



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Γνωστική Έκπτωση στον Χρόνιο Πόνο»

Αλεξάντερ-Τηλέμαχος-Κώστας Γκούμπινγκερ

Ψυχολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2025



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF MEDICINE
POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION



Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

«Cognitive Impairment in Chronic Pain»

Alexander-Tilemachos-Kostas Gumbinger

Psychologist

Submitted for partial completion of

requirements in order to obtain the

Master of Science Degree on

«COGNITIVE NEUROREHABILITATION»

Larissa, September 2025

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή:

ΑΛΕΞΑΝΤΕΡ-ΤΗΛΕΜΑΧΟΣ-ΚΩΣΤΑΣ ΓΚΟΥΜΠΙΝΓΚΕΡ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπουσα:

Σταμάτη Πολυξένη, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- 1. Σταμάτη Πολυξένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπουσα),*
- 2. Ευθύμιος Δαρδιώτης, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3. Βασίλειος Σιώκας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

Αναπληρωματικό μέλος:

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “Cognitive Impairment in Chronic Pain”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους με υποστήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών και της ερευνητικής μου προσπάθειας.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Σταμάτη Πολυξενή, για την πολύτιμη καθοδήγηση, τη διαρκή υποστήριξη, και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας. Η συμβολή της ήταν καθοριστική στην επιστημονική και προσωπική μου εξέλιξη.

Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής για τον χρόνο και την προσοχή που αφιέρωσαν στην αξιολόγηση της εργασίας μου, καθώς και για τα εποικοδομητικά τους σχόλια.

Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες προς τον Διευθυντή του Προγράμματος και Επιστημονικά Υπεύθυνο του Κέντρου Ημέρας για την Άνοια στη Λάρισα, Καθηγητή Ευθύμιο Δαρδιώτη για την πολύτιμη ευκαιρία που μου προσέφερε να εφαρμόσω στην πράξη τη θεωρητική γνώση που απέκτησα κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Όπως επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συμφοιτητές και φίλους μου για την υποστήριξή τους, τις συζητήσεις, και τη συνεργασία καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Οι στιγμές που μοιραστήκαμε αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης και δύναμης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην οικογένειά μου, για την αμέριστη συμπαράσταση, την υπομονή και την αδιάκοπη στήριξή τους, τόσο ηθικά όσο και πρακτικά, σε κάθε βήμα αυτής της πορείας.

Η παρούσα εργασία είναι αφιερωμένη σε όλους εσάς που σταθήκατε δίπλα μου.

Αλεξάντερ Τηλέμαχος Κώστας Γκούμπινγκερ

Πίνακας περιεχομένων

<i>Κατάλογος Πινάκων.....</i>	<i>4</i>
<i>Πίνακας Συντομογραφιών.....</i>	<i>5</i>
<i>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</i>	<i>7</i>
<i>ABSTRACT.....</i>	<i>8</i>
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....</i>	<i>9</i>
<i>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</i>	<i>9</i>
<i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....</i>	<i>10</i>
<i>2. ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ.....</i>	<i>10</i>
<i>2.1. Επιπολασμός & Επίπτωση.....</i>	<i>10</i>
<i>2.2. Αιτιολογικοί Παράγοντες Πρόκλησης Χρόνιου Πόνου.....</i>	<i>11</i>
<i>2.3. Κλινικές Μορφές Χρόνιου Πόνου.....</i>	<i>12</i>
<i>2.3.1. Χρόνιος πρωτοπαθής πόνος.....</i>	<i>12</i>
<i>2.3.2. Χρόνιος Πόνος σχετιζόμενος με Καρκίνο.....</i>	<i>13</i>
<i>2.3.3. Χρόνιος μετεγχειρητικός ή μετατραυματικός πόνος.....</i>	<i>14</i>
<i>2.3.4. Χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος.....</i>	<i>14</i>
<i>2.3.5. Χρόνιος δευτεροπαθής σπλαχνικός πόνος.....</i>	<i>15</i>
<i>2.3.6. Χρόνιος δευτεροπαθής κεφαλαλγία ή στοματοπροσωπικός πόνος.....</i>	<i>15</i>
<i>2.3.7. Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος.....</i>	<i>17</i>
<i>2.3.8. Γενετικοί Παράγοντες του Χρόνιου Πόνου.....</i>	<i>17</i>
<i>2.3.9. Η Διαχείριση του Πόνου Μέσα στην Ιστορία.....</i>	<i>17</i>

3.2 Γνωστικά πεδία που επηρεάζονται από τον Χρόνιο Πόνο.....	19
3.2.1 Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών	19
3.2.2. Μνήμη και μάθηση	19
3.2.3. Προσοχή.....	20
3.2.4. Εκτελεστικές Λειτουργίες	20
3.3. Συναισθηματικοί Παράγοντες και Γνωστικά Ελλείμματα	21
3.4. Νευροβιολογικές Βάσεις	22
3.4.1. Εγκεφαλικές περιοχές.....	22
3.4.2. Νευροφλεγμονή, δυσλειτουργία του ΥΥΕ άξονα (Υποθάλαμος- Υπόφυση- Επινεφρίδια) και νευροπλαστικότητα	23
3.4.3. Απεικονιστικές μελέτες.	23
3.5. Διαφορές Ανάλογα με τον Τύπο του Πόνου	26
3.6. Επιπτώσεις στην Ποιότητα Ζωής.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	29
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	29
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	31

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Σχέση Συναισθηματικών Παραγόντων και Γνωστικών Ελλειμμάτων στον Χρόνιο Πόνο	21
Πίνακας 2: Εγκεφαλικές Περιοχές που Επηρεάζονται από τον Χρόνιο Πόνο	24
Πίνακας 3: Γνωστικές Διαφορές Ανά Τύπο Χρόνιου Πόνου	27

Πίνακας Συντομογραφιών

Συντομογραφία Πλήρες Όνομα (Ελληνικά / Αγγλικά)

ACC	Φλοιός της Πρόσθιας Μοίρας της Έλικας του Προσαγωγίου / Anterior Cingulate Cortex
ADHD	Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας / Attention Deficit Hyperactivity Disorder
BOLD	Σήμα Εξαρτώμενο από το Επίπεδο Οξυγόνου του Αίματος / Blood-Oxygen-Level Dependent
CNS	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα / Central Nervous System
CRPS	Σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου / Complex Regional Pain Syndrome
DLPFC	Ραχιοπλάγιος Προμετωπιαίος Φλοιός / Dorsolateral Prefrontal Cortex
DMN	Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας / Default Mode Network
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
EEG	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα / Electroencephalography
fMRI	Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία / Functional Magnetic Resonance Imaging
GBD	Γενική Επιβάρυνση Νοσημάτων / Global Burden of Disease
IASP	Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου / International Association for the Study of Pain

Συντομογραφία Πλήρες Όνομα (Ελληνικά / Αγγλικά)

ICD-11	Διεθνής Ταξινόμηση Νοσημάτων, 11η Έκδοση / International Classification of Diseases, 11th Revision
LC-NE	Locus Coeruleus – Norepinephrine system
PAG	Περικυρτωτικός Φακός Ουσία / Periaqueductal Gray
PAE	Ευρωπαϊκή Συμμαχία για τον Πόνο / Pain Alliance Europe
PFC	Προμετωπιαίος Φλοιός / Prefrontal Cortex
PNS	Περιφερικό Νευρικό Σύστημα / Peripheral Nervous System
PTSD	Διαταραχή Μετατραυματικού Στρες / Post-Traumatic Stress Disorder
S1	Πρωτοταγής Σωματοαισθητικός Φλοιός / Primary Somatosensory Cortex
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας / World Health Organization
ΥΥΕ	Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφρίδια Άξονας (HPA Axis – Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο χρόνιος πόνος αποτελεί ένα σύνθετο και πολυπαραγοντικό φαινόμενο που δεν περιορίζεται στη βιολογική διάσταση, αλλά επηρεάζεται σημαντικά από ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Η παραδοσιακή βιοϊατρική προσέγγιση έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο, το οποίο αναγνωρίζει την επίδραση των συναισθημάτων, της συμπεριφοράς και του κοινωνικού πλαισίου στη διαμόρφωση και διατήρηση της εμπειρίας του πόνου. Η κατανόηση του χρόνιου πόνου απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση, καθώς σχετίζεται με φαινόμενα όπως η καταστροφοποίηση, η αποφυγή, το άγχος και η κατάθλιψη. Η πολυπλοκότητα της εμπειρίας αυτής τον καθιστά ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας, με έντονες επιπτώσεις στην καθημερινή λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Η σύγχρονη θεώρηση ενθαρρύνει την ολιστική αξιολόγηση και την εξατομικευμένη παρέμβαση, προκειμένου να επιτευχθεί ουσιαστική βελτίωση της κατάστασης των ασθενών.

Λέξεις- κλειδιά: χρόνιος πόνος, βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, ποιότητα ζωής

ABSTRACT

Chronic pain is a complex and multifactorial phenomenon that extends beyond biological dimensions and is significantly influenced by psychological and social factors. The traditional biomedical approach has largely been replaced by the biopsychosocial model, which acknowledges the impact of emotions, behavior, and social context on the development and persistence of pain. Understanding chronic pain requires an interdisciplinary approach, as it is associated with factors such as catastrophizing, avoidance, anxiety, and depression. This complexity renders it one of the most significant public health issues, with profound effects on daily functioning and patients' quality of life. Contemporary perspectives promote holistic assessment and individualized interventions to achieve meaningful improvement in patients' condition.

Key words: chronic pain, biopsychosocial model, psychosocial factors, quality of life

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «χρόνιος πόνος» επαναπροσδιορίστηκε πολλές φορές στη πορεία του χρόνου. (Raffaelli et al., 2021). Επίσημα ως όρος πρωτοεμφανίζεται το 1950, από τον Ιταλοαμερικανό αναισθησιολόγο John J. Bonota (Bonica, 1991).

Σήμερα χρησιμοποιείται περισσότερο ως «ομπρέλα» για να καλύψει μια πληθώρα παθήσεων και κυρίως για να περιγράψει τον επίμονο ή υποτροπιάζοντα πόνο διάρκειας άνω των τριών μηνών. (Treede et al., 2015).

Εμπεριέχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων και δεν είναι απλώς μια παράταση του οξύ πόνου. Παράλληλα, περιλαμβάνει πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων που μπορούν να διαιωνίσουν και να επιδεινώσουν την εμπειρία του πόνου (Beyers et al., 2016). Ο χρόνιος πόνος δύναται να οφείλεται σε διάφορα αίτια, συμπεριλαμβανομένων προηγούμενων τραυματισμών, υποκείμενων ιατρικών παθήσεων και ψυχολογικών επιδράσεων, και αντιπροσωπεύει μια σημαντική πρόκληση για την υγειονομική περίθαλψη παγκοσμίως (Cohen et al., 2021). Σύμφωνα με την Μελέτη της Παγκόσμιας Επιβάρυνσης Νοσημάτων 2016, ο πόνος και οι παθήσεις οι οποίες σχετίζονται με αυτόν, συνέβαλαν σημαντικά στην επιβάρυνση της αναπηρίας και των ασθενειών παγκοσμίως, γεγονός που έχει ως συνέπεια τη μείωση της παραγωγικότητας των ασθενών και την αύξηση των ετήσιων άμεσων ιατρικών δαπανών (Vos et al., 2017).

Οι ασθενείς με χρόνια πόνο έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν οργανικές αλλά και συναισθηματικές διαταραχές οι οποίες δύναται να οδηγήσουν σε συναισθηματική και γνωσιακή απορρύθμιση (Beyers et al., 2016). Οι διάφορες σωματικές δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς είναι η μειωμένη κινητικότητα, καθώς λόγω του πόνου περιορίζεται η ικανότητα της ελεύθερης κίνησης, κάτι το οποίο οδηγεί σε έκπτωση της λειτουργικότητας στην καθημερινότητα αλλά και σε μειωμένη φυσική δραστηριότητα (Xiao, 2020). Επιπλέον, επηρεάζεται τόσο η ποιότητα όσο και η διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων ενέργειας και την εμφάνιση χρόνιας κόπωσης (Mathias et al., 2018). Οι χρόνιες μυαλγίες οδηγούν σταδιακά σε περιορισμό κινητικότητας με συνέπεια τη μυϊκή αδυναμία και εν τέλει τη μυϊκή ατροφία, ενώ έχει παρατηρηθεί πως για να αποφευχθεί το αίσθημα του πόνου τα άτομα υιοθετούν αντισταθμιστικές στάσεις, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω μυοσκελετικά προβλήματα (Cramer et al., 2018).

Τέλος, οι ασθενείς οι οποίοι θα εμφανίσουν ελλείματα στη γνωστική λειτουργικότητα θα παρουσιάσουν συνήθως δυσκολίες σε έναν ή περισσότερους γνωστικούς τομείς, όπως στη μάθηση και στη μνήμη, στις εκτελεστικές λειτουργίες, στη προσοχή και στη κοινωνική νόηση (Sachdev et al., 2014, Liampas et al., 2025). Τέτοιου είδους ελλείματα μπορούν συνήθως να προκύψουν από τη συναισθηματική δυσφορία που σχετίζεται με τον χρόνιο πόνο, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, καθώς και από τον ίδιο τον πόνο, ο οποίος μπορεί να διαταράξει τις φυσιολογικές γνωστικές λειτουργίες. Για τον λόγο αυτό, με βάση το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο αντιμετώπισης, τονίζεται η σημασία της ενσωμάτωσης στρατηγικών διαχείρισης του χρόνιου πόνου σε ασθενείς με ταυτόχρονη γνωστική έκπτωση, με σκοπό τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων (Bever et al., 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2. ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ

Σύμφωνα με την Αναθεωρημένη Διεθνή Ταξινόμηση Νόσων, 11^η έκδοση (International Classification of Diseases 11th Revision, ICD-11th), ως χρόνιος πόνος περιγράφεται η δυσάρεστη αισθητηριακή εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή μη βλάβη των ιστών και επιμένει ή υποτροπιάζει για περισσότερο από τρεις μήνες. Η αιτιοπαθογένεια του χρόνιου πόνου είναι πολυπαραγοντική, οι παράγοντες που συμβάλλουν στο σύνδρομο μπορεί να είναι βιολογικοί, ψυχολογικοί και κοινωνικοί, και έχει κωδικό ταξινόμησης MG30 (“ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.).

2.1. Επιπολασμός & Επίπτωση

Ο χρόνιος πόνος είναι ένα κοινό, πολύπλοκο και οδυνηρό ζήτημα με σημαντικό αντίκτυπο τόσο στα άτομα όσο και στην κοινωνία, γεγονός που καθιστά τη μελέτη της κατανομής του σημαντική. Συνήθως εμφανίζεται ως αποτέλεσμα μιας ασθένειας ή κάποιου τραυματισμού. Ωστόσο, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν είναι απλώς ένα συνοδό σύμπτωμα, αλλά μάλλον μια ξεχωριστή νόσος από μόνη της, με τον δικό της ιατρικό ορισμό και ταξινόμηση (Mills et al., 2019, C Marogianni et al., 2020).

Σύμφωνα με την Μελέτη της Παγκόσμιας Επιβάρυνσης Νοσημάτων 2016 (Global Burden of Disease Study 2016), επιβεβαιώθηκε εκ νέου η σπουδαιότητα που έχει ο πόνος στη ζωή των

ασθενών, ως η κύρια αιτία αναπηρίας και επιβάρυνσης της υγείας παγκοσμίως. Η επιβάρυνση που προκαλείται από τον χρόνια πόνο κλιμακώνεται με 1,9 δισεκατομμύρια ανθρώπους να επηρεάζονται από χρόνια κεφαλαλγία τάσεως, η οποία μαζί με την οσφυαλγία και την αυχεναλγία αποτελούν τα πιο συχνά αίτια χρόνιου πόνου διεθνώς (Vos et al., 2017).

Ο επιπολασμός είναι η αναλογία ενός συγκεκριμένου πληθυσμού που διαπιστώνεται ότι επηρεάζεται από μια πάθηση. Γενικά, οι εκτιμήσεις στον πληθυσμό για τον επιπολασμό του χρόνιου πόνου ποικίλλουν ανάλογα με τον ορισμό και τις μεθόδους εξακρίβωσης της πάθησης, καθώς και την χρονιότητα των συμπτωμάτων αλλά και τον ίδιο τον πληθυσμό όπως οι πολιτισμικές ιδιοσυγκρασίες (Zimmer et al., 2022). Μία έρευνα κατέδειξε ότι ο χρόνιος πόνος επηρεάζει το 13-50% των ενηλίκων στο Ηνωμένο Βασίλειο. Από αυτούς που ζουν με χρόνια πόνο, το 10,4-14,3% βρέθηκε να έχει μέτριο έως σοβαρό χρόνια πόνο που προκαλεί αναπηρία (Mills et al., 2019). Ενώ σε έρευνα που αφορούσε τις αναπτυσσόμενες χώρες ο επιπολασμός βρέθηκε στο 18%, με διάστημα εμπιστοσύνης 10%-29% (Sá et al., 2019). Τα ευρωπαϊκά δεδομένα δείχνουν ότι μέτριας και υψηλής έντασης χρόνιου πόνου με σοβαρό αντίκτυπο στην καθημερινή ζωή, την κοινωνική θέση και την επαγγελματική ζωή εμφανίζεται στο 20% του ενήλικου πληθυσμού (“PAE-Survey-on-Chronic-Pain-June-2017.pdf,” n.d.).

Η επίπτωση αποτελεί τον αριθμό των νέων περιπτώσεων μιας ασθένειας που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου σε έναν πληθυσμό που κινδυνεύει να αναπτύξει τη νόσο. Μελέτες επίπτωσης του χρόνιου πόνου είναι περιορισμένες, μία εκτίμηση για ενήλικο πληθυσμό στις Η.Π.Α. ήταν 52.4 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, ενώ με σοβαρό αντίκτυπο χρόνιου πόνου στη καθημερινή ζωή, η επίπτωση ήταν 12 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα (Nahin et al., 2023).

2.2. Αιτιολογικοί Παράγοντες Πρόκλησης Χρόνιου Πόνου

Η μελέτη των παραγόντων που συμβάλουν στην πρόκληση του χρόνιου πόνου αποτελεί μία απαραίτητη προϋπόθεση, καθώς μέσω αυτής μπορεί να κατανοηθεί και να αντιμετωπιστεί η νόσος τόσο σε ατομικό όσο και πληθυσμιακό επίπεδο, μέσω σχεδίασης έγκαιρων στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισής της (Konačević et al., 2024).

Η παραδοσιακή δυσιστική προσέγγιση που αντιλαμβανόταν την ψυχή και το σώμα ως ανεξάρτητες ολότητες, θεωρείται πλέον ξεπερασμένη λόγω της αυξανόμενης αποδοχής ότι οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, όπως το ψυχολογικό στρες, θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έναρξη των συμπτωμάτων και την ανταπόκριση στη θεραπεία (Gatchel et al., 2007).

2.3. Κλινικές Μορφές Χρόνιου Πόνου

Υποκατηγορίες χρόνιου πόνου με βάσει το ICD-11th αποτελούν ο χρόνιος πρωτοπαθής πόνος, ο χρόνιος πόνος σχετιζόμενος με καρκίνο, ο χρόνιος μετεγχειρητικός ή μετατραυματικός πόνος, ο χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος, ο χρόνιος δευτεροπαθής σπλαχνικός πόνος, ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος και ο χρόνιος δευτεροπαθής πονοκέφαλος ή στοματοπροσωπικός πόνος (“ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.).

2.3.1. Χρόνιος πρωτοπαθής πόνος

Ο χρόνιος πρωτοπαθής πόνος αποτελεί τον πόνο σε μία ή περισσότερες ανατομικές περιοχές, δηλαδή δύναται να εμφανίζεται σε οποιοδήποτε σύστημα του σώματος όπως είναι το νευρικό, το μυοσκελετικό και το γαστρεντερικό σύστημα αλλά και σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος όπως το πρόσωπο, η οσφυϊκή μοίρα, ο λαιμός, τα άνω άκρα, ο θώρακας, η κοιλιακή χώρα, η λεκάνη και ουρογεννητική περιοχή ή σε συνδυασμό σημείων του σώματος όπως στην περίπτωση του εκτεταμένου πόνου.

Χαρακτηρίζεται από σημαντική συναισθηματική δυσφορία (άγχος, θυμό/απογοήτευση ή καταθλιπτική διάθεση) ή λειτουργική αναπηρία (μειωμένη συμμετοχή σε καθημερινές και κοινωνικές δραστηριότητες)—Επίσης τα συμπτώματα του πόνου πρέπει να μην εξηγούνται καλύτερα από κάποια άλλη διάγνωση (Nicholas et al., 2019, C Marogianni et al., 2019). Η αιτιοπαθογένειά του είναι πολυπαραγοντική καθώς βιολογικοί, ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες συμβάλλουν στο σύνδρομο (Nicholas et al., 2019). Στον χρόνιο πρωτοπαθή χρόνο ταξινομικά ανήκουν:

- ◆ Ο χρόνιος πρωτοπαθής σπλαχνικός πόνος όπου εντοπίζεται στη θωρακική περιοχή (π.χ. μη καρδιακός πόνος στο στήθος και υπερευαισθησία από παλινδρόμηση), την κοιλιακή περιοχή (π.χ. σύνδρομο επιγαστρικού πόνου) και την πυελική περιοχή (π.χ. σύνδρομο πόνου της ουροδόχου κύστης) (Grundy et al., 2019; Olesen et al., 2016).
- ◆ Ο χρόνιος εκτεταμένος πόνος ο οποίος είναι θ διάχυτος μυοσκελετικός πόνος σε τουλάχιστον 4 από τις 5 ανατομικές περιοχές του σώματος και καταλαμβάνει τουλάχιστον 3 ή περισσότερα τεταρτημόρια του σώματος (όπως ορίζονται από την άνω-κάτω/αριστερά-δεξιά πλευρά του σώματος) και τον αξονικό σκελετό (λαιμός, πλάτη, στήθος, και κοιλιά) (Butler et al., 2016).
- ◆ Ο χρόνιος πρωτοπαθής μυοσκελετικός πόνος ο οποίος αποτελεί τον πόνο που εντοπίζεται στους μύες, στα οστά, στις αρθρώσεις ή στους τένοντες. Τα σύνδρομα χρόνιου πρωτοπαθούς

μυοσκελετικού πόνου διακρίνονται ανάλογα με την εντόπισή τους στο άνω μέρος του κορμού (π.χ. χρόνιος πρωτοπαθής αυχενικός πόνος), στη μέση (π.χ. χρόνιος πρωτοπαθής πόνος στο θώρακα), στο κάτω μέρος του κορμού (π.χ. χρόνιος πρωτοπαθής χαμηλός - πόνος στην πλάτη) και στα άκρα (π.χ. χρόνιος πρωτοπαθής πόνος στα άκρα) (Fitzcharles et al., 2022, G Hadjigeorgiou et al., 2019).

- ♦ Ο χρόνιος πρωτοπαθής πονοκέφαλος ή στοματοπροσωπικός πόνος ο οποίος ορίζεται ως πόνος που εμφανίζεται τουλάχιστον για 15 ημέρες το μήνα και για περισσότερο από 3 μήνες, με τη διάρκεια του πόνου ανά ημέρα να είναι τουλάχιστον για 2 ώρες (χωρίς θεραπεία) ή να εμφανιστούν αρκετές μικρότερες σε διάρκεια κρίσεις μέσα στην ημέρα (πχ. χρόνια ημικρανία, χρόνιας κεφαλαλγίας τάσης, σύνδρομο καυσalgίας στόματος) (“Prevalence of orofacial and head pain,” 2024).
- ♦ Το σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου εμφανίζεται πιο συχνά μετά από σοβαρό τραύμα, όπως κάταγμα ή ακρωτηριασμό, αλλά μπορεί να συμβεί ακόμα και μετά από μικροτραυματισμούς και το αίσθημα του πόνου είναι δυσανάλογο σε μέγεθος ή διάρκεια σε σχέση με την τυπική πορεία μετά από παρόμοιο ιστικό τραυματισμό. Χαρακτηρίζεται κλινικά από αλλοδυνία, υπεραλγησία, δυσλειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων, αγγειοκινητικές και τροφικές αλλαγές (Birklein and Schlereth, 2015). Διακρίνεται σε τύπο 1 και 2, ο τύπος 1 προκαλείται από ιστικό τραυματισμό στο προσβεβλημένο άκρο ή κακώσεις σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος, ενώ ο τύπος 2 αναπτύσσεται μετά από τραυματισμό ενός μείζονος περιφερειακού νεύρου (“Complex Regional Pain Syndrome | National Institute of Neurological Disorders and Stroke,” n.d.).

2.3.2. Χρόνιος Πόνος σχετιζόμενος με Καρκίνο

Ο χρόνιος πόνος που σχετίζεται με τον καρκίνο είναι εκείνος ο οποίος προκαλείται από πρωτοπαθή καρκίνο ή από μεταστάσεις ή από τη θεραπεία του (χρόνιος μεταθεραπευτικός πόνος) (“ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.). Οι αιτίες του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο περιλαμβάνουν τον ίδιο τον όγκο, τις μεταστάσεις του που προκαλούν φλεγμονή ή διαβρώνουν οστά, σπλάχνα ή νεύρα, καθώς και με πόνο που σχετίζεται με βλάβες στους μυϊκούς ιστούς ή των νεύρων μετά από θεραπευτική παρέμβαση για τη καταπολέμηση του καρκίνου όπως μία χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και ακτινοβολία (Bennett et al., 2019; Yoon and Oh, 2018, C Marogianni, D Georgali et al., 2020). Επίσης, πρέπει να διαφοροποιείται από τον πόνο που προκαλείται από συννοσηρότητα όπως οστεοαρθρίτιδα, διαβητική νευροπάθεια ή μια σειρά άλλων ασθενειών (Yoon and Oh, 2018).

2.3.3. Χρόνιος μετεγχειρητικός ή μετατραυματικός πόνος

Ο χρόνιος μετεγχειρητικός ή μετατραυματικός πόνος είναι ο πόνος που αναπτύσσεται ή αυξάνεται σε ένταση μετά από μια χειρουργική επέμβαση ή έναν τραυματισμό ιστού (που περιλαμβάνει οποιοδήποτε τραύμα συμπεριλαμβανομένων των εγκαυμάτων) και επιμένει πέρα από τη διαδικασία επούλωσης, δηλαδή τουλάχιστον 3 μήνες μετά την επέμβαση ή τον τραυματισμό του ιστού. Ο πόνος πρέπει είτε να εντοπίζεται στο χειρουργικό τραύμα ή στην περιοχή του τραυματισμού, και να αντανakλά στην περιοχή νεύρωσης ενός νεύρου που βρίσκεται σε αυτή την περιοχή, είτε να κατανέμεται σε κάποιο δερμοτόμιο, μετά από μία χειρουργική επέμβαση ή τραυματισμό στους εν τω βάθει ιστούς. Τέλος για την διάγνωση θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες πόνου συμπεριλαμβανομένης κάποιας λοίμωξης, κακοήθειας κ.λπ., καθώς και αν ο υπάρχων πόνος αποτελεί συνέχεια άλλου ζητήματος που προκαλούσε το ίδιο αίσθημα (Herrera-Escobar et al., 2018; “ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.).

2.3.4. Χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος

Ο χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος προκύπτει από μια υποκείμενη νόσο. Αποτελεί πόνο ο οποίος προέρχεται από τις μυοσκελετικές δομές, από εστιακές ή συστηματικές αιτιολογίες ή ακόμη μπορεί να σχετίζεται με εν τω βάθει σωματικές βλάβες. Αυτό το είδος χρόνιου πόνου μπορεί να προκληθεί από φλεγμονές, από ανατομικές αλλαγές, ή από νοσήματα του νευρικού συστήματος (Perrot et al., 2019, G Xiromerisiou et al., 2022).

Στην περίπτωση της φλεγμονής, οι αιτιολογίες πρόκλησης χρόνιου πόνου που σχετίζονται με αυτή ταξινομούνται σε 3 κύριες υποκατηγορίες:

- ◆ Παθήσεις που σχετίζονται με μόλυνση.
- ◆ Παθήσεις εναπόθεσης κρυστάλλων.
- ◆ Αυτοάνοσες και αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές.

Ο τύπος του χρόνιου δευτεροπαθούς μυοσκελετικού πόνου που αποδίδεται σε ανατομικές αλλαγές σχετίζεται με δομικές αλλαγές στις αρθρώσεις, στα οστά ή στους τένοντες. Η δομική αυτή αλλαγή συνάγεται από την κλινική εξέταση ή αποδεικνύεται μέσω κάποιας απεικονιστικής μεθόδου. Κλινικά χαρακτηριστικά αποτελούν το οίδημα, η αλλοδυνία και η απώλεια της κίνησης (Perrot et al., 2019). Ο χρόνιος πόνος λόγω ανατομικών αλλαγών ταξινομείται σε 3 κύριες υποκατηγορίες:

- ◆ Χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος που σχετίζεται με οστεοαρθρίτιδα.
- ◆ Χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος που σχετίζεται με σπονδύλωση.

- ♦ Χρόνιος πόνος μετά από μυοσκελετικό τραυματισμό.

Τέλος, ο χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος λόγω νευρολογικής παθογένειας σχετίζεται με ασθένειες του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνουν τόσο παθολογικές καταστάσεις του ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα, όσο και εξωπυραμιδικές διαταραχές αλλά και με διαταραχές της αισθητηριακής λειτουργίας όπως:

- ♦ Χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson.
- ♦ Χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος που σχετίζεται με σκλήρυνση κατά πλάκας
- ♦ Χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος που σχετίζεται με νόσο του περιφερικού νευρικού συστήματος (Perrot et al., 2019).

2.3.5. Χρόνιος δευτεροπαθής σπλαχνικός πόνος

Ο χρόνιος δευτεροπαθής σπλαχνικός πόνος αποτελεί έναν επίμονο ή υποτροπιάζοντα πόνο που προέρχεται από τα εσωτερικά όργανα της περιοχής της κεφαλής ή του λαιμού, και της θωρακικής ή κοιλιακής ή πυελικής κοιλότητας (“ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.), και συχνά έχει συσχετιστεί με συναισθηματικά, γνωστικά και συμπεριφορικά ελλείμματα (Aziz et al., 2019). Στη κλινική εξέταση του ασθενούς θα πρέπει να αναφέρεται η ανατομική εντόπιση της περιοχής του πόνου και σε συμφωνία με την κατανομή του από ένα συγκεκριμένο όργανο (Grundy et al., 2019, G Xiromerisiou et al., 2020).

Οι κύριοι μηχανισμοί που φαίνεται να ευθύνονται για τον χρόνιο δευτεροπαθή σπλαχνικό πόνο και δομούν επίσης την ταξινόμηση του, είναι τρεις:

- ♦ Λοιμώδεις παράγοντες ή παράγοντες αυτοάνοσης αρχής.
- ♦ Διαταραχές στη δομή και τη λειτουργία των αγγείων που τροφοδοτούν τα σπλάχνα όπως θρομβώσεις αυτών.
- ♦ Μηχανικοί παράγοντες, όπως η απόφραξη των κοίλων σπλάχνων ως συνέπεια εσωτερικών μεταναστευτικών εμποδίων (π.χ. πέτρες) ή στένωση αυτών από την θλάση των συνδέσμων και των αγγείων των σπλάχνων ή συμπίεση αυτών (Aziz et al., 2019).

2.3.6. Χρόνιος δευτεροπαθής κεφαλαλγία ή στοματοπροσωπικός πόνος

Ο χρόνιος δευτεροπαθής πονοκέφαλος και ο στοματοπροσωπικός πόνος περιλαμβάνει κεφαλαλγίες και τις προσωπαλγίες που έχουν υποκείμενα αίτια και εμφανίζονται τουλάχιστον τις μισές μέρες του μήνα, με διάρκεια τουλάχιστον 2 ώρες, για διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών

(Benoliel et al., 2019). Σε αυτή την κατηγορία χρόνου δευτεροπαθούς πόνου ανήκουν οι εξής υποκατηγορίες:

- ◆ Ο χρόνιος οδοντικός πόνος που προκαλείται από πάθηση η οποία αφορά στα δόντια ή/και στους σχετικούς ιστούς, όπως ο πολφικός, περιοδοντικός ή ο πόνος των ούλων. Με τυπικό αιτιολογικό παράγοντα να αποτελεί η τερηδόνα ή κάποιος τραυματισμός (Khan et al., 2019) (Gomes et al., 2021).
- ◆ Ο χρόνιος νευροπαθητικός στοματοπροσωπικός πόνος είναι ο χρόνιος πόνος στη στοματοπροσωπική περιοχή που προκαλείται από μια βλάβη ή ασθένεια του περιφερικού σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος (Sessle, 2021) (Jääskeläinen, 2019).
- ◆ Ο χρόνιος πόνος της δευτεροπαθούς κροταφογναθικής διαταραχής εντοπίζεται στη κροταφογναθική άρθρωση ή στους μασητήρες ή στους κροταφικούς μυς και οφείλεται σε φλεγμονές (λόγω π.χ. μόλυνσης, εναπόθεσης κρυστάλλων ή αυτοάνοσων διαταραχών), δομικές αλλαγές (όπως οστεοαρθρίτιδα ή σπονδύλωση), τραυματισμό ή ασθένειες του νευρικού συστήματος (Furquim et al., 2015).
- ◆ Ο χρόνιος πονοκέφαλος ή στοματοπροσωπικός πόνος, οι οποίοι σχετίζονται με διαταραχές στην ομοιόσταση ή στις μη φαρμακευτικές τους θεραπείες, και έχουν διάρκεια πάνω από τρεις μήνες. Ο πόνος συμβαίνει σε πάνω από τις μισές μέρες του μήνα, τους τελευταίους τρεις μήνες. Η διάρκεια του πόνου ανά ημέρα είναι τουλάχιστον δύο ώρες (“ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.; Rekatsina et al., 2020, G Xiromerisiou, C Marogianni et al., 2020).
- ◆ Ο χρόνιος πονοκέφαλος ή ο στοματοπροσωπικός πόνος σχετιζόμενος με μη αγγειακή ενδοκράνια διαταραχή είναι ένας όρος «ομπρέλα» πολύπλοκων και ετερογενών ιδιοπαθών ή δευτερογενών διαταραχών. Εξ ορισμού, ο πονοκέφαλος πρέπει να εμφανίζεται σε στενή χρονική σχέση με την ενδοκράνια διαταραχή. Ορισμένες από αυτές τις διαταραχές οφείλονται σε υψηλή ή χαμηλή πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, άλλες σε μη μολυσματικές φλεγμονώδεις ασθένειες, όπως η νευροσαρκοείδωση, η άσηπτη (μη λοιμώδης) μηνιγγίτιδα και η λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα. ή ενδοκρανιακό νεόπλασμα (Obermann et al., 2011) (“ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.).
- ◆ Χρόνιος πονοκέφαλος που σχετίζεται με ουσίες ή την απόσυρσή τους. Σχετίζεται με τον πόνο που προκαλείται από την κατανάλωση, την έκθεση ή την απόσυρση από την ουσία με διάρκεια τουλάχιστον 3 μηνών. Πιο συχνές αιτίες αποτελούν η απόσυρση από κατανάλωση καφεΐνης, οιστρογόνων και οπιοειδών (Toom et al., 2021) (“ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.).

2.3.7. Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος

Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος είναι ο πόνος που προκαλείται από βλάβη ή ασθένεια του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος (Scholz et al., 2019) (“ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.). Ο πόνος αυτός μπορεί να είναι αυτόματος ή προκλητός, ως αυξημένη απόκριση σε κάποιο επώδυνο ερέθισμα (υπεραλγησία) ή ως επώδυνη απόκριση σε φυσιολογικά μη επώδυνο ερέθισμα (αλλοδυνία). Για τη διάγνωση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου απαιτείται ιστορικό τραυματισμού ή γνωστή νόσος του νευρικού συστήματος και μια νευροανατομικά συμβατή κατανομή του. Τα αρνητικά συμπτώματα (όπως μειωμένη ή απώλεια αίσθησης) και τα θετικά αισθητικά συμπτώματα (όπως αλλοδυνία ή υπεραισθησία) είναι αυτά που υποδεικνύουν τη συμμετοχή του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος και πρέπει να είναι συμβατά με την περιοχή κατανομής της νεύρωσης της επηρεασμένης δομής (Scholz et al., 2019, G Xiomerisiou et al., 2023). Στον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο ανήκει:

- ♦ Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος που προκαλείται από βλάβη ή νόσος του κεντρικού σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος.
- ♦ Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος που προκαλείται από μια βλάβη ή νόσος του περιφερικού σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος.

2.3.8. Γενετικοί Παράγοντες του Χρόνιου Πόνου

Ο χρόνιος πόνος είναι μια επίμονη δυσπροσαρμοστική κατάσταση. Δεδομένης της αναφερόμενης κληρονομικότητας στη βιβλιογραφία, που κυμαίνεται από 16% έως 50%, είναι προφανές πως σε ένα μεγάλο ποσοστό συνυπάρχει γενετικό υπόβαθρο (“Genetic Biomarkers of Pain States,” n.d.).

2.3.9. Η Διαχείριση του Πόνου Μέσα στην Ιστορία

Οι τεχνικές διαχείρισης του πόνου έχουν εξελιχθεί κατά τη διάρκεια της ιστορίας. Μερικές αξιοσημείωτες πρακτικές ανά τους αιώνες περιλαμβάνουν τη θεωρία της χυμοπαθολογίας ή των τεσσάρων χυμών του σώματος που διατυπώθηκε και διαδόθηκε από τους εκπροσώπους της σχολής του Ιπποκράτη των Αρχαίων Ελλήνων (Fradelos et al., n.d.), τις θρησκευτικές και πνευματικές ιδέες κατά τη διάρκεια του Μεσαίωνα (Paley et al., 2023) και τις επιστημονικές εξελίξεις που σημειώθηκαν κατά την Αναγέννηση. Οι θεωρίες που προέκυψαν βασίστηκαν σε μεγάλο βαθμό αρχικά σε βιολογικές εξηγήσεις του πόνου, στην πορεία ενσωματώθηκαν οι ασθένειες, και τελικά οι ατομικές αλλαγές των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1. Εισαγωγή στα Γνωστικά Ελλείμματα

Σύμφωνα με το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), οι γνωστικές λειτουργίες περιλαμβάνουν την ικανότητα να μαθαίνεις, να θυμάσαι, να εστιάζεις την προσοχή σου, να επιλύεις προβλήματα, να οργανώνεις και να λαμβάνεις αποφάσεις (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 2013).

Ο χρόνιος πόνος έχει συσχετιστεί με ελλείμματα σε ποικίλους γνωστικούς τομείς, συμπεριλαμβανομένων της μνήμης, της προσοχής, της ταχύτητας επεξεργασίας και της επιτελικής λειτουργικότητας (Higgins et al., 2018; Nadar et al., 2016; Pulles et al., 2016). Μελέτες έδειξαν πώς συμμετέχοντες που υπέφεραν από χρόνια πόνο είχαν χαμηλότερες επιδόσεις σε γνωστικές δοκιμασίες συγκριτικά με αυτούς που δεν πονούσαν, με τα δεδομένα να παρουσιάζουν συμφωνία μεταξύ πληθυσμών χωρών του δυτικού κόσμου και της μέσης ανατολής (Nadar et al., 2016).

Η φαρμακευτική αγωγή για τον χρόνια πόνο μπορεί επιπρόσθετα να προκαλέσει έκπτωση των εκτελεστικών λειτουργιών, ωστόσο είναι ένας παράγοντας, όπως και η ποιότητα του ύπνου, που συχνά δεν αξιολογούνται.(Berryman et al., 2014)

Μία μετα-ανάλυση με 5174 ενήλικες ασθενείς με χρόνια πόνο σχετιζόμενο ή μη σχετιζόμενο με καρκίνο συνέκρινε τα οφέλη της ιατρικής κάνναβης σε μορφή χαπιού ή σταγόνων συγκριτικά με ένα εικονικό φάρμακο (placebo). Τα αποτελέσματα έδειξαν ήπια μείωση του πόνου, πολύ μικρή βελτίωση στην κίνηση, μικρή βελτίωση της ποιότητας του ύπνου και καμία βελτίωση όσον αφορά στη διάθεση, στις κοινωνικές σχέσεις και στην κοινωνική λειτουργικότητα. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν σε μικρό ποσοστό παρενέργειες, όπως παροδική γνωστική εξασθένηση (π.χ. «θολούρα», δυσκολία σκέψης) και δυσκολία προσοχής / συγκέντρωσης, υπνηλία και ναυτία ή εμετός, με πιο συχνή παρενέργεια την ζάλη, ιδίως μετά από λήψη της θεραπείας για πάνω από 3 μήνες (Wang et al., 2021, O Sinani et al., 2022). Συνεπώς, η μη-εισπνεόμενη κάνναβη/καναββινοειδή φαίνεται να προκαλεί ήπια ανακούφιση από τον χρόνια πόνο ενώ ταυτόχρονα δύναται να προκαλέσει ήπια παροδική γνωστική εξασθένηση.

3.2 Γνωστικά πεδία που επηρεάζονται από τον Χρόνιο Πόνο

3.2.1 Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών

Ο χρόνιος πόνος σχετίζεται με διαταραχή στη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, λόγω κοινών νευρωνικών μηχανισμών (Moriarty et al., 2011) με το σύνδρομο του χρόνιου πόνου (Khera and Rangasamy, 2021). Η ένταση και η διάρκεια του πόνου μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην ταχύτητα επεξεργασίας (Yao et al., 2011). Συγκεκριμένα, χαμηλότερη ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα πόνου και μειωμένη σωματική λειτουργικότητα σε ασθενείς με χρόνιο πόνο (Pulles et al., 2016). Ο νευροπαθητικός πόνος επιδρά αρνητικά στην απόδοση, την ψυχοκινητική αποτελεσματικότητα και αυξάνει το χρόνο λεκτικής αντίδρασης (Khera and Rangasamy, 2021). Ασθενείς με χρόνιο πόνο, και ιδίως εκείνοι με Σύνδρομο Ινομυαλγίας, φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης και καθυστερημένη απόκριση σε αρνητικά φορτισμένες λέξεις (Amaro-Díaz et al., 2022, M Sokratous et al., 2020).

3.2.2. Μνήμη και μάθηση

Έχει παρατηρηθεί σημαντική επίδραση του χρόνιου πόνου στην μακροπρόθεσμη μνήμη συγκριτικά με τη βραχυπρόθεσμη ή στην μνήμη εργασίας.(Nadar et al., 2016). Συγκεκριμένα, ασθενείς με χρόνιο πόνο λόγω ινομυαλγίας, αντιμετωπίζουν συχνά προβλήματα μνήμης και μάθησης (Geisser and Kratz, 2018). Τα ελλείμματα μνήμης σχετίζονται περισσότερο με δυσκολίες στην κωδικοποίηση πληροφοριών, στη μνήμη ή στην ανάκλησή τους, παρά με προβλήματα μακροπρόθεσμης αποθήκευσης. Ο χρόνιος πόνος επηρεάζει επιλεκτικά τις διαδικασίες μνήμης που απαιτούν μεγαλύτερη προσοχή, όπως η μνήμη εργασίας και η ανάκληση στη μακροπρόθεσμη μνήμη. Οι ασθενείς τείνουν να θυμούνται περισσότερο τα επώδυνα γεγονότα που έχουν βιώσει στη ζωή τους (Mazza et al., 2018). Επιπλέον, αναφέρεται ότι ο χρόνιος πόνος μπορεί να σχετίζεται με την επιτάχυνση της γήρανσης του εγκεφάλου και με την απώλεια φαιάς ουσίας, γεγονός που θα μπορούσε να ευθύνεται για τις δυσκολίες μνήμης και μάθησης (Geisser and Kratz, 2018, D Rikos et al., 2020). Αντίστροφα, η μειωμένη γνωστική ευελιξία και μνήμη ενδέχεται να μπορούν να προβλέψουν την ανάπτυξη χρόνιου πόνου και άλλων νευροπαθητικών συμπτωμάτων μετά από χειρουργική επέμβαση. Στη συγκεκριμένη μελέτη εκτιμήθηκε η σχέση μεταξύ της οπτικής μνήμης και της ανάπτυξης χρόνιου πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι

η χειρότερη επίδοση σε τεστ οπτικής μνήμης μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση χρόνιου πόνου, καθώς και την ένταση του πόνου και των νευροπαθητικών συμπτωμάτων, στους 6 έως 12 μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση (Attal et al., 2014). Επιπλέον, χρόνιος πόνος μπορεί να οφείλεται στην αδυναμία των ασθενών να ξεχάσουν τις αναμνήσεις πόνου που δημιουργήθηκαν από τον αρχικό τραυματισμό, και όχι απλώς σε μια αισθητηριακή εμπειρία. Οι βλάβες στη μάθηση εξάλειψης, λόγω αλλαγών σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός και η αμυγδαλή, μπορεί να προάγουν τη διατήρηση του χρόνιου πόνου (Phelps et al., 2021, D Beka et al., 2022).

3.2.3. Προσοχή

Οι ασθενείς με χρόνια πόνο παρουσιάζουν σημαντικές δυσκολίες στη διατήρηση της προσοχής. Μελέτη διαπίστωσε ότι οι συμμετέχοντες με χρόνια πόνο χρειάστηκαν περισσότερο χρόνο για να ολοκληρώσουν τις δοκιμασίες που απαιτούσαν διατηρούμενη προσοχή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου χωρίς πόνο. Επιπλέον, η απόδοσή τους έδειξε δυσανάλογη μείωση καθώς αυξανόταν η διάρκεια της εργασίας, μαζί με αυξημένες διακυμάνσεις στην προσοχή κατά την εκτέλεση της εργασίας (Oosterman et al., 2012). Επίσης, όπως κατέδειξε μελέτη ενηλίκων από τη Μέση Ανατολή, όσοι ασθενείς έπασχαν από χρόνια πόνο είχαν σημαντικά χειρότερη απόδοση σε έργα που αξιολογούσαν την επιλεκτική προσοχή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Nadar et al., 2016). Ωστόσο, ενώ πολλές μελέτες αναφέρουν ελλείμματα στην προσοχή, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα δεν είναι ομοιόμορφα σε όλες τις κλίμακες αξιολόγησης. Συγκεκριμένα, μια μετα-ανάλυση διαπίστωσε μικρές έως μέτριες επιδράσεις του χρόνιου πόνου σε τεστ που σχετίζονται με την προσοχή, όπως το Digit Span Backward, STROOP και Trail Making Test. Όμως, ορισμένα τεστ δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με χρόνια πόνο και της ομάδας ελέγχου (Rathbone et al., 2016). Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η μειωμένη ψυχοκινητική ταχύτητα σε ασθενείς με χρόνια πόνο θα μπορούσε, ενδεχομένως, να επηρεάσει την απόδοση σε έργα που απαιτούν προσοχή. Αυτό υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα της αξιολόγησης των γνωστικών λειτουργιών σε πληθυσμούς με χρόνια πόνο (Rathbone et al., 2016).

3.2.4. Εκτελεστικές Λειτουργίες

Ο πόνος της χρόνιας παγκρεατίτιδας συσχετίστηκε με βλάβες στις εκτελεστικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης νοητικής ευελιξίας, των ικανοτήτων αυτοπαρακολούθησης και της αναστολής. Αυτά τα ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες σχετίζονταν με τη διάρκεια

του χρόνιου πόνου και μπορεί να οφείλονται σε δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις δομικές αλλαγές του εγκεφάλου ακολουθούν στη συνέχεια (Jongsma et al., 2011)

3.3. Συναισθηματικοί Παράγοντες και Γνωστικά Ελλείμματα

Ο χρόνιος πόνος έχει βρεθεί ότι μπορεί να επηρεάσει τη συναισθηματική κατάσταση του ασθενή προκαλώντας κατάθλιψη και άγχος (Higgins et al., 2018, I Liampas, et al., 2025). Από την άλλη, η κατάθλιψη φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τις επιδόσεις στις γνωστικές δοκιμασίες σε αυτούς που υπέφεραν συγκριτικά με αυτούς που δεν υπέφεραν (πίνακας 1). Ακόμη, βρέθηκε πώς η ένταση του χρόνιου πόνου και η κατάθλιψη δρουν συνδυαστικά, αυξάνοντας την αρνητική επίδραση στις γνωστικές επιδόσεις (Ojeda et al., 2018). Ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια πόνο έχουν διαστρεβλωμένη αντίληψη της πραγματικότητας, καθώς τείνουν να εστιάζουν στα αρνητικά συμβάντα, παρουσιάζοντας επομένως προβλήματα προσοχής (Amaro-Díaz et al., 2022).

Πίνακας 1: Σχέση Συναισθηματικών Παραγόντων και Γνωστικών Ελλειμμάτων στον Χρόνιο Πόνο

Ψυχολογικός Παράγοντας	Γνωστική Επίδραση	Σχέση με Χρόνιο Πόνο	Πηγές
Κατάθλιψη	Μειωμένες επιδόσεις σε γνωστικές δοκιμασίες	Συχνά συνυπάρχει με χρόνια πόνο και επιβαρύνει τις γνωστικές λειτουργίες	Higgins et al., 2018; Ojeda et al., 2018
Άγχος	Διαταραχές στην προσοχή και μνήμη	Ενισχύει την υποκειμενική ένταση του πόνου και επιδεινώνει την αντίληψη του πόνου	Higgins et al., 2018
Αρνητική εστίαση προσοχής	Αυξημένη προσοχή σε αρνητικά ή αλγογόνα ερεθίσματα	Συμβάλλει στη χρονιότητα του πόνου και στην παραμόρφωση της αντίληψης του πόνου	Van Damme et al., 2004; Amaro-Díaz et al., 2022
Σχέση προσοχής και μνήμης	Ελλείμματα στην προσοχή → έκπτωση μνήμης	Οι γνωστικές λειτουργίες επηρεάζονται λόγω της συναισθηματικής δυσφορίας	Van Damme et al., 2004

Συγκεκριμένα, η κακή διάθεση μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την προσοχή κάνοντας τον ασθενή να εστιάζει πιο εύκολα και για μεγαλύτερη διάρκεια στα αρνητικά ερεθίσματα, και ιδιαίτερα αυτά που σχετίζονται με τον πόνο ακόμα και όταν αυτά είναι ήπια σε ένταση (Van Damme et al., 2004). Η προσοχή συνδέεται άμεσα με τη μνήμη και επομένως ελλείμματα στην προσοχή μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τις επιδόσεις σε μνημονικά έργα. Η Γνωστικο-Συμπεριφορική θεραπεία έχει προταθεί ως αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη τον σημαντικό ρόλο της συναισθηματικής υγείας και των γνωστικών σχημάτων στην αντίληψη και στην εμπειρία του πόνου. Μπορεί να βοηθήσει στην αίσθηση της αβοηθησίας, στην καλύτερη διαχείριση των αρνητικών συναισθημάτων με την εκμάθηση στρατηγικών επανεστίασης σε άλλα ερεθίσματα, καθώς και στην εκμάθηση αντισταθμιστικών στρατηγικών στις δραστηριότητες που προκαλούν ή/και εντείνουν τον πόνο (Amaro-Díaz et al., 2022). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας φαίνεται να επηρεάζεται από τον τύπο του πόνου, πρέπει να προσαρμόζεται στον εκάστοτε ασθενή, και να συνδυάζεται με άλλες θεραπείες για καλύτερο αποτέλεσμα (Williams et al., n.d.).

3.4. Νευροβιολογικές Βάσεις

3.4.1. Εγκεφαλικές περιοχές

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι περιοχές του εγκεφάλου που φαίνεται να επηρεάζονται από τον χρόνιο πόνο περιλαμβάνουν τον μετωπιαίο φλοιό, τον θάλαμο και περιοχές που εμπλέκονται στη λήψη συναισθηματικών αποφάσεων (πίνακας 2). Επίσης, παρατηρείται επιταχυνόμενη απώλεια της φαιάς ουσίας στα άτομα με χρόνιο πόνο σε σύγκριση με άτομα χωρίς χρόνιο πόνο (Geisser and Kratz, 2018), στον μετωπιαίο φλοιό και στον θάλαμο, καθώς και διαταραχές στην περιφερική εγκεφαλική ροή αίματος και με διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες, οι οποίες υποστηρίζονται κυρίως από τον προμετωπιαίο φλοιό (Nadar et al., 2016). Οι περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται περισσότερο είναι ο σωματοαισθητικός φλοιός, η πρόσθια έλικα του προσαγωγίου, η νήσος, ο προμετωπιαίος φλοιός, ο κάτω βρεγματικός φλοιός, η αμυγδαλή και η περιυδραγωγός φαιά ουσία (periaqueductal gray-PAG) (Amaro-Díaz et al., 2022). Τα ανωτέρω υποδηλώνουν ότι ο χρόνιος πόνος μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλική ατροφία και πρόωρη γήρανση του εγκεφάλου (Geisser and Kratz, 2018, D Raptis et al., 20223), καθώς επηρεάζει δομές υπεύθυνες για τις γνωστικές λειτουργίες.

3.4.2. Νευροφλεγμονή, δυσλειτουργία του ΥΥΕ άξονα (*Υποθάλαμος- Υπόφυση-Επινεφρίδια*) και νευροπλαστικότητα

Ο χρόνιος πόνος μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του συστήματος LC-NE (Locus Coeruleus Noradrenergic system - περιοχή του εγκεφάλου που σχετίζεται με την προσοχή και το άγχος), η οποία μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε προφλεγμονώδη ενεργοποίηση της μικρογλοίας σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη γνωστική λειτουργία και το συναίσθημα. Η νευροφλεγμονή προωθεί τη νευροεκφύλιση και την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών σε ασθενείς με χρόνια πόνο όπως ακριβώς και στη νόσο Alzheimer. Επίσης, η διατάραξη της ομοιόστασης του συστήματος LC-NE, που οδηγεί είτε σε υπερβολική είτε σε ανεπαρκή έκκριση νορεπινεφρίνης, μπορεί να προάγει τη νευροφλεγμονή στον εγκέφαλο (Cao et al., 2019). Η νευροφλεγμονή, η δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ και η έλλειψη νευροπλαστικότητας μπορούν να συμβάλουν σε κεντρικούς μηχανισμούς πόνου στις ρευματικές παθήσεις. Συγκεκριμένα, η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα νευρογλοιακά κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η δυσλειτουργία των φυσιολογικών ελέγχων και ισορροπιών στη μετάδοση του πόνου και η αυξημένη δραστηριότητα στις περιοχές του εγκεφάλου που επεξεργάζονται το πόνο σε απόκριση σε αβλαβή ερεθίσματα είναι όλοι κεντρικοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε χρόνια πόνο (Phillips and Clauw, 2013, S Kalampokini et al., 2009).

Τέλος, το στρες μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές του φλοιομεταιχμιακού συστήματος με συνέπειες τόσο στο χρόνια πόνο όσο και στη ρύθμιση της απόκρισης στο στρες μέσω του άξονα ΥΥΕ. Οι ασθενείς με χρόνια πόνο εμφανίζουν δυσπροσαρμοστικές αντιδράσεις στο στρες, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη σοβαρότητα του πόνου (Vachon-Presseau, 2018).

3.4.3. Απεικονιστικές μελέτες.

Ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με το πόνο, όπως ο σωματοαισθητικός φλοιός, ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου και ο φλοιός της νήσου σε απόκριση σε ερέθισμα του πόνου (Lenoir et al., 2020). Οι διαχρονικές μελέτες με λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (fMRI) δείχνουν ότι καθώς ο πόνος γίνεται χρόνιος, η αναπαράσταση του πόνου στον εγκέφαλο μετατοπίζεται από τις αθητηριακές προς τις συναισθηματικές και μεταιχμιακές περιοχές (McCarberg and Peppin, 2019). Ωστόσο, η fMRI έχει περιορισμένη ικανότητα να καταγράφει τη χρονική δυναμική της απόκρισης του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να αξιολογηθεί καλύτερα με

ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (Lenoir et al., 2020). Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με χρόνια νευροπαθητικό πόνο έχουν παρατηρηθεί παράταση των λανθανουσών περιόδων των δυναμικών N2 και P2 και μείωση του πλάτους κορυφής προς κορυφή των δυναμικών N2 και P2. Σε ασθενείς με ινομυαλγία και δυσλειτουργία των μικρών νευρικών ινών παρατηρήθηκαν μείωση του πλάτους κορυφής προς κορυφή μεταξύ των δυναμικών N2 και P3, καθώς και μεταξύ N1 και P1. Σε ασθενείς με χρόνια πόνο διαφορετικής αιτιολογίας (εκτός νευροπαθητικού πόνου ή δυσλειτουργίας μικρών ινών), οι λανθάνουσες περίοδοι και τα πλάτη των δυναμικών δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφοροποιήσεις συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Τέλος, φαίνεται ότι το πλάτος κορυφής προς κορυφή μεταξύ των δυναμικών N2 και P3 σχετίζεται με την υποκειμενική αντίληψη της έντασης του αλγινού ερεθίσματος (Lenoir et al., 2020). Ασθενείς με χρόνια πόνο λόγω ινομυαλγίας, εμφανίζουν μειωμένη ενεργοποίηση σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την αναστολή της απόκρισης και την προσοχή, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Αυτοί οι ασθενείς, συχνά εμφανίζουν αυξημένη ενεργοποίηση σε περιοχές του εγκεφάλου που συνήθως δεν αποτελούν μέρος του δικτύου αναστολής, ενδεχομένως ως αντισταθμιστικό μηχανισμό. Ενδέχεται η αναστολή της απόκρισης και η αντίληψη του πόνου να βασίζονται σε μερικώς επικαλυπτόμενα εγκεφαλικά δίκτυα και ότι οι πόροι που καταναλώνονται για την επεξεργασία του πόνου μπορεί να μην είναι διαθέσιμοι για έργα που απαιτούν τη χρήση εκτελεστικών λειτουργιών, όπως η αναστολή της απόκρισης (Glass et al., 2011, D Raptis, F Malli et al., 2020).

Πίνακας 2: Εγκεφαλικές Περιοχές που Επηρεάζονται από τον Χρόνιο Πόνο

Εγκεφαλική Περιοχή	Λειτουργία / Ρόλος	Επίδραση από Χρόνιο Πόνο	Πηγή
	Εκτελεστικές		
Μετωπιαίος Φλοιός	λειτουργίες, γνωστικές διεργασίες	Ατροφία, μείωση φαιάς ουσίας	Geisser & Kratz, 2018
Προμετωπιαίος Φλοιός	Λήψη αποφάσεων, προσοχή, αυτορρύθμιση	Δομικές και λειτουργικές βλάβες, γνωστική δυσλειτουργία	Nadar et al., 2016
Θάλαμος	Επεξεργασία αισθητηριακών σημάτων	Απώλεια φαιάς ουσίας, δυσλειτουργική διαβίβαση πόνου	Geisser & Kratz, 2018

Εγκεφαλική Περιοχή	Λειτουργία / Ρόλος	Επίδραση από Χρόνιο Πόνο	Πηγή
Σωματοαισθητικός Φλοιός	Αισθητηριακή αναπαράσταση του σώματος	Υπερδραστηριότητα σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία και ινομυαλγία	Lenoir et al., 2020
Πρόσθια Έλικά Προσαγωγίου (ACC)	Συναισθηματική επεξεργασία πόνου	Αυξημένη ενεργοποίηση σε χρόνιο πόνο	Amaro-Díaz et al., 2022
Φλοιός της Νήσου	Συναισθηματική και αισθητηριακή επεξεργασία	Αυξημένη δραστηριότητα σε ασθενείς με χρόνιο πόνο	Lenoir et al., 2020
Αμυγδαλή	Συναίσθημα, άγχος, φόβος	Ενεργοποιείται κατά τη συναισθηματική εμπειρία πόνου	Amaro-Díaz et al., 2022
Περιδραγωγός Φαϊά Ουσία (PAG)	Αναστολή πόνου, κεντρικός έλεγχος	Ρύθμιση της απόκρισης στον πόνο	Amaro-Díaz et al., 2022
Κάτω Βρεγματικός Φλοιός	Οπτικοχωρική επεξεργασία, προσοχή	Συμμετοχή στην αισθητηριακή επεξεργασία του πόνου	Amaro-Díaz et al., 2022
LC-NE Σύστημα (Locus Coeruleus - Noradrenaline)	Ρύθμιση προσοχής, άγχους, στρες	Δυσλειτουργία, νευροφλεγμονή, εμπλοκή σε Alzheimer	Cao et al., 2019
Φλοιομεταιχμιακό Σύστημα	Συναισθηματική ρύθμιση, αντίδραση στο στρες	Δυσλειτουργία σε χρόνιο στρες/ πόνο	Vachon-Pressseau, 2018

Εγκεφαλικά Περιοχή	Λειτουργία / Ρόλος	Επίδραση από Χρόνιο Πόνο	Πηγή
Οπίσθιος Φλοιός Προσαγωγίου	Αντίληψη πόνου, σωματική αναπαράσταση	Αυξημένη ενεργοποίηση σε ερεθίσματα πόνου	Lenoir et al., 2020
Δίκτυο Αναστολής Απόκρισης (π.χ. IFG, SMA)	Εκτελεστικός έλεγχος, καταστολή απόκρισης	Μειωμένη ενεργοποίηση σε ινομυαλγία, αντισταθμιστική ενεργοποίηση σε άλλες περιοχές	Glass et al., 2011

3.5. Διαφορές Ανάλογα με τον Τύπο του Πόνου

Το μέγεθος και το αποτέλεσμα της συσχέτισης μεταξύ του χρόνιου πόνου και της γνωστικής απόδοσης εξαρτάται από τον τύπο χρόνιου πόνου (Rathbone et al., 2016) (πίνακας 3). Γνωστικοί τομείς όπως η προσοχή μπορεί να είναι εξίσου επηρεασμένοι σε διαφορετικές καταστάσεις χρόνιου πόνου, ενώ άλλοι τομείς της νόησης όπως η έκπτωση των εκτελεστικών λειτουργιών παρατηρείται σε ορισμένους τύπους πόνου. Οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο μπορεί να εμφανίσουν μεγαλύτερη γενική γνωστική εξασθένηση σε σύγκριση με ασθενείς με μικτό νευροπαθητικό και σωματικό πόνο. Προηγούμενες μελέτες σε άτομα με νευροπαθητικό πόνο έχουν δείξει ότι μπορεί να έχουν προβλήματα στη σκέψη ή τη μνήμη. Ωστόσο, επειδή οι έρευνες αυτές δεν είχαν πάντα σωστά επιλεγμένες ομάδες σύγκρισης και χρησιμοποιούσαν γενικά τεστ που δεν είναι πολύ εξειδικευμένα, ίσως δεν κατάφεραν να εντοπίσουν πιο συγκεκριμένες δυσκολίες στη γνωστική λειτουργία (Moriarty et al., 2011). Μια μελέτη κατέδειξε ότι ο χρόνιος πόνος επηρεάζει το σύστημα LC-NE, αλλά αυτή η επίδραση εξαρτάται από τη διάρκεια και το είδος του πόνου. Για παράδειγμα, η επίδραση είναι πιο έντονη όταν ο πόνος διαρκεί περισσότερο (όπως 28 μέρες αντί για 7). Επίσης, τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το είδος του πόνου. Η έρευνα τονίζει ότι οι αλλαγές στο σύστημα αυτό είναι πολύπλοκες και δεν μπορούν να εξηγηθούν πλήρως μόνο με μια απλή μέτρηση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών (Cao et al., 2019).

Οι ασθενείς με ινομυαλγία εμφανίζουν σημαντικά γνωστικά ελλείμματα σε πολλούς τομείς, συμπεριλαμβανομένης της προσοχής, της μνήμης και των εκτελεστικών λειτουργιών. Οι ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικά κάκωση (ΚΕΚ) και χρόνιο πόνο παρουσιάζουν επίσης διαταραχές στην προσοχή και στη μνήμη, αν και η ακριβής σχέση είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί. Οι ασθενείς με

Σύνδρομο σύνθετου περιοχικού πόνου (Complex regional pain syndrome-CRPS) εμφανίζουν ειδικές γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με παραμορφωμένη σωματική αναπαράσταση και συμπτώματα που μοιάζουν με ημιχωρική παραμέληση, αν και τα τυπικά νευροψυχολογικά τεστ δεν μπορούν να εντοπίσουν πλήρως αυτά τα ελλείμματα (Lichtman and Frager, 2020). Επίσης, διαφορές εντοπίζονται και στην επίδοση στην δοκιμασία STROOP. Οι ασθενείς με σύνδρομο ινομυαλγίας (FMS) παρουσίασαν καλύτερη επεξεργασία αρνητικών και θετικών συναισθηματικών λέξεων, υποδηλώνοντας μια επίδραση παρεμβολής από συναισθηματικά φορτισμένα ερεθίσματα. Οι ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία (CLBP) έδειξαν μια προκατάληψη ειδικά για λέξεις που σχετίζονται με πόνο στην πλάτη, η οποία συσχετίστηκε με αυξημένη ένταση πόνου. Τέλος, οι ασθενείς με κροταφογναθικές διαταραχές (TMDs) έδειξαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την προσοχή, τη γνωστική και συναισθηματική επεξεργασία κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας STROOP, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Amaro-Díaz et al., 2022). Οι διαφορές στον χρόνο εμφάνισης και στην ένταση (πλάτος) των εγκεφαλικών σημάτων (ERP) που σχετίζονται με κάποιο γεγονός ήταν πιο εμφανείς σε άτομα με χρόνια νευροπαθητικό πόνο ή ινομυαλγία με βλάβη στις μικρές νευρικές ίνες. Αντίθετα, σε άλλες μορφές χρόνιου πόνου —όπως η κεφαλαλγία τάσεως, η χρόνια προστατίτιδα, η οσφυαλγία και η ημικρανία— οι διαφορές ήταν μικρότερες ή παρουσίαζαν ασυνέπεια στις μελέτες (Lenoir et al., 2020). Επίσης, η απτική οξύτητα ήταν μειωμένη σε ορισμένες μορφές χρόνιου πόνου, όπως η αρθρίτιδα, το σύνδρομο CRPS και η χρόνια οσφυαλγία. Όμως, σε άλλες περιπτώσεις, όπως στο σύνδρομο καυσalgίας στόματος (burning mouth syndrome-BMS), δεν υπήρχε τέτοια μείωση. Αυτό δείχνει ότι ο τρόπος που επηρεάζεται η αφή διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του χρόνιου πόνου (Catley et al., 2014). Η εκτελεστική λειτουργία είναι μειωμένη στην ινομυαλγία, αλλά όχι σε νευροπάθειες ή χρόνια μυοσκελετικό πόνο (Khera and Rangasamy, 2021).

Πίνακας 3: Γνωστικές Διαφορές Ανά Τύπο Χρόνιου Πόνου

Τύπος Πόνου	Γνωστικές Επιπτώσεις	Ειδικά Ευρήματα/ Παρατηρήσεις	Πηγή
Νευροπαθητικός	Γενική γνωστική εξασθένηση (σκέψη, μνήμη)	Περισσότερα ελλείμματα συγκριτικά με τον μικτό πόνο	Moriarty et al., 2011
Ινομυαλγία (FMS)	Μειωμένη προσοχή, μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες	Παρεμβολή από συναισθηματικά	Amaro-Díaz et al., 2022

Τύπος Πόνου	Γνωστικές Επιπτώσεις	Ειδικά Ευρήματα/ Παρατηρήσεις	Πηγή
		φορτισμένες λέξεις στη δοκιμασία STROOP	
Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση + Χρόνιος Πόνος	Διαταραχές προσοχής και μνήμης	Δεν είναι ξεκάθαρη η σχέση ΚΕΚ + χρόνιου πόνου	Lichtman & Frager, 2020
		Τα τυπικά	
CRPS (Σύνδρομο Περίπλοκου Πόνου)	Παραμορφωμένη σωματική αναπαράσταση, ημιαμέλεια	νευροψυχολογικά τεστ δεν εντοπίζουν πάντα τις διαταραχές	Lichtman & Frager, 2020
Χρόνια Οσφυαλγία (CLBP)	Προσοχή εστιασμένη στον πόνο	Συνδέεται με αυξημένη ένταση του πόνου	Amaro-Díaz et al., 2022
Κροταφογναθικές Διαταραχές (TMDs)	Αυξημένη εγκεφαλική ενεργοποίηση σε περιοχές γνωστικής & συναισθηματικής επεξεργασίας	Εντοπίζεται κατά τη δοκιμασία Stroop	Amaro-Díaz et al., 2022
Βλάβη Μικρών Νευρικών Ινών	Αλλαγές στα εγκεφαλικά δυναμικά (ERP)	Εντονότερες σε νευροπαθητικό πόνο και ινομυαλγία	Lenoir et al., 2020
Ημικρανία/ Κεφαλαλγία τάσεως / Χρόνια Προστατίτιδα	Ήπιες ή ασυνεπείς γνωστικές μεταβολές	Τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των μελετών	Lenoir et al., 2020
Burning Mouth Syndrome (BMS)	Δεν εντοπίστηκε γνωστική εξασθένηση	Διατηρείται φυσιολογική η απτική οξύτητα, σε	Catley et al., 2014

Τύπος Πόνου	Γνωστικές Επιπτώσεις	Ειδικά Ευρήματα/ Παρατηρήσεις	Πηγή
		αντίθεση με άλλες παθήσεις	
Μυοσκελετικός Πόνος (γενικά)	Δεν επηρεάζει σημαντικά τις εκτελεστικές λειτουργίες	Οι εκτελεστικές λειτουργίες επηρεάζονται κυρίως στην ινομυαλγία	Khera & Rangasamy, 2021

3.6. Επιπτώσεις στην Ποιότητα Ζωής

Ο χρόνιος πόνος επιδρά στην ποιότητα ζωής ενός ατόμου τόσο σε οικονομικό επίπεδο (ιατρικό κόστος, απώλεια ικανότητα εργασίας, αναπηρία), όσο και σε ψυχοκοινωνικό και λειτουργικό επίπεδο (Khera and Rangasamy, 2021). Ο χρόνιος πόνος φαίνεται να έχει σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών, προκαλώντας διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, κόπωση, δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων και κακή ποιότητα ζωής (Amaro-Díaz et al., 2022; Phillips and Clauw, 2013). Συνεπώς, ο χρόνιος πόνος συνιστά μια πολυδιάστατη κατάσταση που επηρεάζει όχι μόνο τη σωματική υγεία, αλλά και την ψυχολογική ευημερία και τη λειτουργική ανεξαρτησία του ατόμου, καθιστώντας απαραίτητη την ολιστική προσέγγιση στη διαχείρισή του.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο χρόνιος πόνος αποτελεί μια πολυδιάστατη και σύνθετη κατάσταση υγείας που έχει αναγνωριστεί ως μια ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, με σημαντικές επιπτώσεις τόσο στην ατομική όσο και στη δημόσια υγεία. Η πολυπλοκότητά του οφείλεται στη συνύπαρξη βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραμέτρων, επιβεβαιώνοντας την αναγκαιότητα υιοθέτησης του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου για την κατανόηση και τη διαχείρισή του (Bervers et al., 2016; Gatchel et al., 2007).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο χρόνιος πόνος ταξινομείται επίσημα μέσω της ICD-11 ως μια διακριτή πάθηση, με πολλές υποκατηγορίες και ποικίλες αιτιολογίες, μεταξύ των οποίων ο πρωτοπαθής χρόνιος πόνος, ο πόνος σχετιζόμενος με τον καρκίνο, και ο μετεγχειρητικός ή μετατραυματικός πόνος (“ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics,” n.d.). Οι κλινικές εκδηλώσεις του, πέρα από το αίσθημα του πόνου, περιλαμβάνουν σοβαρές λειτουργικές, γνωστικές και συναισθηματικές δυσκολίες, επιβαρύνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (Sachdev et al., 2014; Mathias et al., 2018; Cramer et al., 2018).

Ο επιπολασμός και η επίπτωση του χρόνιου πόνου είναι υψηλά διεθνώς, με ποσοστά που φτάνουν έως και το 50% σε ορισμένους πληθυσμούς, καθιστώντας τον μία από τις κυριότερες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως (Vos et al., 2017; Mills et al., 2019; Sá et al., 2019). Η κατανόηση των αιτιολογικών παραγόντων, που περιλαμβάνουν τόσο οργανικούς όσο και ψυχοκοινωνικούς μηχανισμούς, είναι θεμελιώδης για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας (Kovačević et al., 2024, C Komiotis et al., 2025).

Ο χρόνιος πόνος φαίνεται να επηρεάζει ποικίλες γνωστικές λειτουργίες, όπως την ταχύτητα επεξεργασίας, τη μνήμη, την προσοχή και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Nadar et al., 2016; Pulles et al., 2016; Moriarty et al., 2011). Η γνωστική εξασθένηση μπορεί να είναι αποτέλεσμα του ίδιου του πόνου αλλά και άλλων παραγόντων όπως η φαρμακευτική αγωγή, η ποιότητα του ύπνου και η συναισθηματική επιβάρυνση (Berryman et al., 2014; Higgins et al., 2018). Παράλληλα, παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ χρόνιου πόνου και επιταχυνόμενης εγκεφαλικής γήρανσης, εγκεφαλικής ατροφίας και απώλειας φαιάς ουσίας, ιδιαίτερα στον προμετωπιαίο φλοιό και την αμυγδαλή (Geisser and Kratz, 2018; Amaro-Díaz et al., 2022). Επιπλέον, η νευροφλεγμονή, η δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ και η μειωμένη νευροπλαστικότητα που παρατηρούνται στο χρόνιο πόνο, μειώνουν τις γνωστικές επιδόσεις (Cao et al., 2019). Τέλος, η ψυχολογική κατάσταση του ασθενή, όπως η κατάθλιψη, το άγχος και η εστίαση της προσοχής σε αρνητικά φορτισμένα ερεθίσματα, συνδέονται άμεσα με την ένταση του πόνου και εντείνουν τα γνωστικά ελλείμματα (Ojeda et al., 2018; Van Damme et al., 2004).

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου απαιτεί μία διεπιστημονική προσέγγιση, επικεντρωμένη όχι μόνο στην ανακούφιση από τον πόνο, αλλά και στη ψυχοκοινωνική ενδυνάμωση του ασθενούς, προκειμένου να επιτευχθούν ουσιαστικά και διατηρήσιμα θεραπευτικά αποτελέσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Amaro-Díaz, L., Montoro, C.I., Fischer-Jbali, L.R., Galvez-Sánchez, C.M., 2022. Chronic Pain and Emotional Stroop: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 11, 3259. <https://doi.org/10.3390/jcm11123259>
- Attal, N., Masselin-Dubois, A., Martinez, V., Jayr, C., Albi, A., Fermanian, J., Bouhassira, D., Baudic, S., 2014. Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain J. Neurol.* 137, 904–917. <https://doi.org/10.1093/brain/awt354>
- Aziz, Q., Giamberardino, M.A., Barke, A., Korwisi, B., Baranowski, A.P., Wesselmann, U., Rief, W., Treede, R.-D., The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain, 2019. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain* 160, 69–76. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001362>
- Bangeas A, Poulidou V, Liampas , Marogianni C, Aloizou A M, Tsouris Z, Sgantzios M, Arnaoutoglou M, ogdanos D, Dardiotis E, Siokas V. Advances in Management of Mitochondrial Myopathies. *Int J Mol Sci.* 2025 Jun 5;26(11):5411. doi: 10.3390/ijms26115411.
- Beka D, Marogianni C, Ralli S, Karyda O, Hatzioannou J, Hadjiigeorgiou G M, Dardiotis E, Bizakis I, Skoulakis C E, Lachanas V A. Bilateral Vocal Cord Palsy as the Only Symptom of Thymoma Associated-Myasthenia Gravis. *Maedica (Bucur).* 2022 Mar;17(1):230-233. doi: 10.26574/maedica.2022.17.1.230.
- Bennett, M.I., Kaasa, S., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R.-D., The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain, 2019. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain* 160, 38–44. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001363>
- Benoliel, R., Svensson, P., Evers, S., Wang, S.-J., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R.-D., The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain, 2019. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary headache or orofacial pain. *Pain* 160, 60–68. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001435>

- Berryman, C., Stanton, T.R., Bowering, K.J., Tabor, A., McFarlane, A., Moseley, G.L., 2014. Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clin. Psychol. Rev.* 34, 563–579. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.08.003>
- Beyers, K., The University of Texas at Arlington, Texas, US, Watts, L., The University of Texas at Arlington, Texas, US, Kishino, N.D., West Coast Spine Restoration Center, Riverside, California, US, Gatchel, R.J., The University of Texas at Arlington, Texas, US, 2016. The Biopsychosocial Model of the Assessment, Prevention, and Treatment of Chronic Pain. *US Neurol.* 12, 98. <https://doi.org/10.17925/USN.2016.12.02.98>
- Birklein, F., Schlereth, T., 2015. Complex regional pain syndrome—significant progress in understanding. *Pain* 156, S94–S103. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460344.54470.20>
- Bonica, J.J., 1991. The Management of Pain: The Future, in: Stanley, T.H., Ashburn, M.A., Fine, P.G. (Eds.), *Anesthesiology and Pain Management*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 73–92. https://doi.org/10.1007/978-94-011-3318-0_7
- Butler, S., Landmark, T., Glette, M., Borchgrevink, P., Woodhouse, A., 2016. Chronic widespread pain—the need for a standard definition. *Pain* 157, 541–543. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000417>
- Cao, S., Fisher, D.W., Yu, T., Dong, H., 2019. The link between chronic pain and Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation* 16, 204. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1608-z>
- Catley, M.J., O'Connell, N.E., Berryman, C., Ayhan, F.F., Moseley, G.L., 2014. Is Tactile Acuity Altered in People With Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Pain* 15, 985–1000. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.06.009>
- Cohen, S.P., Vase, L., Hooten, W.M., 2021. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet* 397, 2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Complex Regional Pain Syndrome | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [WWW Document], n.d. URL <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/complex-regional-pain-syndrome> (accessed 10.18.24).
- Cramer, H., Mehling, W.E., Saha, F.J., Dobos, G., Lauche, R., 2018. Postural awareness and its relation to pain: validation of an innovative instrument measuring awareness of body posture in patients with chronic pain. *BMC Musculoskelet. Disord.* 19, 109. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2031-9>
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed, 2013. , Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Fitzcharles, M.-A., Cohen, S.P., Clauw, D.J., Littlejohn, G., Usui, C., Häuser, W., 2022. Chronic primary musculoskeletal pain: a new concept of nonstructural regional pain. *PAIN Rep.* 7, e1024. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001024>
- Fradelos, E., Fradelou, G., Kasidi, E., n.d. Pain: Aspects and treatment in Greek antiquity.
- Furquim, B.D., Flamengui, L.M.S.P., Conti, P.C.R., 2015. TMD and chronic pain: A current view. *Dent. Press J. Orthod.* 20, 127–133. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.20.1.127-133.sar>
- Gatchel, R.J., Peng, Y.B., Peters, M.L., Fuchs, P.N., Turk, D.C., 2007. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol. Bull.* 133, 581–624. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581>
- Geisser, M.E., Kratz, A.L., 2018. Cognitive dysfunction and pain: considerations for future research. *PAIN* 159, 189. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001093>
- Genetic Biomarkers of Pain States, n.d. . Int. Assoc. Study Pain IASP. URL <https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/genetic-biomarkers-of-pain-states/> (accessed 8.3.25).
- Glass, J.M., Williams, D.A., Fernandez-Sanchez, M.-L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M.M., Clauw, D.J., Schmidt-Wilcke, T., 2011. Executive Function in Chronic Pain Patients and Healthy Controls: Different Cortical Activation During Response Inhibition in Fibromyalgia. *J. Pain* 12, 1219–1229. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.007>
- Gomes, M.C., Perazzo, M.F., Barbosa Neves, É.T., Firmino, R.T., Lopes, R.T., Assunção, C.M., Ferreira, F.M., Paiva, S.M., Granville-Garcia, A.F., 2021. The Impact of Dental Pain due to Caries in the Oral Health-Related Quality of Life of Children. *J. Dent. Child.* 88, 80–85.
- Grundy, L., Erickson, A., Brierley, S.M., 2019. Visceral Pain. *Annu. Rev. Physiol.* 81, 261–284. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114525>

- Hadjigeorgiou G M, Kountra P M, Koutsis G, Tsimourtou V, Siokas V, Dardioti M, Rikos D, Marogianni C, Aloizou A M, Karadima G, Ralli S, Grigoriadis N, Bogdanos D, Panas M, Dardiotis E. Replication study of GWAS risk loci in Greek multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2019 Feb;40(2):253-260. doi: 10.1007/s10072-018-3617-6. Epub 2018 Oct 26.
- Herrera-Escobar, J.P., Apoj, M., Weed, C., Harlow, A.F., Al Rafai, S.S., Lilley, E., Kasotakis, G., Brasel, K., Kaafarani, H.M.A., Velmahos, G., Salim, A., Haider, A.H., 2018. Association of pain after trauma with long-term functional and mental health outcomes. *J. Trauma Acute Care Surg*. 85, 773–779. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002017>
- Higgins, D.M., Martin, A.M., Baker, D.G., Vasterling, J.J., Risbrough, V., 2018. The Relationship Between Chronic Pain and Neurocognitive Function: A Systematic Review. *Clin. J. Pain* 34, 262–275. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000536>
- ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [WWW Document], n.d. URL <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1581976053> (accessed 10.4.24).
- Jääskeläinen, S.K., 2019. Differential Diagnosis of Chronic Neuropathic Orofacial Pain: Role of Clinical Neurophysiology. *J. Clin. Neurophysiol.* 36, 422. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000583>
- Jongsma, M.L.A., Postma, S.A.E., Souren, P., Arns, M., Gordon, E., Vissers, K., Wilder-Smith, O., Rijn, C.M. van, Goor, H. van, 2011. Neurodegenerative Properties of Chronic Pain: Cognitive Decline in Patients with Chronic Pancreatitis. *PLOS ONE* 6, e23363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023363>
- Kalampokini S, Marogianni C, Georgouli D, Xiromerisiou G. A mitochondrial disorder presenting as chorea. *European Journal of Neurology* 28, 782-782
- Khan, J., Zusman, T., Wang, Q., Eliav, E., 2019. Acute and Chronic Pain in Orofacial Trauma Patients. *J. Endod.*, Papers from the 2018 Meeting of the World Congress on Dental Traumatology 45, S28–S38. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.05.010>
- Khera, T., Rangesamy, V., 2021. Cognition and Pain: A Review. *Front. Psychol.* 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.673962>
- Komiotis C, Poulidou V, Tsika A, Liampas I, Marogianni C, Zoupa E, Stamati P, Ntoskas T, Dardiotis E, Siokas V. Genetic Perspectives on Transient Global Amnesia: A Narrative Review. *Clinical Neurology and Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2025.109163>
- Kotsimpou S, Liampas I, Dastamani M, Marogianni C, Stamati P, Tsika A, Messinis M, Nasios G, Dardiotis E, Siokas V. Evaluation of Computer-Based Cognitive Training on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease (PD-MCI): A Review *J Clin Med*. 2025 Apr 26;14(9):3001. doi: 10.3390/jcm14093001.
- Kovačević, I., Pavić, J., Filipović, B., Ozimec Vulinec, Š., Ilić, B., Petek, D., 2024. Integrated Approach to Chronic Pain—The Role of Psychosocial Factors and Multidisciplinary Treatment: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 21, 1135. <https://doi.org/10.3390/ijerph21091135>
- Lenoir, D., Willaert, W., Coppieters, I., Malfliet, A., Ickmans, K., Nijs, J., Vonck, K., Meeus, M., Cagnie, B., 2020. Electroencephalography During Nociceptive Stimulation in Chronic Pain Patients: A Systematic Review. *Pain Med*. 21, 3413–3427. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa131>
- Liampas I, Demiri S, Stamati P, Lazarou L, Michailides C, Marogianni C, Tsika A, Siokas V, Dardiotis E. Factors associated with motor manifestations in older adults with Alzheimer's dementia: a cross-sectional analysis. *Eur Geriatr Med*. 2025 Jul 21. doi: 10.1007/s41999-025-01259-z. Online ahead of print.
- Liampas I, Demiri S, Siokas V, Tsika A, Marogianni C, Stamati P, Nasios G, Messinis L, Lyketsos C G, Dardiotis E. Apolipoprotein E Alleles and Motor Signs in Older Adults with Alzheimer's Dementia. *Int J Mol Sci*. 2025 Sep 3;26(17):8562. doi: 10.3390/ijms26178562.
- Lichtman, E., Frager, N.S., 2020. Pain and Cognition: A Narrative Review of the Effects of Chronic Pain on Neuropsychological Functioning. *Sci. Posters*. <https://doi.org/10.14293/S2199-1006.1.SOR-PPN658Z.v1>
- Marogianni C, Georgouli D, Dadouli K, Ntellas P, Rikos D, Hadjigeorgiou G M, Spanaki C, Xiromerisiou G. Identification of a novel de novo KMT2B variant in a Greek dystonia patient via exome sequencing genotype-phenotype correlations of all published cases. *Mol Biol Rep*. 2021 Jan;48(1):371-379. doi: 10.1007/s11033-020-06057-3. Epub 2020 Dec 9.

- Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G M, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 10;21(22):8421. doi: 10.3390/ijms21228421.
- Marogianni C, Rikos D, Provatas A, Dadouli K, Ntellas P, Tsitsi P, Patrinos G, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G M, Xiromerisiou G. The role of C9orf72 in neurodegenerative disorders: a systematic review, an updated meta-analysis, and the creation of an online database. *Neurobiol Aging.* 2019 Dec;84:238.e25-238.e34. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.012. Epub 2019 Apr 24.
- Marogianni C, Dardiotis E, Xiromerisiou G. Gaucher disease: a lysosomal storage disorder with many types. *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας* 31, 102-109
- Marogianni C, Siokas V, Dardiotis E. Recent advances in the detection and management of motor dysfunction in Alzheimer's disease. *Psychiatriki.* 2025 Jul 2;36(2):97-100. doi: 10.22365/jpsych.2025.012. Epub 2025 May 14.
- Mathias, J.L., Cant, M.L., Burke, A.L.J., 2018. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med.* 52, 198–210. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.05.023>
- Mazza, S., Frot, M., Rey, A.E., 2018. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, Chronic Pain and Psychiatric Disorders* 87, 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.08.006>
- McCarberg, B., Peppin, J., 2019. Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Med.* 20, 2421–2437. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz017>
- Mills, S.E.E., Nicolson, K.P., Smith, B.H., 2019. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br. J. Anaesth.* 123, e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
- Moriarty, O., McGuire, B.E., Finn, D.P., 2011. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Prog. Neurobiol.* 93, 385–404. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.002>
- Nadar, M.S., Jasem, Z., Manee, F.S., 2016. The Cognitive Functions in Adults with Chronic Pain: A Comparative Study. *Pain Res. Manag.* 2016, 5719380. <https://doi.org/10.1155/2016/5719380>
- Nahin, R.L., Feinberg, T., Kapos, F.P., Terman, G.W., 2023. Estimated Rates of Incident and Persistent Chronic Pain Among US Adults, 2019-2020. *JAMA Netw. Open* 6, e2313563. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.13563>
- Nicholas, M., Vlaeyen, J.W.S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Giamberardino, M.A., Goebel, A., Korwisi, B., Perrot, S., Svensson, P., Wang, S.-J., Treede, R.-D., The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain, 2019. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain* 160, 28–37. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>
- Obermann, M., Holle, D., Naegel, S., Diener, H.-C., 2011. Headache attributable to nonvascular intracranial disorders. *Curr. Pain Headache Rep.* 15, 314–323. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0193-3>
- Ojeda, B., Dueñas, M., Salazar, A., Mico, J.A., Torres, L.M., Failde, I., 2018. Factors Influencing Cognitive Impairment in Neuropathic and Musculoskeletal Pain and Fibromyalgia. *Pain Med.* 19, 499–510. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx024>
- Olesen, A.E., Farmer, A.D., Olesen, S.S., Aziz, Q., Drewes, A.M., 2016. Management of Chronic Visceral Pain. *Pain Manag.* 6, 469–486. <https://doi.org/10.2217/pmt-2015-0011>
- Oosterman, J.M., Derksen, L.C., van Wijck, A.J., Kessels, R.P., Veldhuijzen, D.S., 2012. Executive and Attentional Functions in Chronic Pain: Does Performance Decrease with Increasing Task Load? *Pain Res. Manag.* 17, 962786. <https://doi.org/10.1155/2012/962786>
PAE-Survey-on-Chronic-Pain-June-2017.pdf, n.d.
- Paley, E.G., Johnson, M.I., Paley, C.A., 2023. Understanding pain in modern society: insights from attitudes to pain in the Medieval Period. *Front. Pain Res.* 4, 1162569. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1162569>
- Perrot, S., Cohen, M., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R.-D., The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain, 2019. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic

- secondary musculoskeletal pain. *Pain* 160, 77–82.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001389>
- Phelps, C.E., Navratilova, E., Porreca, F., 2021. Cognition in the Chronic Pain Experience: Preclinical Insights. *Trends Cogn. Sci.* 25, 365–376. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.01.001>
- Phillips, K., Clauw, D.J., 2013. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum.* 65, 291–302. <https://doi.org/10.1002/art.37739>
- Prevalence of orofacial and head pain: an umbrella review of systematic reviews, 2024. . *J. Oral Facial Pain Headache*. <https://doi.org/10.22514/jofph.2024.022>
- Pulles, W.L.J.A., Oosterman, J., Pulles, W.L.J.A., 2016. PSYCHOLOGY, PSYCHIATRY & BRAIN NEUROSCIENCE SECTION Original Research Article The Role of Neuropsychological Performance in the Relationship Between Chronic Pain and Functional Physical Impairment.
- Raffaelli, W., Tenti, M., Corrado, A., Malafoglia, V., Ilari, S., Balzani, E., Bonci, A., 2021. Chronic Pain: What Does It Mean? A Review on the Use of the Term Chronic Pain in Clinical Practice. *J. Pain Res.* Volume 14, 827–835. <https://doi.org/10.2147/JPR.S303186>
- Raptis D, Zarogiannis S, Lampropoulos I, Sinani O, Siachpazidou D, Pouliou L, Rapti G, Marogianni C, Kapsalaki E, Pastaka C, Malli F, Gourgoulis K, Xiromerisiou G. Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with brain iron deposition. *European Respiratory Journal* 2023 62(suppl 67): PA3586; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA3586>
- Raptis D, Malli F, Rapti G, Siachpazidou G, Marogianni C, Daniil Z, Dimeas I, Giamouzis G, Pastaka C, Xiromerisiou G, Gourgoulis K I. Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with cardiovascular disease: a candidate gene association study. *European Respiratory Journal* 2020 56(suppl 64): 1337; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1337>
- Rathbone, M., Parkinson, W., Rehman, Y., Jiang, S., Bhandari, M., Kumbhare, D., 2016. Magnitude and variability of effect sizes for the associations between chronic pain and cognitive test performances: a meta-analysis. *Br. J. Pain* 10, 141–155.
<https://doi.org/10.1177/2049463716642600>
- Rekatsina, M., Paladini, A., Piroli, A., Zis, P., Pergolizzi, J.V., Varrassi, G., 2020. Pathophysiologic Approach to Pain Therapy for Complex Pain Entities: A Narrative Review. *Pain Ther.* 9, 7–21.
<https://doi.org/10.1007/s40122-019-00147-2>
- Rikos D, Marogianni C, Provatas A, Bourinaris T, Arnaoutoglou M, Stathis P, Patrinos G P, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G M, Xiromerisiou G. Screening for the C9ORF72 expansion in Greek Huntington Disease phenocopies and controls and meta-analysis of current data. *Tremor other Hyperkinet Mov(N Y)*. 2020 Jun 12;10:5. doi: 10.5334/tohm.61.
- Sá, K.N., Moreira, L., Baptista, A.F., Yeng, L.T., Teixeira, M.J., Galhardoni, R., De Andrade, D.C., 2019. Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. *PAIN Rep.* 4, e779. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000779>
- Sachdev, P.S., Blacker, D., Blazer, D.G., Ganguli, M., Jeste, D.V., Paulsen, J.S., Petersen, R.C., 2014. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 634–642.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
- Scholz, J., Finnerup, N.B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M.I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K.D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M.A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Nurmikko, T., Perrot, S., Raja, S.N., Rice, A.S.C., Rowbotham, M.C., Schug, S., Simpson, D.M., Smith, B.H., Svensson, P., Vlaeyen, J.W., Wang, S.-J., Barke, A., Rief, W., Treede, R.-D., Group (NeuPSIG), C.C. of the N.P.S.I., Pain (IASP), T.F. for the C. of C.P. of the I.A. for the S. of, 2019. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 160, 53.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- Sessle, B.J., 2021. Chronic Orofacial Pain: Models, Mechanisms, and Genetic and Related Environmental Influences. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 7112. <https://doi.org/10.3390/ijms22137112>
- Sinani O, Dadouli K, Ntellas P, Kapsalaki E, Vlychou M, Raptis D G, Marogianni C, Markou K, Dardiotis E, Xiromerisiou G. Association between white matter lesions and Parkinson's disease: an impact on Postural/Gait difficulty phenotype and cognitive performance. *Neurol Res.* 2022 Dec;44(12):1122-1131. doi: 10.1080/01616412.2022.2112378. Epub 2022 Aug 22.
- Sokratous Maria, Schottlaender Lucia, Thomas Bourinaris, Marogianni Chrysoula, Arnaoutoglou Marianthi, Patrikiou Eleni, Ralli Styliani, Markou Aikaterini, Dardiotis Efthimios, Houlden Henry,

- Hadjigeorgiou Georgios M, Xiromerisiou Georgia. Prevalence of C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in Greek patients with sporadic ALS. *Amyotroph Lateral Scle Frontotemporel Degener.* 2020 Aug;21(5-6):470-472. doi: 10.1080/21678421.2020.1757115. Epub 2020 Apr 26.
- Toom, K., Braschinsky, M., Obermann, M., Katsarava, Z., 2021. Secondary headache attributed to exposure to or overuse of a substance. *Cephalalgia Int. J. Headache* 41, 443–452. <https://doi.org/10.1177/0333102420942238>
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M.I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N.B., First, M.B., Giamberardino, M.A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B.H., Svensson, P., Vlaeyen, J.W.S., Wang, S.-J., 2015. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156, 1003–1007. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000160>
- Vachon-Presseau, E., 2018. Effects of stress on the corticolimbic system: implications for chronic pain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, Chronic Pain and Psychiatric Disorders* 87, 216–223. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.014>
- Van Damme, S., Crombez, G., Eccleston, C., 2004. Disengagement from pain: the role of catastrophic thinking about pain. *Pain* 107, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.09.023>
- Vos, T., Abajobir, A.A., Abate, K.H., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abd-Allah, F., Abdulkader, R.S., Abdulle, A.M., Abebo, T.A., Abera, S.F., Aboyans, V., Abu-Raddad, L.J., Ackerman, I.N., Adamu, A.A., Adetokunboh, O., Afarideh, M., Afshin, A., Agarwal, S.K., Aggarwal, R., Agrawal, A., Agrawal, S., Ahmadieh, H., Ahmed, M.B., Aichour, M.T.E., Aichour, A.N., Aichour, I., Aiyar, S., Akinyemi, R.O., Akseer, N., Al Lami, F.H., Alahdab, F., Al-Aly, Z., Alam, K., Alam, N., Alam, T., Alasfoor, D., Alene, K.A., Ali, R., Alizadeh-Navaei, R., Alkerwi, A., Alla, F., Allebeck, P., Allen, C., Al-Maskari, F., Al-Raddadi, R., Alsharif, U., Alsowaidi, S., Altirkawi, K.A., Amare, A.T., Amini, E., Ammar, W., Amoako, Y.A., Andersen, H.H., Antonio, C.A.T., Anwari, P., Ärnlöv, J., Artaman, A., Aryal, K.K., Asayesh, H., Asgedom, S.W., Assadi, R., Atey, T.M., Ataifu, N.T., Atre, S.R., Avila-Burgos, L., Avokphako, E.F.G.A., Awasthi, A., Bacha, U., Badawi, A., Balakrishnan, K., Banerjee, A., Bannick, M.S., Barac, A., Barber, R.M., Barker-Collo, S.L., Bärnighausen, T., Barquera, S., Barregard, L., Barrero, L.H., Basu, S., Battista, B., Battle, K.E., Baune, B.T., Bazargan-Hejazi, S., Beardsley, J., Bedi, N., Beghi, E., Béjot, Y., Bekele, B.B., Bell, M.L., Bennett, D.A., Bensenor, I.M., Benson, J., Berhane, A., Berhe, D.F., Bernabé, E., Betsu, B.D., Beuran, M., Beyene, A.S., Bhala, N., Bhansali, A., Bhatt, S., Bhutta, Z.A., Biadgilign, S., Bicer, B.K., Bienhoff, K., Bikbov, B., Birungi, C., Biryukov, S., Bisanzio, D., Bizuayehu, H.M., Boneya, D.J., Boufous, S., Bourne, R.R.A., Brazinova, A., Brugha, T.S., Buchbinder, R., Bulto, L.N.B., Bumgarner, B.R., Butt, Z.A., Cahuana-Hurtado, L., Cameron, E., Car, M., Carabin, H., Carapetis, J.R., Cárdenas, R., Carpenter, D.O., Carrero, J.J., Carter, A., Carvalho, F., Casey, D.C., Caso, V., Castañeda-Orjuela, C.A., Castle, C.D., Catalá-López, F., Chang, H.-Y., Chang, J.-C., Charlson, F.J., Chen, H., Chibalabala, M., Chibueze, C.E., Chisumpa, V.H., Chitheer, A.A., Christopher, D.J., Ciobanu, L.G., Cirillo, M., Colombara, D., Cooper, C., Cortesi, P.A., Criqui, M.H., Crump, J.A., Dadi, A.F., Dalal, K., Dandona, L., Dandona, R., Das Neves, J., Davitoiu, D.V., De Courten, B., De Leo, D.D., Defo, B.K., Degenhardt, L., Deiparine, S., Dellavalle, R.P., Deribe, K., Des Jarlais, D.C., Dey, S., Dharmaratne, S.D., Dhillon, P.K., Dicker, D., Ding, E.L., Djalalinia, S., Do, H.P., Dorsey, E.R., Dos Santos, K.P.B., Douwes-Schultz, D., Doyle, K.E., Driscoll, T.R., Dubey, M., Duncan, B.B., El-Khatib, Z.Z., Ellerstrand, J., Enayati, A., Endries, A.Y., Ermakov, S.P., Erskine, H.E., Eshrati, B., Eskandarieh, S., Esteghamati, A., Estep, K., Fanuel, F.B.B., Farinha, C.S.E.S., Faro, A., Farzadfar, F., Fazeli, M.S., Feigin, V.L., Fereshtehnejad, S.-M., Fernandes, J.C., Ferrari, A.J., Feyissa, T.R., Filip, I., Fischer, F., Fitzmaurice, C., Flaxman, A.D., Flor, L.S., Foigt, N., Foreman, K.J., Franklin, R.C., Fullman, N., Fürst, T., Furtado, J.M., Futran, N.D., Gakidou, E., Ganji, M., Garcia-Basteiro, A.L., Gebre, T., Gebrehiwot, T.T., Geleto, A., Gemechu, B.L., Gesesew, H.A., Gething, P.W., Ghajar, A., Gibney, K.B., Gill, P.S., Gillum, R.F., Ginawi, I.A.M., Giref, A.Z., Gishu, M.D., Giussani, G., Godwin, W.W., Gold, A.L., Goldberg, E.M., Gona, P.N., Goodridge, A., Gopalani, S.V., Goto, A., Goulart, A.C., Griswold, M., Gugni, H.C., Gupta, Rahul, Gupta, Rajeev, Gupta, T., Gupta, V., Hafezi-Nejad, N., Hailu, G.B., Hailu, A.D., Hamadeh, R.R., Hamidi, S., Handal, A.J., Hankey, G.J., Hanson, S.W., Hao, Y., Harb, H.L., Hareri, H.A., Haro, J.M., Harvey, J., Hassanvand, M.S., Havmoeller, R., Hawley, C., Hay, S.I., Hay, R.J., Henry, N.J., Heredia-Pi, I.B., Hernandez, J.M., Heydarpour, P., Hoek, H.W.,

Hoffman, H.J., Horita, N., Hosgood, H.D., Hostiuc, S., Hotez, P.J., Hoy, D.G., Htet, A.S., Hu, G., Huang, H., Huynh, C., Iburg, K.M., Igumbor, E.U., Ikeda, C., Irvine, C.M.S., Jacobsen, K.H., Jahanmehr, N., Jakovljevic, M.B., Jassal, S.K., Javanbakht, M., Jayaraman, S.P., Jeemon, P., Jensen, P.N., Jha, V., Jiang, G., John, D., Johnson, S.C., Johnson, C.O., Jonas, J.B., Jürisson, M., Kabir, Z., Kadel, R., Kahsay, A., Kamal, R., Kan, H., Karam, N.E., Karch, A., Karema, C.K., Kasaeian, A., Kassa, G.M., Kassaw, N.A., Kassebaum, N.J., Kastor, A., Katikireddi, S.V., Kaul, A., Kawakami, N., Keiyoro, P.N., Kengne, A.P., Keren, A., Khader, Y.S., Khalil, I.A., Khan, E.A., Khang, Y.-H., Khosravi, A., Khubchandani, J., Kiadaliri, A.A., Kieling, C., Kim, Y.J., Kim, D., Kim, P., Kimokoti, R.W., Kinfu, Y., Kisa, A., Kissimova-Skarbek, K.A., Kivimaki, M., Knudsen, A.K., Kokubo, Y., Kolte, D., Kopec, J.A., Kosen, S., Koul, P.A., Koyanagi, A., Kravchenko, M., Krishnaswami, S., Krohn, K.J., Kumar, G.A., Kumar, P., Kumar, S., Kyu, H.H., Lal, D.K., Lalloo, R., Lambert, N., Lan, Q., Larsson, A., Lavados, P.M., Leasher, J.L., Lee, P.H., Lee, J.-T., Leigh, J., Leshargie, C.T., Leung, J., Leung, R., Levi, M., Li, Yichong, Li, Yongmei, Li Kappe, D., Liang, X., Liben, M.L., Lim, S.S., Linn, S., Liu, P.Y., Liu, A., Liu, S., Liu, Y., Lodha, R., Logroscino, G., London, S.J., Looker, K.J., Lopez, A.D., Lorkowski, S., Lotufo, P.A., Low, N., Lozano, R., Lucas, T.C.D., Macarayan, E.R.K., Magdy Abd El Razek, H., Magdy Abd El Razek, M., Mahdavi, M., Majdan, M., Majdzadeh, R., Majeed, A., Malekzadeh, R., Malhotra, R., Malta, D.C., Mamun, A.A., Manguerra, H., Manhertz, T., Mantilla, A., Mantovani, L.G., Mapoma, C.C., Marczak, L.B., Martinez-Raga, J., Martins-Melo, F.R., Martopullo, I., März, W., Mathur, M.R., Mazidi, M., McAlinden, C., McGaughey, M., McGrath, J.J., McKee, M., McNellan, C., Mehata, S., Mehndiratta, M.M., Mekonnen, T.C., Memiah, P., Memish, Z.A., Mendoza, W., Mengistie, M.A., Mengistu, D.T., Mensah, G.A., Meretoja, T.J., Meretoja, A., Mezgebe, H.B., Micha, R., Millier, A., Miller, T.R., Mills, E.J., Mirarefin, M., Mirrahimov, E.M., Misganaw, A., Mishra, S.R., Mitchell, P.B., Mohammad, K.A., Mohammadi, A., Mohammed, K.E., Mohammed, S., Mohanty, S.K., Mokdad, A.H., Mollenkopf, S.K., Monasta, L., Montico, M., Moradi-Lakeh, M., Moraga, P., Mori, R., Morozoff, C., Morrison, S.D., Moses, M., Mountjoy-Venning, C., Mruts, K.B., Mueller, U.O., Muller, K., Murdoch, M.E., Murthy, G.V.S., Musa, K.I., Nachega, J.B., Nagel, G., Naghavi, M., Naheed, A., Naidoo, K.S., Naldi, L., Nangia, V., Natarajan, G., Negasa, D.E., Negoi, R.I., Negoi, I., Newton, C.R., Ngunjiri, J.W., Nguyen, T.H., Nguyen, Q.L., Nguyen, C.T., Nguyen, G., Nguyen, M., Nichols, E., Ningrum, D.N.A., Nolte, S., Nong, V.M., Norrving, B., Noubiap, J.J.N., O'Donnell, M.J., Ogbo, F.A., Oh, I.-H., Okoro, A., Oladimeji, O., Olagunju, T.O., Olagunju, A.T., Olsen, H.E., Olusanya, B.O., Olusanya, J.O., Ong, K., Opio, J.N., Oren, E., Ortiz, A., Osgood-Zimmerman, A., Osman, M., Owolabi, M.O., Pa, M., Pacella, R.E., Pana, A., Panda, B.K., Papachristou, C., Park, E.-K., Parry, C.D., Parsaeian, M., Patten, S.B., Patton, G.C., Paulson, K., Pearce, N., Pereira, D.M., Perico, N., Pesudovs, K., Peterson, C.B., Petzold, M., Phillips, M.R., Pigott, D.M., Pillay, J.D., Pinho, C., Plass, D., Pletcher, M.A., Popova, S., Poulton, R.G., Pourmalek, F., Prabhakaran, D., Prasad, N.M., Prasad, N., Purcell, C., Qorbani, M., Quansah, R., Quintanilla, B.P.A., Rabiee, R.H.S., Radfar, A., Rafay, A., Rahimi, K., Rahimi-Movaghar, A., Rahimi-Movaghar, V., Rahman, M.H.U., Rahman, M., Rai, R.K., Rajsic, S., Ram, U., Ranabhat, C.L., Rankin, Z., Rao, P.C., Rao, P.V., Rawaf, S., Ray, S.E., Reiner, R.C., Reinig, N., Reitsma, M.B., Remuzzi, G., Renzaho, A.M.N., Resnikoff, S., Rezaei, S., Ribeiro, A.L., Ronfani, L., Roshandel, G., Roth, G.A., Roy, A., Rubagotti, E., Ruhago, G.M., Saadat, S., Sadat, N., Safdarian, M., Safi, S., Safiri, S., Sagar, R., Sahathevan, R., Salama, J., Saleem, H.O.B., Salomon, J.A., Salvi, S.S., Samy, A.M., Sanabria, J.R., Santomauro, D., Santos, I.S., Santos, J.V., Santric Milicevic, M.M., Sartorius, B., Satpathy, M., Sawhney, M., Saxena, S., Schmidt, M.I., Schneider, I.J.C., Schöttker, B., Schwebel, D.C., Schwendicke, F., Seedat, S., Sepanlou, S.G., Servan-Mori, E.E., Setegn, T., Shackelford, K.A., Shaheen, A., Shaikh, M.A., Shamsipour, M., Shariful Islam, S.M., Sharma, J., Sharma, R., She, J., Shi, P., Shields, C., Shifa, G.T., Shigematsu, M., Shinohara, Y., Shiri, R., Shirkoobi, R., Shirude, S., Shishani, K., Shrim, M.G., Sibai, A.M., Sigfusdottir, I.D., Silva, D.A.S., Silva, J.P., Silveira, D.G.A., Singh, J.A., Singh, N.P., Sinha, D.N., Skiadaresi, E., Skirbekk, V., Slepak, E.L., Sligar, A., Smith, D.L., Smith, M., Sobaih, B.H.A., Sobngwi, E., Sorensen, R.J.D., Sousa, T.C.M., Sposato, L.A., Sreeramareddy, C.T., Srinivasan, V., Stanaway, J.D., Stathopoulou, V., Steel, N., Stein, M.B., Stein, D.J., Steiner, T.J., Steiner, C., Steinke, S., Stokes, M.A., Stovner, L.J., Strub, B., Subart, M., Sufiyan, M.B., Sunguya, B.F., Sur, P.J., Swaminathan, S., Sykes, B.L., Sylte, D.O., Tabarés-Seisdedos, R., Taffere, G.R., Takala, J.S., Tandon, N., Tavakkoli, M.,

- Taveira, N., Taylor, H.R., Tehrani-Banihashemi, A., Tekelab, T., Terkawi, A.S., Tesfaye, D.J., Tessema, B., Thamsuwan, O., Thomas, K.E., Thrift, A.G., Tiruye, T.Y., Tobe-Gai, R., Tollanes, M.C., Tonelli, M., Topor-Madry, R., Tortajada, M., Touvier, M., Tran, B.X., Tripathi, S., Troeger, C., Truelsen, T., Tsoi, D., Tuem, K.B., Tuzcu, E.M., Tyrovolas, S., Ukwaja, K.N., Undurraga, E.A., Uneke, C.J., Updike, R., Uthman, O.A., Uzochukwu, B.S.C., Van Boven, J.F.M., Varughese, S., Vasankari, T., Venkatesh, S., Venketasubramanian, N., Vidavalur, R., Violante, F.S., Vladimirov, S.K., Vlassov, V.V., Vollset, S.E., Wadilo, F., Wakayo, T., Wang, Y.-P., Weaver, M., Weichenthal, S., Weiderpass, E., Weintraub, R.G., Werdecker, A., Westerman, R., Whiteford, H.A., Wijeratne, T., Wiysonge, C.S., Wolfe, C.D.A., Woodbrook, R., Woolf, A.D., Workicho, A., Xavier, D., Xu, G., Yadgir, S., Yaghoubi, M., Yakob, B., Yan, L.L., Yano, Y., Ye, P., Yimam, H.H., Yip, P., Yonemoto, N., Yoon, S.-J., Yotebieng, M., Younis, M.Z., Zaidi, Z., Zaki, M.E.S., Zegeye, E.A., Zenebe, Z.M., Zhang, X., Zhou, M., Zipkin, B., Zodpey, S., Zuhlke, L.J., Murray, C.J.L., 2017. 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. *The Lancet* 390, 1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Williams, A.C. de C., Fisher, E., Hearn, L., Eccleston, C., n.d. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults - Williams, AC de C - 2020 | Cochrane Library.
- Xiao, J. (Ed.), 2020. *Physical Exercise for Human Health*, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer Nature Singapore, Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1>
- Xiromerisiou G, Marogianni C, Lampropoulos I C, Dardiotis E, Speletas M, Ntavaroukas P, Androutsopoulou A, Kalala F, Grigoriadis N, Papoutsopoulou S. Peripheral Inflammatory Markers TNF- α and CCL2 Revisited: Association with Parkinson's Disease Severity. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 23;24(1):264. doi: 10.3390/ijms24010264.
- Xiromerisiou G, Marogianni C, Androutsopoulou A, Ntavaroukas P, Mysiris D, Papoutsopoulou S. Parkinson's Disease, It Takes Guts: The Correlation between Intestinal Microbiome and Cytokine Network with Neurodegeneration. *Biology (Basel)*. 2023 Jan 7;12(1):93. doi: 10.3390/biology12010093.
- Xiromerisiou G, Dadouli K, Marogianni C, Provatas A, Ntellas P, Rikos D, Stathis P, Georgouli D, Loules G, Zamanakou M, Hadjigeorgiou G M. A novel homozygous SACS mutation identified by whole exome sequencing-genotype phenotype correlations of all published cases. *J Mol Neurosci*. 2020 Jan;70(1):131-141. doi: 10.1007/s12031-019-01410-z. Epub 2019 Nov 7.
- Xiromerisiou G, Marogianni C, Dadouli K, Zompola C, Georgouli D, Provatas A, Theodorou A, Zervas P, Nikolaidou C, Stergiou S, Ntellas P, Sokratous M, Stathis P, Paraskevas G P, Bonakis A, Voumvourakis K, Hadjichristodoulou C, Hadjigeorgiou G M, Tsivgoulis G. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy revisited: Genotype-phenotype correlations of all published cases. *Neurol Genet*. 2020 May 11;6(3):e434. doi: 10.1212/NXG.0000000000000434. eCollection 2020 Jun.
- Xiromerisiou G, Lampropoulos I C, Dermizakis E V, Vikelis M, Marogianni C, Mysiris D, Argyriou A. Single OnabotulinumtoxinA Session Add-On to Carbamazepine or Oxcarbazepine in Treatment-Refractory Trigeminal Neuralgia: A Case Series with 24-Week Follow Up. *Toxins (Basel)*. 2023 Aug 31;15(9):539. doi: 10.3390/toxins15090539.
- Yao, S., Liu, X., Yang, W., Wang, X., 2011. Preattentive Processing Abnormalities in Chronic Pain: Neurophysiological Evidence from Mismatch Negativity. *Pain Med*. 12, 773–781. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01097.x>
- Yoon, S.Y., Oh, J., 2018. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J. Intern. Med.* 33, 1058–1069. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162>
- Zimmer, Z., Fraser, K., Grol-Prokopczyk, H., Zajacova, A., 2022. A global study of pain prevalence across 52 countries: examining the role of country-level contextual factors. *Pain* 163, 1740–1750. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002557>