Proc*, 88(1), 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.08.020>
- Steglitz, J., Buscemi, J., & Ferguson, M. J. (2012). The future of pain research, education, and treatment: a summary of the IOM report "Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research". *Transl Behav Med*, 2(1), 6-8. <https://doi.org/10.1007/s13142-012-0110-2>
- Suokas, A. K., Walsh, D. A., McWilliams, D. F., Condon, L., Moreton, B., Wylde, V., . . . Zhang, W. (2012). Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 20(10), 1075-1085. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.009>
- Szponder, T., Latalski, M., Danielewicz, A., Krać, K., Kozera, A., Drzewiecka, B., . . . Wessely-Szponder, J. (2022). Osteoarthritis: Pathogenesis, Animal Models, and New Regenerative Therapies. *J Clin Med*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/jcm12010005>
- Sá, K. N., Baptista, A. F., Matos, M. A., & Lessa, Í. (2018). Chronic pain and gender in Salvador population, Brazil. *Pain*, 139(3), 498-506. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.008>
- Sakamoto J, Morimoto Y, Ishii S, Nakano J, Manabe Y, Okita M et al. (2014) Investigation and macroscopic anatomical study of referred pain in patients with hip disease. *J Phys Ther Sci* 26(2):203–208, 2014
- Soni A, Wanigasekera V, Mezue M, Cooper C, Javaid MK, Price AJ, Tracey I. (2019) Central Sensitization in Knee Osteoarthritis: Relating Presurgical Brainstem Neuroimaging and PainDETECT-Based Patient Stratification to Arthroplasty Outcome. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Apr;71(4):550-560. doi: 10.1002/art.40749. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30295432; PMCID: PMC6430421.
- Tracey I. (2016) A vulnerability to chronic pain and its interrelationship with resistance to analgesia. *Brain* 2016;139:1869–72
- Thompson LR, Boudreau R, Hannon MJ, Newman AB, Chu CR, Jansen M et al. (2009) The knee pain map: Reliability of a method to identify knee pain location and pattern. *Arthritis Rheum* 61(6):725–731, 2009

- Takano, S., Uchida, K., Inoue, G., Miyagi, M., Aikawa, J., Iwase, D., . . . Takaso, M. (2017). Nerve growth factor regulation and production by macrophages in osteoarthritic synovium. *Clin Exp Immunol*, 190(2), 235-243. <https://doi.org/10.1111/cei.13007>
- Thompson, L. R., Boudreau, R., Hannon, M. J., Newman, A. B., Chu, C. R., Jansen, M., . . . Kwok, C. K. (2019). The knee pain map: reliability of a method to identify knee pain location and pattern. *Arthritis Rheum*, 61(6), 725-731. <https://doi.org/10.1002/art.24543>
- Torres, J. L., da Silva, S. L. A., Ferreira, F. R., Mendes, L. P. S., & Machado, L. A. (2019). Chronic pain is associated with increased health care use among community-dwelling older adults in Brazil: the Pain in the Elderly (PAINEL) Study. *Fam Pract*, 36(5), 594-599. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmy123>
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., . . . 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). *Pain*, 160(1), 19-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Tucker, K. J., Fels, M., Walker, S. R., & Hodges, P. W. (2014). Comparison of location, depth, quality, and intensity of experimentally induced pain in 6 low back muscles. *Clin J Pain*, 30(9), 800-808. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000026>
- Tyagi, V., & Farooq, M. (2017). Unicompartamental Knee Arthroplasty: Indications, Outcomes, and Complications. *Conn Med*, 81(2), 87-90.
- van Hecke, O., Torrance, N., & Smith, B. H. (2013). Chronic pain epidemiology - where do lifestyle factors fit in? *Br J Pain*, 7(4), 209-217. <https://doi.org/10.1177/2049463713493264>
- Visser, E. J., Ramachenderan, J., Davies, S. J., & Parsons, R. (2016). Chronic Widespread Pain Drawn on a Body Diagram is a Screening Tool for Increased Pain Sensitization, Psycho-Social Load, and Utilization of Pain Management Strategies. *Pain Pract*, 16(1), 31-37. <https://doi.org/10.1111/papr.12263>
- Volcheck, M. M., Graham, S. M., Fleming, K. C., Mohabbat, A. B., & Luedtke, C. A. (2023). Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management. *Cleve Clin J Med*, 90(4), 245-254. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22019>

- Visser EJ, Ramachenderan J, Davies SJ, Parsons R. (2014) Chronic widespread pain drawn on a body diagram is a screening tool for increased pain sensitization, psychosocial load, and utilization of pain management strategies. *Pain Pract* 16(1):31–37, 2014
- Wood LRJ, Peat G, Thomas E, Duncan R. (2007) Knee osteoarthritis in community-dwelling older adults: Are there characteristic patterns of pain location? *Osteoarthr Cartil* 15(6):615–623, 2007
- Willett MJ, Siebertz M, Petzke F, Erlenwein J, Rushton A, Soldini E et al. (2020) The extent of pain is associated with signs of central sensitization in patients with hip osteoarthritis. *Pain Pract* 20(3):277–288, 2020, doi: 10.1111/papr.12851
- Wluka, A. E., Yan, M. K., Lim, K. Y., Hussain, S. M., & Cicuttini, F. M. (2020). Does preoperative neuropathic-like pain and central sensitisation affect the post-operative outcome of knee joint replacement for osteoarthritis? A systematic review and meta analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 28(11), 1403-1411. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.07.010>
- Wood, L. R., Peat, G., Thomas, E., & Duncan, R. (2007). Knee osteoarthritis in community-dwelling older adults: are there characteristic patterns of pain location? *Osteoarthritis Cartilage*, 15(6), 615-623. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.12.001>
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2-s15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Woolf, C. J., & King, A. E. (1989). Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. *J Neurophysiol*, 62(4), 907-916. <https://doi.org/10.1152/jn.1989.62.4.907>
- Yang, Z., Lin, J., Li, H., He, Z., Wang, K., Lei, L., & Xing, D. (2022). Bibliometric and visualization analysis of macrophages associated with osteoarthritis from 1991 to 2021. *Front Immunol*, 13, 1013498. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1013498>
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*, 36(6), 339-356. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009>
- Yunus, M. B. (2015). Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev*, 11(2), 70-85. <https://doi.org/10.2174/157339711102150702112236>

- Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al. (2005) Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005;25:7754–62.
- Zhu, Y., Zhang, F., Chen, W., Liu, S., Zhang, Q., & Zhang, Y. (2015). Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*, 89(2), 82-89.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.10.008>

# Παράρτημα Α



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
3<sup>ο</sup> χλμ ΠΕΟ Λαμίας-Αθηνών, Λαμία 35132  
Τηλ.: 2231060176-177, email: g-physio@uth.gr

Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας

### Έντυπο Ενημέρωσης Υποψήφιου Εθελοντή

**Τίτλος της ερευνητικής εργασίας:**

**«Συσχέτιση του εμβαδού της κατανομής του πόνου με πόνο κεντρικής ευαισθητοποίησης μετά από αρθροπλαστική σε έδαφος οστεοαρθρίτιδας γόνατος»**

**Παράγραφος πρόσκλησης του ατόμου στην έρευνα:**

Σας καλούμε να λάβετε μέρος στην έρευνα που διεξάγει το Ίδρυμά μας. Πριν αποφασίσετε αν θέλετε να λάβετε μέρος είναι σημαντικό να διαβάσετε τις παρακάτω πληροφορίες για να καταλάβετε γιατί πραγματοποιούμε την μελέτη/έρευνα και τι προσπαθούμε να βρούμε. Δεν είναι ανάγκη να μας απαντήσετε αμέσως, αν επιθυμείτε μπορείτε να συζητήσετε και με άλλους και κατόπιν απαντήστε μας αν θέλετε να συμμετάσχετε ή όχι. Αν οτιδήποτε δεν είναι ξεκάθαρο μπορείτε να ρωτήσετε για να σας δώσουμε περισσότερες πληροφορίες.

**Ποιος είναι ο σκοπός της μελέτης/έρευνας:**

Η οστεοαρθρίτιδα (OA) είναι μια εκφυλιστική και χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από κλινικά συμπτώματα και παραμόρφωση των αρθρικών ιστών. Καταστρέφει κυρίως τον χόνδρο της άρθρωσης, προκαλώντας πόνο, οίδημα και ακαμψία γύρω από την άρθρωση. Η ολική αρθροπλαστική γόνατος (TKA) είναι από τους πιο επιτυχημένους τύπους χειρουργικής επέμβασης για τη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος. Η TKA είναι μια επέμβαση που αυξάνεται συνεχώς με πολύ ταχείς ρυθμούς και φαίνεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο στο μέλλον λόγω των αλλαγών στα δημογραφικά στοιχεία και στον σύγχρονο τρόπο ζωής. Ωστόσο, σχεδόν το 20% των ασθενών αναφέρει απροσδόκητο πόνο μετά την επέμβαση. Πρόσφατα, ορισμένες μελέτες

1 από 7

έχουν προτείνει ότι ο πόνος μετά από ΤΚΑ σχετίζεται με κεντρική ευαισθητοποίηση (CS) (Koh et al., 2022).

Ο σκοπός της συγκεκριμένης έρευνας είναι να εξεταστεί εάν το εμβαδόν της επιφάνειας της κατανομής του πόνου σχετίζεται με κεντρική ευαισθητοποίηση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος μετά από οστεοαρθρίτιδα.

#### **Γιατί επιλέχθηκε;**

Έχετε επιλεγεί να συμμετάσχετε στη συγκεκριμένη έρευνα καθώς διαθέτετε κάποια χαρακτηριστικά που σας καθιστούν ικανό να λάβετε μέρος όπως η ηλικία σας, η διαγνωσμένη αρθρίτιδα η οποία υπάρχει για τουλάχιστον 3 μήνες και η πραγματοποίηση επέμβασης αρθροπλαστικής γόνατος.

#### **Είναι υποχρεωτικό να λάβω μέρος;**

Είναι δική σας απόφαση αν θα λάβετε μέρος ή όχι. Αν αποφασίσετε τελικά να λάβετε μέρος θα σας δοθεί ένα έντυπο που ονομάζεται *Συναίνεση μετά από Πληροφόρηση* για να το υπογράψετε. Έχετε πάντα το δικαίωμα να αποσυρθείτε από την μελέτη/έρευνα ακόμα και μετά την υπογραφή σας χωρίς να υποχρεούστε να δώσετε καμία εξήγηση. Η απόφασή σας να μην συμμετέχετε δεν θα επηρεάσει την παροχή υπηρεσιών από το Νοσοκομείο/Ίδρυμά μας.

**Τι θα γίνει από τη στιγμή που θα αποφασίσω να λάβω μέρος στην μελέτη/έρευνα;**

Εάν αποφασίσετε να συμμετάσχετε στην έρευνα, θα καθορίσουμε ένα ραντεβού έτσι ώστε να γίνουν οι απαραίτητες διαδικασίες. Η διάρκεια θα είναι περίπου 30 λεπτά.

Θα σας ζητηθεί να συμπληρώσετε ένα ερωτηματολόγιο με ερωτήσεις που σχετίζονται με τα συμπτώματα κεντρικής ευαισθητοποίησης.

Έπειτα, με τη βοήθεια ενός τάμπλετ θα ζητηθεί από εσάς να σχεδιάσετε σε ένα ανθρωπάριο, τις περιοχές του σώματός σας που νιώθετε πόνο.

**Τι περιορισμοί υπάρχουν;**

Δεν υπάρχουν περιορισμοί για τη συγκεκριμένη έρευνα. Αυτό που θα σας ζητηθεί είναι απλώς να μη λάβετε κάποια φαρμακευτική αναλγητική αγωγή-παισιόπινο πριν τη διεξαγωγή της μέτρησης.

Υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις;

Δεν υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας αξιολόγησης θα μπορούσατε να λάβετε φαρμακευτική αγωγή (παισιόπινο) εφόσον το επιθυμείτε.

**Υπάρχουν παρενέργειες;**

Δεν θα υπάρξει κάποια παρενέργεια όσον αφορά τη διαδικασία αξιολόγησης για τη συγκεκριμένη έρευνα.

**Πιθανοί κίνδυνοι ή μειονεκτήματα:**

Από τη συγκεκριμένη έρευνα δεν θα υπάρξει κάποιος κίνδυνος ή μειονέκτημα που μπορεί να σας επηρεάσει.

**Ποιο είναι το όφελος του εθελοντή-ασθενή;**

Η συγκεκριμένη έρευνα θα επιβεβαιώσει εάν τα συμπτώματα του πόνου σας σχετίζονται με ΚΕ. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης θα σας βοηθήσουν να αντιμετωπίσετε αποτελεσματικότερα την πάθησή σας βελτιώνοντας την ποιότητα της ζωής σας. Ευχόμαστε να έχει ευεργετική

συνέπεια η έρευνα σε εσάς αν και δεν μπορούμε να σας το εγγυηθούμε. Οι πληροφορίες που θα συλλέξουμε θα χρησιμοποιηθούν για μελλοντικούς ασθενείς.

**Νέες πληροφορίες έρχονται στο φως από την έρευνα:**

Μερικές φορές κατά τη διάρκεια της μελέτης/έρευνας καινούργιες πληροφορίες έρχονται στο φως που μπορεί να αλλάξουν τα δεδομένα αυτής. Αν αυτό συμβεί, ο ερευνητής θα σας ενημερώσει και θα ξανασυζητήσει την συμμετοχή σας στην μελέτη/έρευνα σε περίπτωση που τα νέα δεδομένα σας αλλάξουν την γνώμη σχετικά με την συμμετοχή σας. Αν αποφασίσετε να αποσυρθείτε, ο ερευνητής θα φροντίσει ώστε η θεραπεία σας να συνεχιστεί. Αν συνεχίσετε να συμμετέχετε ένα νέο Έντυπο Ενημέρωσης Υποψήφιου Εθελοντή που περιλαμβάνει τα νέα δεδομένα θα σας δοθεί για να το υπογράψετε. Υπάρχει περίπτωση ο ερευνητής σε συνεννόηση με το γιατρό σας να θεωρήσουν ότι βάση των νέων δεδομένων δεν είναι προς το συμφέρον σας να συνεχίσετε να συμμετέχετε. Και σε αυτή την περίπτωση θα σας δοθούν πλήρεις πληροφορίες.

**Τι γίνεται όταν τελειώσει η έρευνα;**

Όταν τελειώσει η έρευνα θα αναλυθούν τα αποτελέσματα για τον εντοπισμό της ύπαρξης ή όχι της κεντρικής ευαισθητοποίησης με βάση τα δεδομένα που μας παρείχατε.

**Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα δεν είναι τα αναμενόμενα ή που κάτι θα πάει λάθος:**

Εάν τα αποτελέσματα δεν είναι τα αναμενόμενα, αυτό δεν θα έχει κάποιο αντίκτυπο σε εσάς και δε θα σας επηρεάσει με οποιονδήποτε τρόπο. Θα φροντίσουμε η διεξαγωγή της έρευνας να γίνει με σωστά βήματα για την αποφυγή οποιουδήποτε λάθους. Δεν προβλέπεται κάποια ειδική αποζημίωση.

**Θα γίνει γνωστή η συμμετοχή μου στην έρευνα ή θα παραμείνει απόρρητη;**

Αν συναινέσετε και λάβετε μέρος στην έρευνα, ο ιατρικός σας φάκελος θα γίνει γνωστός στην ομάδα η οποία πραγματοποιεί την έρευνα ώστε αυτοί να αξιολογήσουν και να αναλύσουν τα

αποτελέσματα. Επίσης τα στοιχεία σας μπορεί να γίνουν γνωστά στην Επιτροπή Ελέγχου της Έρευνας. Τα στοιχεία σας δεν θα αποκαλυφθούν αλλού. Όπου είναι δυνατό τα αποτελέσματα θα ελέγχονται με τα προσωπικά σας στοιχεία (όνομα, επώνυμο, διεύθυνση κλπ) καλυμμένα.

Ο προσωπικός σας φυσιοθεραπευτής και γιατρός θα είναι ενήμεροι για την έρευνα και για την συμμετοχή σας.

#### **Τι θα γίνει με τα αποτελέσματα της μελέτης/έρευνας;**

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας θα χρησιμοποιηθούν για την μεταπτυχιακή διατριβή του ερευνητή και θα είναι διαθέσιμα στη βιβλιοθήκη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ως κομμάτι διατριβής. Επιπλέον, θα γίνει προσπάθεια δημοσίευσης σε επιστημονικά περιοδικά ή και συνέδρια που απευθύνονται σε επιστήμονες υγείας (φυσικοθεραπευτές, ιατρούς κλπ). Σε κάθε περίπτωση θα υπάρξει πλήρης ανωνυμία των συμμετεχόντων.

#### **Περισσότερες πληροφορίες;**

Για οποιαδήποτε διευκρίνιση και περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθυνθείτε μαζί μας μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: [tpalagkas@uth.gr](mailto:tpalagkas@uth.gr).

Αντίγραφο του παρόντος (Έντυπο Ενημέρωσης Υποψηφίου Εθελοντή) θα σας αποσταλεί στη διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου που έχετε δηλώσει ή σε έντυπη μορφή.

Σας Ευχαριστούμε για τη συμμετοχή σας στην έρευνα!

### Πολιτική Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων - GDPR

Το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας αποδίδει μεγάλη σημασία στην σύννομη και ασφαλή επεξεργασία των προσωπικών σας δεδομένων, η οποία διενεργείται με σεβασμό προς τις βασικές αρχές προστασίας προσωπικών δεδομένων, σύμφωνα με τον Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Προσωπικών Δεδομένων (ΕΕ) 2016/679 και τον Ν. 4624/2019, ήτοι της νομιμότητας, αντικειμενικότητας και διαφάνειας της επεξεργασίας, του περιορισμού του σκοπού της επεξεργασίας, της ελαχιστοποίησης των δεδομένων, της ακρίβειας αυτών, του περιορισμού της περιόδου αποθήκευσης, της ακεραιότητας και εμπιστευτικότητας και, τέλος, της λογοδοσίας.

#### Υπεύθυνος επεξεργασίας:

Το Πανεπιστήμιο είναι Υπεύθυνος Επεξεργασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα που υπόκεινται σε επεξεργασία κατά τη συμμετοχή σας στην έρευνα και παραμένει στη διάθεσή σας για οποιαδήποτε διευκρίνιση. Η διεύθυνση του Πανεπιστημίου είναι Αργοναυτών & Φιλελλήνων, Βόλος, Τ.Κ. 382 21, τηλ. επικ: 30 2421074000, ενώ μπορείτε να επικοινωνείτε και με τον Υπεύθυνο Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων του Πανεπιστημίου στην ηλεκτρονική διεύθυνση: [dpo@uth.gr](mailto:dpo@uth.gr)

#### Τι είδους προσωπικά δεδομένα επεξεργαζόμαστε και για ποιους σκοπούς:

προβαίνουμε στην συλλογή και επεξεργασία δεδομένων που είναι απολύτως απαραίτητα για τους σκοπούς της έρευνας.

#### Νομική βάση της επεξεργασίας:

Ως προς τα προσωπικά δεδομένα που επεξεργάζεται το Πανεπιστήμιο στα πλαίσια του σκοπού της έρευνας, η νομική βάση της επεξεργασίας τους είναι πως η επεξεργασία είναι απαραίτητη για την εκπλήρωση καθήκοντος που εκτελείται προς το δημόσιο συμφέρον ή την άσκηση δημόσιας εξουσίας που έχει ανατεθεί στο Πανεπιστήμιο. Ως προς τα δεδομένα ειδικών κατηγοριών η νομική βάση της επεξεργασίας των εν λόγω δεδομένων είναι πως η επεξεργασία τους είναι απαραίτητη για την εκπλήρωση του σκοπού της επιστημονικής έρευνας ή για στατιστικούς σκοπούς αλλά και του σκοπού της αρχειοθέτησης προς το δημόσιο συμφέρον που επιδιώκει το Πανεπιστήμιο.

#### Η Ασφάλεια των δεδομένων σας:

Δεσμευόμαστε ότι έχουμε λάβει κατάλληλα οργανωτικά και τεχνικά μέτρα για την ασφάλεια και την προστασία των δεδομένων σας από κάθε μορφής τυχαία ή αθέμιτη επεξεργασία. Σημειώνεται ότι το ειδικά εξουσιοδοτημένο προσωπικό μας, το οποίο επεξεργάζεται τα προσωπικά σας δεδομένα, έχει λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση, καθοδήγηση και ενημέρωση.

#### Ποιοι έχουν πρόσβαση στα προσωπικά σας δεδομένα:

Πρόσβαση στα προσωπικά σας δεδομένα έχει το απολύτως απαραίτητο ερευνητικό προσωπικό του Πανεπιστημίου, το οποίο έχει δεσμευτεί με τήρηση της εχεμύθειας, της εμπιστευτικότητας και του απορρήτου. Πρόσβαση στα προσωπικά σας δεδομένα έχουν και τα συνεργαζόμενα με το Πανεπιστήμιο φυσικά ή νομικά πρόσωπα, τα οποία επεξεργάζονται τα δεδομένα σας ως Εκτελούντες την Επεξεργασία υπό τις ρητές εντολές του Πανεπιστημίου και υπό την εγγύηση λήψης όλων των κατάλληλων τεχνικών και οργανωτικών μέτρων για την προστασία των δεδομένων σας.

#### Η περίοδος αποθήκευσης των προσωπικών σας δεδομένων:

Τα προσωπικά σας δεδομένα διατηρούνται μόνο για το εύλογο χρονικό διάστημα που απαιτείται από τη φύση της επεξεργασίας των δεδομένων και μόνο για όσο απαιτείται προς επίτευξη του σκοπού αυτής, εκτός αν υφίσταται αντίθετη έννομη υποχρέωση προς περαιτέρω τήρησή τους.

Ως υποκείμενο των δεδομένων έχετε τα ακόλουθα δικαιώματα:

- Δικαίωμα πρόσβασης στα προσωπικά σας δεδομένα
- Δικαίωμα διόρθωσης ανακριβών δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα
- Δικαίωμα διαγραφής/ δικαίωμα στη λήθη
- Δικαίωμα φορητότητας των Δεδομένων σας
- Δικαίωμα περιορισμού της επεξεργασίας
- Δικαίωμα εναντίωσης στην επεξεργασία των δεδομένων σας

Πώς μπορείτε να ασκήσετε τα δικαιώματά σας:

Για να ελέγξετε ότι η έρευνά σας συμμορφώνεται με τις αρχές της Ηθικής, επισκεφθείτε τους ακόλουθους ιστότοπους αναφορικά στα παγκόσμια διεθνή πρότυπα:

[Declaration of Helsinki of the World Medical Association \(2013\)](#) and the Council for International Organizations of Medical Sciences' (CIOMS) [International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects](#) published in collaboration with the World Health Organization (2106). CIOMS and International Council for Laboratory Animal Science (2012) [International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals](#).

Εάν επιθυμείτε να λάβετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την επεξεργασία των προσωπικών σας δεδομένων ή να ασκήσετε οποιοδήποτε εκ των ανωτέρω δικαιωμάτων, μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον Υπεύθυνο Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων του Πανεπιστημίου στην ηλεκτρονική διεύθυνση: [dpo@uth.gr](mailto:dpo@uth.gr) Στην περίπτωση που: α) θεωρείτε πως δεν ικανοποιήθηκε επαρκώς και νομίμως κάποιο αίτημά σας ή β) θεωρείτε πως το δικαίωμα στην προστασία των προσωπικών σας δεδομένων προσβάλλεται από κάποια επεξεργασία που πραγματοποιούμε, έχετε δικαίωμα να υποβάλλετε καταγγελία στην Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα (ταχυδρομική δ/νση Κηφισίας 1-3, Τ.Κ. 115 23, Αθήνα, τηλ. 210 6475600, <https://www.dpa.gr/>, δ/νση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου [contact@dpa.gr](mailto:contact@dpa.gr) ).

# Παράρτημα Β



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Τμήμα Φυσικοθεραπείας  
Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας

### ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ

Ονοματεπώνυμο εθελοντή (ασθενή): \_\_\_\_\_

Ημερομηνία γέννησης: \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

Ονοματεπώνυμο Πατέρα / Μητέρας<sup>1</sup>: \_\_\_\_\_

Ιδιαιτερότητες εθελοντή – άλλες πληροφορίες: \_\_\_\_\_

Τίτλος Ερευνητικής Εργασίας: «Συσχέτιση του εμβαδού της κατανομής του πόνου με πόνο κεντρικής ευαισθητοποίησης μετά από αρθροπλαστική σε έδαφος οστεοαρθρίτιδας γόνατος»

Προϊστάμενος ερευνητής - εισηγητής: Ιωάννης Πουλής, Αναπληρωτής καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Φοιτητής - ερευνητής: Τηλέμαχος Παλάγκας, Φυσικοθεραπευτής, Μεταπτυχιακός φοιτητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

1. Επιβεβαιώνω ότι διάβασα και κατανόησα το “Έντυπο Ενημέρωσης Εθελοντή” στο οποίο αναφέρονται όλες οι λεπτομέρειες της μελέτης σήμερα την \_\_\_\_/\_\_\_\_/202\_\_ και ότι είχα την δυνατότητα να κάνω ερωτήσεις. ●
2. Καταλαβαίνω ότι η συμμετοχή μου είναι εθελοντική και ότι είμαι ελεύθερος(-η) να αποσυρθώ από την έρευνα οποιαδήποτε στιγμή, ακόμη και μετά από την υπογραφή της παρούσας δήλωσης, χωρίς να δώσω εξηγήσεις για το λόγο της απόσυρσής μου και χωρίς αυτό να επηρεάζει το επίπεδο των υπηρεσιών από τον πάροχο υγείας. ●
3. Δίνω την άδεια για πρόσβαση στον ιατρικό φάκελο. ●

<sup>1</sup> Στην περίπτωση που ο συμμετέχων είναι ανήλικο παιδί ή δεσποζόμενο ζώο συντροφιάς, σημειώνεται το ονοματεπώνυμο του γονέα (κηδεμόνα), ή του ιδιοκτήτη του ζώου αντίστοιχα.



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Τμήμα Φυσικοθεραπείας  
Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας

4. Συμφωνώ να συμμετάσχω εθελοντικά στην παρούσα ερευνητική εργασία. ☒

Παρακάτω παραθέτω, χωρίς περαιτέρω εξηγήσεις, πρακτικές οι οποίες δεν θα επιθυμούσα να ακολουθηθούν σε περίπτωση ανάγκης:

---

Δηλώνω υπεύθυνα ότι ασκώ την επιμέλεια του ανήλικου τέκνου μου και έχω τη συναίνεση κάθε τυχόν συνασκούντος την επιμέλεια αυτή και επιθυμώ τον παραπάνω προγραμματισμό συνεδριών φυσικοθεραπείας του τέκνου μου ☒ (αναφέρεται στην περίπτωση που ο συμμετέχων είναι ανήλικος).

Ονοματεπώνυμο & Υπογραφή (του γονέα αν πρόκειται για ανήλικο)

Ημερομηνία:

\_\_\_/\_\_\_/202\_\_

*Η ερευνητική εργασία είναι εγκεκριμένη από την Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας του Τμήματος Φυσικοθεραπείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (αριθμ. πρωτ. XXX, XX/XX.X.202X<sup>2</sup>).*

*Το παρόν περιέχει εμπιστευτικές πληροφορίες και φυλάσσεται στο αρχείο των ερευνητών.*

<sup>2</sup> Ο αριθμός πρωτοκόλλου σημειώνεται μετά την έγκριση από την Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας.



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Τμήμα Φυσικοθεραπείας  
Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας

**Δήλωση και υποχρεώσεις του υπεύθυνου ερευνητή - μεταπτυχιακού φοιτητή:**

Έχω εξηγήσει τη διαδικασία της έρευνας στον συμμετέχοντα (ασθενή). Έχω πληροφορήσει τον συμμετέχοντα για τα πλεονεκτήματα από την έρευνα έχοντας καταστήσει σαφές αν είναι πλεονεκτήματα προς την ανθρωπότητα ή προς το ίδιο τον συμμετέχοντα. Έχω καταστήσει σαφές ποιοι μπορεί να είναι οι κίνδυνοι συμμετέχοντας σε αυτή την έρευνα. Έχω καταστήσει σαφές τι περιλαμβάνει η μελέτη, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα εναλλακτικών λύσεων που μπορεί να έχει ο συμμετέχων, και έχω απαντήσει σε απορίες του.

Σε περίπτωση που ο συμμετέχων θέλει περαιτέρω πληροφορίες πριν ή και μετά τη διεξαγωγή της έρευνας μπορεί να επικοινωνήσει με τον υπεύθυνο ερευνητή στο τηλέφωνο: 6983868104

Εξήγησα στον συμμετέχοντα όσο καλύτερα μπορούσα τις λεπτομέρειες και τις συνέπειες του πειράματος με τρόπο απλό ώστε να μπορεί να κατανοήσει τα λεγόμενά μου.

Υπογραφή ερευνητή – φοιτητή:

Ημερομηνία: \_\_\_\_/\_\_\_\_/202\_\_

*Ονοματεπώνυμο – Ιδιότητα*

Τηλέμαχος Παλάγκας - Φυσικοθεραπευτής



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Τμήμα Φυσικοθεραπείας  
Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας

---

Το παρόν δόθηκε στον συμμετέχοντα; ☒ Ναι ☐ Όχι

# Παράρτημα Γ

## ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Όνομα ασθενή \_\_\_\_\_ Υποκοριστικό \_\_\_\_\_ Ηλικία \_\_\_\_\_

Όνομα ιατρού και η ειδικότητά του \_\_\_\_\_

Πιο πρόσφατη ιατρική εξέταση \_\_\_\_\_ Αιτία \_\_\_\_\_

Ποια είναι η εκτιμήσή σας για την υγεία σας; ☐ Τέλεια ☐ Καλή ☐ Λιγότερο καλή ☐ Κακή

### Έχετε η είχατε ποτέ

ΝΑΙ ΟΧΙ

ΝΑΙ ΟΧΙ

- |                                                                                               |                          |                          |                                                                                                                         |                          |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Εισαγωγή στο νοσοκομείο για αρρώστια ή τραυματισμό; _____                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27. Αρθρίτιδα _____                                                                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Αλλεργική αντίδραση σε _____                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 28. Αυτοάνοσα νοσήματα _____                                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Ασπιρίνη, (βουπροφαίνη, κωδεΐνη, ακεταμινοφαίνη)                     |                          |                          | (ρευματοειδή αρθρίτιδα, λύκος, σκληροδερμία)                                                                            |                          |                          |
| <input type="checkbox"/> Πενικιλίνη                                                           |                          |                          | 29. Γλαύκωμα _____                                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Ερυθρομυκίνη                                                         |                          |                          | 30. Φακοί επαφής _____                                                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Τετρακυκλίνη                                                         |                          |                          | 31. Τραυματισμοί στο κεφάλι ή στο λαιμό _____                                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Σουλφώνιο                                                            |                          |                          | 32. Επιληψία, σπασμούς (επιληπτικές κρίσεις) _____                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Τοπικό αναισθητικό                                                   |                          |                          | 33. Νευρολογικές διαταραχές _____                                                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Φθόριο                                                               |                          |                          | 34. Μικροβιακές μολύνσεις και στοματικά έλκη _____                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Μέταλλα ( νικέλιο, χρυσό, ασήμι, _____ )                             |                          |                          | 35. Εξάνκωμα ή πρήξιμο στο στόμα _____                                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Latex                                                                |                          |                          | 36. Κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, αλλεργική ρινίτιδα _____                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Άλλο _____                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 37. Κονδυλώματα/HPV _____                                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Καρδιακά προβλήματα ή μπαλονάκια τους τελευταίους 6 μήνες _____                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 38. Ηπατίτιδα ( τύπος ... ) _____                                                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Ιστορικά μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας _____                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 39. HIV / AIDS _____                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Τεχνητή καρδιακή βαλβίδα, θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας _____                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 40. Όγκος, παθολογική ανόστωση _____                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Βηματοδότης ή εμφυτεύσιμο απινιδωτή _____                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 41. Ραδιοθεραπεία _____                                                                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Ορθοπαιδικό εμφύτευμα (αντικατάσταση άρθρωσης) _____                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 42. Χημειοθεραπεία, ανοσοκατασταλτική αγωγή _____                                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Ρευματικό πυρετό ή οστρακά; _____                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 43. Συνισθηματικές διαταραχές _____                                                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Ψηλή ή χαμηλή πίεση _____                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 44. Ψυχιατρική θεραπεία _____                                                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Εμφύσημα ή άλλη ασθένεια _____                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 45. Αντικαταθλυπτική αγωγή _____                                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Ανοσμία ή άλλη ασθένεια αίματος; _____                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 46. Οντονευματώδη/ χρήση ουσιών _____                                                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Παρατεταμένη αιμοραγία μετά από τραυματισμό ή κόψιμο (INR >3.5) _____                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Είστε:</b>                                                                                                           |                          |                          |
| 13. Εμφύσημα, δυσκολία αναπνοής, οσφυαλγία; _____                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 47. Αυτή τη στιγμή λαμβάνετε θεραπεία για κάποια άλλη νόσο; _____                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Φυματίωση, υδαρά, ανεμοβλογιά _____                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 48. Γνωρίζετε αν έγινε κάποια αλλαγή στην υγεία σας τις τελευταίες 24 ώρες; (Πυρετός, ρίγη, κρυολόγημα, διάρροια) _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Άσθμα _____                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 49. Management: Λαμβάνετε κάποια φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση του βάρους σας; _____                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Προβλήματα στην αναπνοή ή προβλήματα στον ύπνο (γαστρίτιδα, ροχαλιτό, άπνοια ύπνου) _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 50. Παίρνετε συμπληρώματα διατροφής; _____                                                                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Νεφρικά προβλήματα _____                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 51. Αισθάνεστε συχνά κουρασμένος ή ταλαιπωρημένος; _____                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Προβλήματα στο ύπαι (ουκιά) _____                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 52. Έχετε συχνά πονοκέφαλο ή ημικρανία; _____                                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Χολή _____                                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 53. Είστε καπνιστής, καπνίζετε στο παρελθόν ή χρησιμοποιείτε τσιγάρα χωρίς καπνό; _____                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Θυροειδής, ασθένειες παραθυροειδών, έλλειψη ασβεστίου _____                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 54. Θεωρείτε ευαίσθητο ή ευαίστατο άτομο; _____                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Έλλειψη ορμονών _____                                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 55. Είστε συχνά στεναχωρημένος ή δυστυχισμένος _____                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Αυξημένη χοληστερόλη ή φορμακευτική αγωγή με στατίνες _____                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 56. Λαμβάνετε αντιαιμοληπτικά; _____                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Διαβήτης (HbA1c = _____ ) _____                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 57. Εγκυμοσύνη _____                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Έλκος ή πεπτικά προβλήματα _____                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 58. Δυσλειτουργία του προστάτη _____                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Πέπτικές διαταραχές (γαστρική παλινδρόμηση) _____                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                                                                                                                         |                          |                          |
| 26. Οστεοπόρωση/οστεοπενία (παίρνετε διφωσφονικά) _____                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                                                                                                                         |                          |                          |

Περιγράψτε οποιαδήποτε ιατρική θεραπεία, επείγουσα χειρουργική, γενετική/αναπτυξιακή καθυστέρηση ή οποιαδήποτε άλλη θεραπεία που θα μπορούσε να επηρεάσει την οδοντιατρική σας θεραπεία. (Botox, Ενέσεις κολλαγόνου)

Λίστα όλων των φαρμάκων, συμπληρώματα διατροφής και βιταμινών που πήρατε τα τελευταία 2 χρόνια.

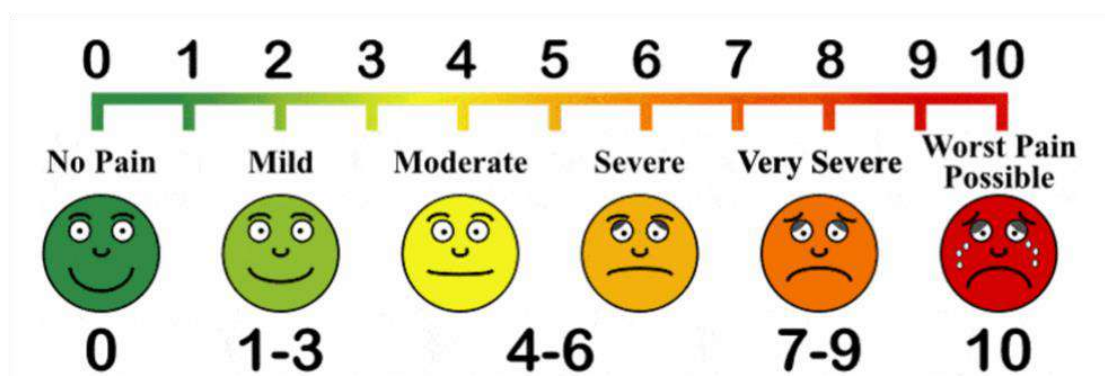
| Φάρμακο | Αιτία | Φάρμακο | Αιτία |
|---------|-------|---------|-------|
| _____   | _____ | _____   | _____ |
| _____   | _____ | _____   | _____ |
| _____   | _____ | _____   | _____ |

**ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΝΑ ΜΑΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΤΕ ΣΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΓΙΑ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΑΛΛΑΓΗ ΣΤΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΑΣ Η ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΕΡΝΑΙΤΕ.**

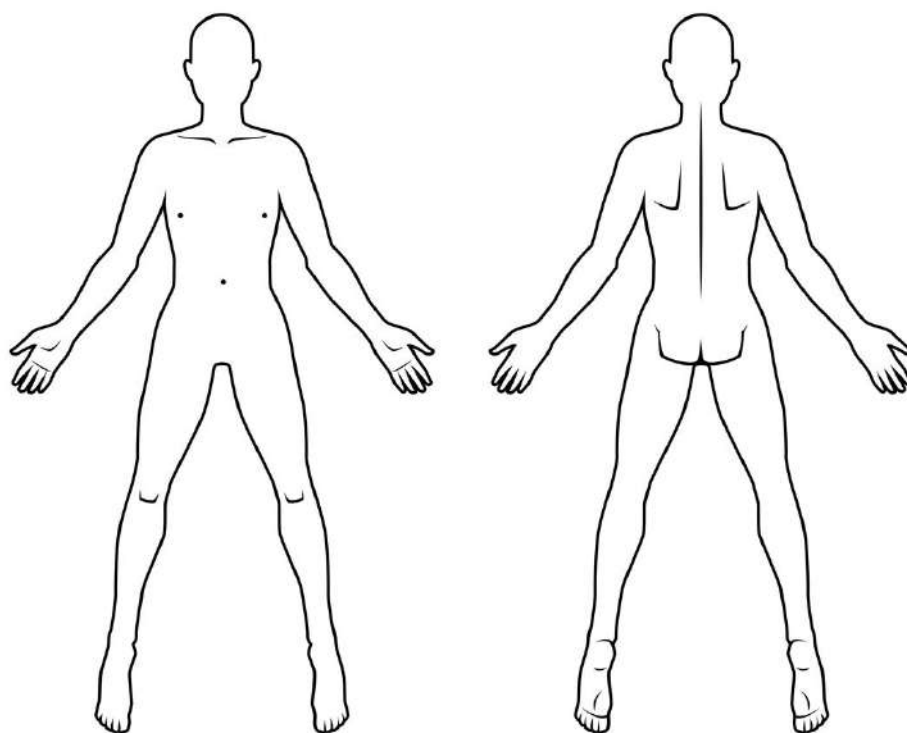
Υπογραφή ασθενή \_\_\_\_\_ Ημερομηνία \_\_\_\_\_

Υπογραφή ιατρού \_\_\_\_\_ Ημερομηνία \_\_\_\_\_

## Παράρτημα Δ



# Παράρτημα Ε



# Παράρτημα ΣΤ

Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς στην παρούσα έρευνα:

### Ερωτηματολόγιο Κεντρικής Ευαισθητοποίησης: Μέρος Α

Όνομα: \_\_\_\_\_ Ημερομηνία: \_\_\_\_\_

Παρακαλώ κυκλώστε την καλύτερη απάντηση δεξιά σε κάθε πρόταση

|    |                                                               |      |        |               |       |       |
|----|---------------------------------------------------------------|------|--------|---------------|-------|-------|
| 1  | Νιώθω κουρασμένος/η και ταλαιπωρημένος/η όταν ξυπνάω.         | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 2  | Οι μυς μου πονάνε και είναι δύσκαμπτοι.                       | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 3  | Έχω κρίσεις άγχους.                                           | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 4  | Τρίζω ή σφίγγω τα δόντια μου.                                 | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 5  | Έχω προβλήματα διάγνωσης και/ή δυσκολιότητα.                  | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 6  | Χρειάζομαι βοήθεια στις καθημερινές μου δραστηριότητες.       | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 7  | Είμαι ευαίσθητος/η σε έντονα φώτα.                            | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 8  | Κουράζομαι πολύ εύκολα όταν κάνω σωματική δραστηριότητα.      | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 9  | Νιώθω πόνο σε όλο μου το σώμα.                                | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 10 | Έχω πονοκεφάλους.                                             | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 11 | Νιώθω δυσφορία στην κόστη μου ή/και κάψιμο κατά την ούρηση.   | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 12 | Δεν κοιμάμαι καλά.                                            | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 13 | Δυσκολεύομαι να συγκεντρωθώ.                                  | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 14 | Έχω δερματικά προβλήματα όπως ξηρότητα, φαγούρα ή εξανθήματα. | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 15 | Το άγχος χειροτερεύει τα σωματικά μου συμπτώματα.             | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 16 | Αισθάνομαι λυπημένος ή μελγχολικός.                           | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |

CSI- Greek

Translated into Greek by: Kapreli E; Bilika P; Georgoudis G; Neblett R  
Technological Education Institute of Sterea Ellada, Greece

Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς στην παρούσα έρευνα:

|                |                                                                                      |      |        |               |       |       |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|---------------|-------|-------|
| 17             | Έχω λίγη ενέργεια.                                                                   | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 18             | Νιώθω πιασμένους τους μύες του αυχένα και του ώμου μου.                              | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 19             | Έχω πόνο στο σαγόνι μου.                                                             | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 20             | Ορισμένες μυρωδιές, όπως αρώματα, με κάνουν να αισθάνομαι ζαλάδα και ναυτία.         | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 21             | Έχω συχνουρία.                                                                       | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 22             | Τα πόδια μου δεν τα νιώθω άνετα και είναι ανήσυχα όταν προσπαθώ να κοιμηθώ το βράδυ. | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 23             | Έχω δυσκολία στο να θυμάμαι πράγματα.                                                | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 24             | Έχω υποστεί τραύμα ως παιδί.                                                         | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| 25             | Έχω πόνο στην περιοχή της λεκάνης μου.                                               | Ποτέ | Σπάνια | Μερικές φορές | Συχνά | Πάντα |
| <b>Σύνολο=</b> |                                                                                      |      |        |               |       |       |

CSI- Greek

Translated into Greek by: Kapreli E; Bilika P; Georgoudis G; Neblett R  
Technological Education Institute of Sterea Ellada, Greece

Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς στην παρούσα έρευνα:

### Ερωτηματολόγιο Κεντρικής Ευαισθητοποίησης: Μέρος Β

Σας έχει διαγνωστεί από ιατρό μια οποιαδήποτε από τις παρακάτω διαταραχές;

Παρακαλώ επιλέξτε το κουτί στα δεξιά για κάθε διάγνωση και γράψτε το έτος που έγινε η διάγνωση.

|    |                                                                      | OXI | NAI | Έτος<br>διάγνωσης |
|----|----------------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------------|
| 1  | Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών                                             |     |     |                   |
| 2  | Σύνδρομο χρόνιας κόπωσης                                             |     |     |                   |
| 3  | Ινομυαλγία                                                           |     |     |                   |
| 4  | Σύνδρομο κροταφογναθικής<br>άρθρωσης                                 |     |     |                   |
| 5  | Ημικρανία ή κεφαλαλγία<br>τάσης                                      |     |     |                   |
| 6  | Σύνδρομο ευερέθιστου<br>εντέρου                                      |     |     |                   |
| 7  | Διάφορες Ευαισθησίες σε<br>Χημικές ουσίες                            |     |     |                   |
| 8  | Τραυματισμός στον αυχένα<br>(συμπεριλαμβανομένου δίκην<br>μαστιγίου) |     |     |                   |
| 9  | Αγχος ή κρίσεις πανικού                                              |     |     |                   |
| 10 | Κατάθλιψη                                                            |     |     |                   |

CSI- Greek

Translated into Greek by: Kapreli E; Bilika P; Georgoudis G; Neblett R  
Technological Education Institute of Sterea Ellada, Greece

# Παράρτημα Ζ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
3<sup>ο</sup> χλμ ΠΕΟ Λαμίας-Αθηνών, Λαμία 35132  
Τηλ.: 2231060176-177, email: g-physio@uth.gr

Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας

Λαμία: 14-12-2023  
Αριθμ. Πρωτ.: 1453

**Αίτηση Εξέτασης της πρότασης για διεξαγωγή Έρευνας με τίτλο:**

Συσχέτιση του εμβαδού της επιφάνειας κατανομής του πόνου με πόνο κεντρικής ευαισθητοποίησης μετά από αρθροπλαστική γόνατος σε έδαφος οστεοαρθρίτιδας.

**Επιστημονικός υπεύθυνος/η – επιβλέπων/πουσα:** Τρίγκας Παναγιώτης

**Ιδιότητα:** Λέκτορας

**Τμήμα:** Φυσικοθεραπείας

**Ίδρυμα:** Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Κύριος/α ερευνητής/τρια - φοιτητής/τρια:** Παλάγκας Τηλέμαχος

**Πρόγραμμα Σπουδών:** ΠΜΣ Προηγμένη Φυσικοθεραπεία

**Ίδρυμα:** Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τμήμα:** Φυσικοθεραπείας

**Η προτεινόμενη έρευνα αποτελεί:** (βάλτε το γράμμα X δίπλα από το είδος της έρευνας)

Ερευνητικό πρόγραμμα ☐ Διπλωματική εργασία ☐ Μεταπτυχιακή έρευνα ☒ Διδακτορική Έρευνα ☐

Ανεξάρτητη έρευνα ☐

**Τηλ. επικοινωνίας:**

**E-mail επικοινωνίας:**

Η Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας του Τμήματος Φυσικοθεραπείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας μετά την συνεδρίασή της, στις 14-12-2023 **εγκρίνει** τη διεξαγωγή της προτεινόμενης έρευνας.

Ο Πρόεδρος της  
Εσωτερικής Επιτροπής Δεοντολογίας  
του Τμήματος Φυσικοθεραπείας

Ζάχαρης Δημητριάδης  
Επίκουρος Καθηγητής

# Παράρτημα Η



Εθνική Οδός Θεσσαλονίκης Άγιος Παύλος  
63080, Χαλκιδική  
2399076700

**Προς:** Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Θέμα:** Αίτημα του εργαζόμενου Παλάγκα Τηλέμαχου για διενέργεια ερευνητικού πρωτοκόλλου, που θα διεξαχθεί στο χώρο των θεραπειών στο κέντρο αποκατάστασης Ευεξία, στα πλαίσια της μεταπτυχιακής του διατριβής στο Τμήμα Φυσικοθεραπείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Αφού λάβαμε το ερευνητικό του πρωτόκολλο αποφασίζουμε την έγκριση του αιτήματός του για τη διεξαγωγή των μετρήσεων του στο χώρο του κέντρου μας.

Το Δ.Σ

# Παράρτημα Θ



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στην «Προηγμένη Φυσικοθεραπεία»**  
"Master of Science in Advanced Physiotherapy"

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ**

Δ/ση: 3ο χλμ. ΠΕΟ Λαμίας-Αθήνας  
351 00, Λαμία

Τηλ : 22310 60179 -158  
e-mail: [mscphysio@uth.gr](mailto:mscphysio@uth.gr)

Λαμία, 17-06-2024  
Αριθμ. Πρωτ: 12341/24/ΤΦΣΚΘ

**Θέμα: " Σχετικά με την παράταση του χρόνου παράδοσης της διπλωματικής σας εργασίας"**  
(σχετ. η αριθμ. πρωτ. 11265/24/ΤΦΣΚΘ/04-06-24 αίτησή σας)

Αγαπητέ κε Παλάγκα,

Σας γνωρίζουμε ότι, βάσει της αριθμ. 4/10.06.2024 συνεδρίασης της Συντονιστικής Επιτροπής του Π.Μ.Σ., και της αριθμ. 145/12.06.2024 συνεδρίασης της Συνέλευσης του Τμήματος Φυσικοθεραπείας αποφασίστηκε η έγκριση της με αριθμ. πρωτ. 11265/24/ΤΦΣΚΘ-04/06/24 αίτησής σας για παράταση του χρόνου παράδοσης της διπλωματικής εργασίας σας. Η κατάθεση της ολοκληρωμένης διπλωματικής/ερευνητικής εργασίας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έως 31.08.2024 με την καταβολή του χρηματικού ποσού των 300,00 ευρώ, σύμφωνα με τον εσωτερικό κανονισμό του ΠΜΣ. Στην περίπτωση που δεν ολοκληρωθεί η παράδοση της διπλωματικής εργασίας σας έως 31.08.2024 τότε θα εφαρμοστεί ο Κανονισμός.

Η κατάθεση του ποσού των 300,00 ευρώ θα πραγματοποιηθεί στην Alpha Bank, (αριθμός λογαριασμού IBAN: GR8601403100310002002020927, Δικαιούχος: Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Ειδικός Λογαριασμός Έρευνας). Ως αιτιολογία κατάθεσης θα πρέπει να αναγράφεται το ονοματεπώνυμο σας και ο κωδικός «6589».

Παρακαλώ για τις άμεσες ενέργειες σας.

Η Διευθύντρια του Π.Μ.Σ.

Ελένη Καπρέλη  
Καθηγήτρια