



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η επίδραση του Χρόνιου Οσφυϊκού Πόνου στη
Νευροπλαστικότητα του Εγκεφάλου.**

ΦΩΤΕΙΝΗ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΙΔΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΠΕ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

ΛΑΡΙΣΑ ΜΑΙΟΣ 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE**



**POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NEUROREHABILITATION**

**Director of the Postgraduate Program: Associate professor
EFTHIMIOS G. DARDIOTIS**

DIPLOMA THESIS

The effect of Chronic Low Back on Brain Neuroplasticity

FOTINI PAPANIKOLAOU

Submitted for partial completion of
requirements in order to obtain the
Master of Science Degree on
«NEUROREHABILITATION»

Larissa, May 2023

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα 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:

Φωτεινή Παπανικολάου

ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.
2. Σγαντζός Μαρκος, Αναπλ. Καθηγητής Ανατομίας-Ιστορίας της Ιατρικής ΠΘ
3. Σιώκας Βασίλειος, Διδάκτωρ Ιατρικής Π.Θ.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The effect of Chronic Low Back on Brain Neuroplasticity

Στους δύσκολους αποχαιρετισμούς

Στον μπαμπά μου

Περιεχόμενα

Πρόλογος – Ευχαριστίες..... 7

Περίληψη	8
Abstract	10
Εισαγωγή.....	11
1ο Κεφάλαιο.....	13
Πόνος	13
1.1 Είδη πόνου και οδοί.....	14
1.2 Ορισμοί.....	15
1.3 Άλλα είδη πόνου	16
1.4 Περιφερική ευαισθητοποίηση.....	17
1.5 Κεντρική ευαισθητοποίηση	18
1.6 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: Νωτιαίος Μυελός και Εγκέφαλος.....	18
1.7 Αλγαισθητικοί υποδοχείς και Πρωταταγείς νευρώνες	18
1.8 Κατιούσες οδοί και αναστολή.....	20
1.9 Ψυχολογικές προοπτικές του πόνου.....	20
1.10 Αντίληψη του πόνου ως δυναμική κατάσταση του εγκεφάλου	21
2ο Κεφάλαιο.....	23
Χρόνιος Πόνος	23
2.1 Χρόνιος Οσφυϊκός πόνος.....	24
2.2 Νευρωνικές διεργασίες στον χρόνιο οσφυϊκό πόνο	26
3ο Κεφάλαιο.....	28
Νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου.....	28
3.1 Δομική και λειτουργική πλαστικότητα	29
3.2 Πλαστικότητα και ευθραυστότητα – ομοιόσταση του νευρωνικού δικτύου	30
3.3 Δομική πλαστικότητα και αναδιοργάνωση στον χρόνιο πόνο.....	31
4ο Κεφαλαίο.....	33
Μέσα αξιολόγησης του εγκεφάλου στον χρόνιο οσφυϊκό πόνο.....	33
4.1 Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI).....	33
4.2 Επισήμανση αρτηριακής περιστροφής	34
4.3 Φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (MRI)	34
4.4 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS).....	35
4.5 Τεχνική Μορφομετρίας Ογκοστοιχείων (Voxel Based – Morphometry).....	35
5ο Κεφάλαιο.....	37
Η σχέση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου με δομικές, λειτουργικές και νευροχημικές αλλαγές	37
5.1 Φλοϊϊκές αλλαγές στον εγκέφαλο από την επίδραση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου	37
5.2 Δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο που υπόκειται σε χρόνιο οσφυϊκό πόνο.	38

5.3 Λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο που υπόκειται σε χρόνια οσφυϊκό πόνο.	39
5.4 Νευροχημικές αλλαγές στον εγκέφαλο που υπόκειται σε χρόνια οσφυϊκό πόνο.....	41
6ο Κεφάλαιο.....	43
Αλληλένδετη σχέση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου με την κατάθλιψη και η επίδραση τους στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου.	43
6.1 Σχέση ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού και θαλάμου στον χρόνια οσφυϊκό πόνο και την κατάθλιψη	44
6.2 Νευρωνικοί μηχανισμοί και αλλαγές στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου από το δίπολο χρόνιου οσφυϊκού πόνου και κατάθλιψης.	45
6.3 Μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τον χρόνια οσφυϊκό πόνο και την κατάθλιψη και η επίδραση τους στην νευρική πλαστικότητα του εγκεφάλου.	46
7ο Κεφάλαιο.....	48
Σύγχρονες θεραπείες στην αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου.....	48
7.1 Φαρμακοθεραπεία στην αντιμετώπιση του πόνου	48
7.2 Επισκληρίδια Αναλγησία	49
7.3 Νευροτροποποίηση.....	50
7.4 Αυτόλογοι βιολογικοί παράγοντες.....	50
7.5 Φυσιοθεραπευτικά μέσα.....	51
7.6 Πολυδιάστατο Βιοψυχοκοινωνικό Μοντέλο Αποκατάστασης (MBR).....	52
7.7 Βελονισμός.....	53
7.8 Άσκηση.....	55
Συμπεράσματα.....	58
Βιβλιογραφία.....	59
Ευρετήριο όρων.....	70

Πρόλογος – Ευχαριστίες

«Το σώμα συμμετέχει στη διαμόρφωση του εγκεφάλου και στην ανάπτυξη της ατομικότητας. Δεν είναι δυνατόν να σκεφτούμε τον νου δίχως το βιωμένο σώμα».

Ηλίας Δ. Κούβελας

Μέσα από αυτή τη φράση βρήκε έρεισμα αυτή η εργασία να αναπαραχθεί. Η λειτουργία του εγκεφάλου βρίσκεται σε μια διαρκή αλληλεπίδραση με τα υπόλοιπα όργανα του σώματος μας, τόσο από νευροβιολογική όσο και από κοινωνικοπολιτισμική άποψη.

Η περιέργεια είναι το κλειδί που ανοίγει την πόρτα της προσοχής, της μάθησης, της απομνημόνευσης. Γιατί η απόκτηση νέων γνώσεων βασίζεται σε όλα όσα έχουν ήδη αφομοιωθεί και οργανωθεί. Μέσα από τα βασικά θεμέλια των επιστημονικών μεθόδων, της υπόθεσης, της παρατήρησης και του πειραματισμού προάγεται η έρευνα που σχετίζεται με την μαθησιακή και εκπαιδευτική διαδικασία.

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της. Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Δαρδιώτη Ευθύμιο, για την εμπιστοσύνη, προτροπή και βοήθεια στην επιλογή του θέματος της μεταπτυχιακής μου εργασίας, όπως και σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτής. Επίσης, ευχαριστώ θερμά τους καθηγητές μου στο Μεταπτυχιακό πρόγραμμα Σπουδών «Νευροαποκατάσταση», κ. Σγάντζο Μάρκο Αν. Καθηγητή Ανατομίας και Ιστορίας της Ιατρικής ΠΘ και κ. Σιώκα Βασίλειο Διδάκτωρ Ιατρικής ΠΘ, ως μέλη της τριμελούς επιστημονικής επιτροπής, για την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους σημαντικούς 'άλλους' της ζωής μου, την οικογένεια μου, τον σύζυγο μου Βαγγέλη και τα παιδιά μου Χρήστο και Κωστή για την αμέριστη βοήθεια, συμπαράσταση, κατανόηση και αγάπη που μου έδωσαν όλο το διάστημα των σπουδών μου.

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία προσεγγίζεται το φαινόμενο του χρόνιου οσφυϊκού πόνου και των επιδράσεων που έχει στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου.

Ο πόνος αποτελεί μια εμπειρία που χαρακτηρίζεται από τεράστια μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων που τον βιώνουν. Περιλαμβάνει πολλά είδη, διαχωρίζεται χρονικά και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Ανάλογα με την ένταση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου (CLBP), εμπλέκονται διακριτές εγκεφαλικές ενεργοποιήσεις σε φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές, που οδηγούν σε δυσπροσαρμοστικές νευροπλαστικές αλλαγές.

Η εργασία αποτελεί προϊόν βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Αναζητήθηκαν βιβλιογραφικές αναφορές στις μηχανές αναζήτησης PubMed, Cochrane Library, Plos και Google Scholar. Τομείς διερεύνησης ήταν οι περιοχές του εγκεφάλου που περιλαμβάνουν δομικές αλλαγές, πχ μείωση φαιάς ουσία στον μέσω ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC), λειτουργικές αλλαγές, πχ τροποποίηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας στις περιοχές που σχετίζονται με την ‘μήτρα του πόνου’ (pain matrix), καθώς και νευροχημικές αλλαγές, πχ έλλειψη ή πλεόνασμα νευροδιαβιβαστή σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου.

Σημαντική συσχέτιση υπήρχε μεταξύ του χρόνιου οσφυϊκού πόνου και της κατάθλιξης, καθώς μελέτες έδειξαν πως μπορεί να περιλαμβάνει ίδιες δομές του εγκεφάλου, ίδιους νευροδιαβιβαστές και κοινά μονοπάτια σηματοδότησης, δημιουργώντας νευροπλαστικές αλλαγές στο δίκτυο. Επίσης σημαντική συσχέτιση παρουσιάστηκε μεταξύ μοριακών, νευρωνικών και νευροχημικών μηχανισμών που εμπλέκονται στις πλαστικές αλλαγές υπό την επίδραση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου.

Τα θεραπευτικά σχήματα που επιλέγονται να διαχειριστούν / διευκολύνουν τον πόνο των ασθενών με χρόνια οσφυϊκό πόνο, σύμφωνα με τα νέα δεδομένα, θα μπορούσαν να επικεντρωθούν στην αναστροφή των δυσπροσαρμοστικών νευροπλαστικών αλλαγών. Σημαντικός αρωγός είναι η γνώση που μας παρέχουν οι νευροεπιστήμες και η παρατήρηση του εγκεφάλου και των λειτουργιών του με τα σύγχρονα νευροαπεικονιστικά μέσα. Αυτό επιτρέπει τον σχεδιασμό εξατομικευμένων θεραπευτικών προγραμμάτων, βασισμένων σε ατομικά χαρακτηριστικά και ανάγκες.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνιος οσφυϊκός πόνος, νευροπλαστικότητα, εγκεφάλος

Abstract

In this paper the phenomenon of chronic low back pain (LBP) and its effects on brain neuroplasticity was approached.

Pain is an experience characterized by enormous variability between individuals who experience it. It includes many variations, it is separated in time and influenced by various factors. Depending on the intensity of chronic low back pain, distinct cerebral activations are involved in cortical and subcortical areas, leading to maladaptive neuroplastic changes.

The paper is the product of a bibliographic review. Bibliographic citations in search engines of PubMed, Cochrane Library and Google Scholar were used. Areas of investigation were the brain regions which include structural changes, eg, reduction of gray matter in dorsolateral prefrontal cortex (*DLPFC*), functional changes, eg mode of functional connectivity in the areas related to pain matrix, as well as neurochemical changes, e.g. lack or excess neurotransmitter in specific areas of the brain.

There was a significant association between chronic low back pain and depression, as studies have shown that it may include the same structures of the brain, the same neurotransmitters and common signaling pathways, creating neuroplastic changes in the network. Significant correlation was also presented between molecular, neuronal and neurochemical mechanisms that are involved in the neuroplasticity under the influence of chronic low back pain.

Treatment regimens chosen to manage/facilitate the pain of patients with chronic low back pain, according to the new data, could focus on reversing maladaptive neuroplasticity. An important help is the knowledge provided by neuroscience and observation of the brain and its functions with the modern neuroimaging tools. This allows for personalized design therapeutic programs, based on individual characteristics and needs.

Key words: Chronic low back pain, neuroplasticity, brain

Εισαγωγή

Ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος είναι ένα ιατρό – κοινωνικό πρόβλημα, αποτελώντας κοινό γνώρισμα εκατομμυρίων ανθρώπων. Με προεκτάσεις στην οικονομική, ψυχολογική και οικογενειακή ζωή των ατόμων που τον βιώνουν, ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος (CLBP) επηρεάζει την ποιότητα ζωής και την ψυχική διάθεση των ασθενών.

Αυτό που έχει παρατηρηθεί μέσα από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να απαντηθεί το δύσκολο ζήτημα του χρόνιου οσφυϊκού πόνου (CLBP), είναι οι επιδράσεις που έχει στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με κύριο εκφραστή τον εγκέφαλο. Λειτουργικές και δομικές ανωμαλίες που έχουν εντοπιστεί στο μυοσκελετικό σύστημα των ασθενών με χρόνια οσφυϊκό πόνο (CLBP) αναφέρουν εξασθενημένο αισθητικοκινητικό έλεγχο, πιθανό μηχανισμό παραγωγής και διατήρησης του πόνου.

Οι αλλοιώσεις που εντοπίστηκαν στο μυοσκελετικό σύστημα, οδήγησαν σε μια αυξανόμενη συνειδητοποίηση ότι, οι ασθενείς με χρόνια οσφυϊκό πόνο (CLBP) μπορεί να έχουν εκτεταμένες νευροπλαστικές αλλαγές στο κεντρικό νευρικό σύστημα (CNS). Οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με τη δομή, πχ αλλαγές στη φαιά ουσία, με τη λειτουργία, πχ οργάνωση των αισθητήριων και κινητικών φλοιών του CNS, καθώς και με την επεξεργασία του πόνου στα κινητικά και αισθητικά συστήματα του εγκεφάλου.

Στην παρούσα εργασία έγινε προσπάθεια μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας να προσεγγιστεί το δύσκολο ζήτημα του χρόνιου οσφυϊκού πόνου και των αλλαγών που δημιουργεί στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου.

Αυτό που αναζητήθηκε στις βιβλιογραφικές αναφορές, είναι ο ορισμός του πόνου και δη του χρόνιου οσφυϊκού, ο ορισμός της νευροπλαστικότητας σε σχέση με τον CLBP, οι δομικές και λειτουργικές αλλαγές του νευρικού συστήματος που σχετίζονται με τον CLBP, καθώς και οι δυσπροσαρμοστικές νευροπλαστικές αλλαγές που σχετίζονται με τον CLBP και την διάθεση.

Μια ολοκληρωμένη κλινική προσέγγιση του συνδρόμου του χρόνιου οσφυϊκού πόνου, σε συνδυασμό με την νεότερη σύγχρονη εκπαίδευση στην νευροεπιστήμη του πόνου, με στοχευόμενες φυσικές και λειτουργικές θεραπείες,

πιθανόν να οδηγεί σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς που
‘ταλαιπωρούνται’ από LBP.

1ο Κεφάλαιο

Πόνος

Η κατανόηση μας για τον πόνο είναι μια συνεχής διαδικασία μέσα στο χρόνο. Οι μελέτες και η επιστημονική εμπειρία έχει δείξει πως είναι μια οργανική διαδικασία με πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις αισθητηριακών, συναισθηματικών και γνωστικών λειτουργιών. Μέχρι τη δεκαετία του 1960, ο πόνος θεωρούνταν μια αναπόφευκτη αισθητική απόκριση στη βλάβη των ιστών. Η συναισθηματική διάσταση αυτής της εμπειρίας καθώς και οι επιπτώσεις των γενετικών διαφορών, της προηγούμενης εμπειρίας, του άγχους ή της προσδοκίας, δεν αποτελούσαν κριτήριο συμπερίληψης.

Ο πόνος είναι ίσως η πιο κοινή συμπτωματική αιτία για την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας (Loeser, Melzack, 1999). Η εμπειρία του πόνου χαρακτηρίζεται από τεράστια μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Βιολογικές και ψυχοκοινωνικές μεταβλητές συμβάλλουν στις ατομικές διαφορές στον πόνο, συμπεριλαμβανομένων δημογραφικών μεταβλητών, γενετικών παραγόντων και ψυχοκοινωνικών διεργασιών (Fillingim, 2017). Επίσης γενετικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με ψυχοκοινωνικούς, συμπεριλαμβανομένου του άγχους και της καταστροφής που σχετίζεται με τον πόνο, επηρεάζοντας την αντίληψη του (Loeser, Melzack, 1999), (Fillingim, 2017).

Η κατανόηση των παραπάνω είναι κρίσιμης σημασίας για την παροχή βέλτιστης θεραπείας του πόνου, ενώ απαιτείται μελλοντική έρευνα για την περαιτέρω αποσαφήνιση της φύσης αυτών των βιοψυχοκοινωνικών αλληλεπιδράσεων, προκειμένου να παρέχεται πιο ενημερωμένη και εξατομικευμένη φροντίδα.

Επιπρόσθετος παράγοντας η γήρανση του ατόμου, που σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα πόνου και δη χρόνιου. Οι δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης για τον πόνο είναι τεράστιες, συναγωνίζονται το κόστος αντικατάστασης μισθών και προγραμμάτων πρόνοιας για όσους δεν εργάζονται εξαιτίας του (Staats, Peter S et al, 2022). Παρά τις επαρκείς γνώσεις των υποκείμενων μηχανισμών, όπως και τις καλύτερες θεραπείες, πολλοί άνθρωποι που πάσχουν από πόνο, και μάλιστα χρόνιο, λαμβάνουν ανεπαρκή φροντίδα (Staats, Peter S et al, 2022).

1.1 Είδη πόνου και οδοί

Παρότι ο πόνος αποτελεί μια κοινή εμπειρία, ο ορισμός του αποτελούσε δύσκολη πρακτική στην λεκτικοποίηση του. Σύμφωνα με τον αναθεωρημένο ορισμό του πόνου από την IASP (Διεθνής οργανισμός για την μελέτη του Πόνου) ως πόνος ορίζεται *«Μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται, ή μοιάζει με αυτήν που σχετίζεται με πραγματική ή πιθανή βλάβη των ιστών»* (Raja, Srinivasa N et al, 2020). Επεκτείνεται με την προσθήκη έξι βασικών σημείων (Raja, Srinivasa N et al, 2020), (<https://algologia.org/> ημερομηνία πρόσβασης, 4/4/2023), (<https://www.iasp-pain.org/> ημερομηνία πρόσβασης, 4/4/2023).

1. *«Ο πόνος είναι πάντα προσωπική εμπειρία που επηρεάζεται σε διάφορους βαθμούς από βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες».*
2. *«Ο πόνος και η αλγαισθησία (nociception) είναι διαφορετικά φαινόμενα. Μόνο η δραστηριότητα των αισθητικών νευρώνων δεν αρκεί για να δικαιολογήσει τον πόνο».*
3. *«Μέσα από τις εμπειρίες της ζωής τους, τα άτομα μαθαίνουν την έννοια του πόνου».*
4. *«Η αναφορά ενός ατόμου για μια εμπειρία ως πόνο πρέπει να γίνεται σεβαστή».*
5. *«Αν και ο πόνος συνήθως εξυπηρετεί έναν προσαρμοστικό ρόλο, μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία και την κοινωνική και ψυχολογική ευημερία».*
6. *«Η λεκτική περιγραφή είναι μόνο μία από τις πολλές συμπεριφορές που εκφράζουν πόνο. Η αδυναμία επικοινωνίας δεν αναιρεί την πιθανότητα ότι ένας άνθρωπος ή ένα μη ανθρώπινο ον βιώνει πόνο»* (<https://algologia.org/> ημερομηνία πρόσβασης, 4/4/2023), (<https://www.iasp-pain.org/> ημερομηνία πρόσβασης, 4/4/2023).

1.2 Ορισμοί

➤ Αλγαισθητικός πόνος (οξύς)

Αναφέρεται ως φυσιολογικός, προσαρμοστικός ή προστατευτικός πόνος. Προκύπτει όταν ένα δυνητικά βλαπτικό ερέθισμα ασκείται στο σώμα (επώδυνο) και έχει ένταση και διάρκεια ανάλογη του ερεθίσματος. Τις περισσότερες φορές προκαλεί μια προστατευτική απόκριση, ενώ ο περιγραφικός όρος ‘οξύς’ αναφέρεται σε αίσθηση του πόνου που είναι προσωρινός (Hosseini, Faroakh et al, 2022). Αλγαισθητικός πόνος είναι ο πόνος που προκαλείται από τσίμπημα εντόμου πχ.

➤ Φλεγμονώδης πόνος

Συνδέεται με βλάβη των ιστών ή ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι χημικές αλλαγές που συμβαίνουν στους ιστούς γύρω από τους αλγαισθητικούς υποδοχείς είτε διευκολύνουν, είτε απευθείας προκαλούν την ενεργοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων. Ο φλεγμονώδης πόνος προκαλείται από ένα χειρουργικό τραύμα στους περιβάλλοντες ιστούς (Muley, Milind M et al, 2016).

➤ Λειτουργικός ή Ιδιοπαθής πόνος

Πόνος που υφίσταται σε απουσία αναγνωρίσιμης βλάβης ιστών ή νεύρων. Αποκαλείται επίσης δυσπροσαρμοστικός ή ψυχογενής πόνος. Η Ινομυαλγία στους ανθρώπους συνδέεται με λειτουργικό πόνο πχ.

➤ Νευροπαθητικός πόνος

Αιτιολογικός παράγοντας αυτού του είδους πόνου αποτελεί μια πρωτογενής αλλοίωση ή δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος. Οι δευτερογενείς αλλαγές που συμβαίνουν στους δυσλειτουργικούς, αλλά και στους μη δυσλειτουργικούς νευρώνες έχουν ως αποτέλεσμα τη διευκόλυνση της ενεργοποίησης ή την απευθείας ενεργοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων. Νευροπαθητικός πόνος είναι η διαβητική νευροπάθεια και η διατομή νεύρων (phantom limb, AEE), (St John Smith, Ewan, 2018).

➤ Χρόνιος Πόνος

Χρόνιος πόνος είναι αυτός που επιμένει πέραν του συνήθους χρονικού διαστήματος που απαιτείται για την αποδρομή μίας οξείας ασθένειας ή για την ολοκλήρωση της επούλωσης ενός τραύματος. Το χρονικό αυτό διάστημα ορίζεται μεγαλύτερο των τριών ή των έξι μηνών από την έναρξη της νόσου. Ο χρόνιος πόνος κατηγοριοποιείται. Έτσι διακρίνεται σε:

- αλγαισθητικό
- Νευροπαθητικό
- Μικτό

καθώς και σε:

- Επιπολής
- Εν τω Βάθει (σωματικό και σπλαχνικό).

Επίσης διακρίνεται σε:

- Περιφερικό χρόνιο πόνο που προκύπτει από βλάβη ή δυσλειτουργία του ΠΝΣ.
- Κεντρικό χρόνιο πόνο ο οποίος προκύπτει από δυσλειτουργία του ΚΝΣ, δηλαδή εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό. Ο χρόνιος πόνος συχνά συνοδεύεται από αδυναμία, κόπωση, άγχος, διέγερση, κατάθλιψη, απόσυρση από τις καθημερινές δραστηριότητες και αϋπνία. Ενώ άλλα συνοδά συμπτώματα είναι οι ψυχιατρικές διαταραχές του φάσματος της διάθεσης, όπως η κατάθλιψη ή η διπολική διαταραχή. Αυτά συνδέονται με σύνδρομο χρόνιου πόνου αμβλύνοντας το αλγεινό ερέθισμα (Treede, Rolf-Detlef et al, 2019).

1.3 Άλλα είδη πόνου

- Αλλωδυνία: η αίσθηση του πόνου ως ανταπόκριση σε ένα φυσιολογικά αβλαβές ερέθισμα.

- Υπεράλγησία: υπερβολική αίσθηση του πόνου ως ανταπόκριση σε ένα φυσιολογικά επώδυνο ερέθισμα. Παιρησθησία, μη επώδυνες αλλά ανώμαλες αισθήσεις, που κάποιες φορές περιγράφονται στους ανθρώπους ως γαργάλημα ή μυρμήγκιασμα.
- Δυσαισθησία: δυσάρεστες, ανώμαλες αισθήσεις που μπορεί να είναι ή να μην είναι επώδυνες, παραδείγματα τέτοιων αισθήσεων που αναφέρονται ως κάψιμο, ξαφνικός έντονος πόνος, τσιμπήματα σαν ‘καρφιά και βελόνες’.
- Αναλγησία: απουσία πόνου ως ανταπόκριση σε ένα φυσιολογικά επώδυνο ερέθισμα.
- Αναισθησία: απουσία οποιασδήποτε αίσθησης ως ανταπόκριση σε ένα ερέθισμα.
- Υποαλγησία: μειωμένη αίσθηση του πόνου ως ανταπόκριση σε ένα επώδυνο ερέθισμα.
- Υπαισθησία: μειωμένη αίσθηση ως ανταπόκριση σε ένα ερέθισμα.
- Αυτόματος πόνος που προκαλείται σε απουσία ερεθίσματος: αυτό αναφέρεται σε ανθρώπους με νευροπαθητικό πόνο και είναι δύσκολο να διαχωριστεί από την παρησθησία ή τη δυσαισθησία (St John Smith, Ewan, 2018).

1.4 Περιφερική ευαισθητοποίηση

Η ευαισθητοποίηση ορίζεται ως η μείωση του ουδού και η αύξηση της έντασης της αντίδρασης σε επώδυνο ερεθισμό. Μπορεί να αναπτυχθούν τόσο αντίδραση σε προηγουμένως μη επώδυνα ερεθίσματα, όσο και μετάδοση αυτόματων αλγαισθητικών σημάτων.

Η περιφερική ευαισθητοποίηση σχετίζεται με μείωση στον ουδό ενεργοποίησης και αύξηση στην αντίδραση των απολήξεων των περιφερικών αλγαισθητικών υποδοχέων. Οι νευρικοί αυξητικοί παράγοντες εμπλέκονται στις καταστάσεις περιφερικής ευαισθητοποίησης, υπό την έννοια της απώλεια πρόσβασης σε αυτούς (Raja, Srinivasa N et al, 2020).

1.5 Κεντρική ευαισθητοποίηση

Ξεκινάει από μια αυξημένη αποτελεσματικότητα της μετάδοσης σημάτων πόνου μέσω των αλγαισθητικών οδών και μπορεί να επιμένει μετά την παύση της μετάδοσης σημάτων από τους αλγαισθητικούς υποδοχείς. Είναι αποτέλεσμα έντονης, παρατεταμένης, επανειλημμένης εισροής αλγαισθητικών μηνυμάτων, η οποία μπορεί να οφείλεται σε βλάβη των περιφερικών ιστών, βλάβη των περιφερικών νεύρων ή μη βλαπτικά επώδυνα ερεθίσματα. Τα παραπάνω οδηγούν σε αλλαγές στη διεγερσιμότητα της μεμβράνης, τη συναπτική αποτελεσματικότητα καθώς και στην ανασταλτική λειτουργία (Raja, Srinivasa N et al, 2020).

1.6 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: Νωτιαίος Μυελός και Εγκέφαλος

Ο Νωτιαίος Μυελός αποτελείται από ένα κεντρικό κανάλι που περιβάλλεται με εγκεφαλονωτιαίο υγρό και αποτελείται από φαιά και λευκή ουσία. Το ραχιαίο κέρασ αποτελείται από αισθητικούς πυρήνες που λαμβάνουν και επεξεργάζονται εισερχόμενες σωματοαισθητικές πληροφορίες. Διακρίνεται ανατομικά σε 10 στοιβάδες, με βάση τις ταυτοποιήσεις των στρωμάτων (Rexed Zones).

1.7 Αλγαισθητικοί υποδοχείς και Πρωτοταγείς νευρώνες

Η αλγαισθητική οδός αποτελείται από περιφερικά συστατικά στοιχεία, τους αλγαισθητικούς υποδοχείς και τους πρωτοταγείς νευρώνες, καθώς και περίπλοκα κεντρικά συστατικά στοιχεία. Αυτά αποτελούνται από τους δευτεροταγείς και τριτοταγείς νευρώνες, τις ανιούσες και κατιούσες νευρικές οδούς του πόνου και τους διάμεσους νευρώνες που συνδέονται μέσω περιφερικών νεύρων με άλλα συστήματα, όπως τα σπλάχνα και οι σκελετικοί μύες. Οι περισσότεροι αλγαισθητικοί υποδοχείς είναι πολυδύναμοι, με την έννοια ότι αντιδρούν σε πολλαπλά είδη ερεθισμάτων (Treede, Rolf-Detlef et al, 2019), (St John Smith, Ewan, 2018).

Τα αλγαισθητικά σήματα μεταδίδονται από την περιφέρεια στον Νωτιαίο Μυελό με δύο ειδών αλγαισθητικούς νευράξονες:

1. Αδ ίνες: εμμύελες με λεπτό στρώμα μυελίνης , 1 - 5 μm διάμετρος.
2. C ίνες: αμμύελες, 0, 2 - 1, 5 μm διάμετρος.

Οι Αδ ίνες έχουν σχετικά μεγάλες ταχύτητες μετάδοσης (~ 20 m/s) και είναι υπεύθυνες για τη μεταβίβαση του πρώτου πόνου. Οι C ίνες έχουν μικρές ταχύτητες μετάδοσης (< 2 m/s) και είναι υπεύθυνες για τη μεταβίβαση του δεύτερου πόνου.

Στις συνάψεις στο οπίσθιο κέρασ εκλύονται άμεσα διεγερτικοί και νευρορρυθμιστικοί νευροδιαβιβαστές σε ποσότητες ανάλογες του βαθμού της διέγερσης των αλγαισθητικών υποδοχέων για να ενεργοποιήσουν υποδοχείς στον δευτεροταγή νευρώνα. Το γλουταμινικό είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής (St John Smith, Ewan, 2018).

Το νωτιαιοθλαμικό δεμάτιο μεταδίδει αλγαισθητικές πληροφορίες από το οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού στον εγκέφαλο. Η έξω πλευρά του προβάλλει τόσο ετερόπλευρα, όσο και ομόπλευρα στον έξω θάλαμο και μεταδίδει αισθητικές και διακριτικές πληροφορίες που σχετίζονται με τον οξύ και βραχείας διάρκειας πόνο. Η έσω πλευρά του προβάλλει αμφοτερόπλευρα στον έσω θάλαμο και σχετίζεται με τον ασαφώς εντοπισμένο, επίμονο και διάχυτο πόνο όπως με την ενεργοποίηση, την κινητοποίηση και τις κινητικές αντιδράσεις (Treede, Rolf-Detlef et al, 2019), (St John Smith, Ewan, 2018).

Τα αλγαισθητικά σήματα μεταδίδονται από τον θάλαμο προς τις ποικίλες περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων του πρωτοταγούς (SI) και δευτεροταγούς (SII) σωματοαισθητικού φλοιού, του φλοιού της νήσου, του πρόσθιου φλοιού μέσου και οπίσθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου (ACG), των βασικών γαγγλίων και του μετωπιαίου κινητικού φλοιού. Το πλήθος των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην αλγαισθητική επεξεργασία ορίζει την πολυπλευρική του πόνου, που περιλαμβάνει την αίσθηση και την αισθητική διαφοροποίηση (Treede, Rolf-Detlef et al, 2019), (St John Smith, Ewan, 2018).

1.8 Κατιούσες οδοί και αναστολή

Οι κατιούσες ίνες επηρεάζουν την επεξεργασία και την αντίληψη του πόνου ως ανταπόκριση σε ένα ερέθισμα, σε συνάρτηση με ποικίλους παράγοντες, όπως η συναισθηματική κατάσταση και η μάθηση. Η κατιούσα ρύθμιση της αλγαισθητικής επεξεργασίας σε νωτιαίο επίπεδο μπορεί να είναι είτε ανασταλτική (ενδογενής αναλγησία), π.χ. σε επείγουσες αντιδράσεις μάχης ή φυγής, είτε ευδοωτική. Ανασταλτικές ίνες ανευρίσκονται και τμηματικά στον νωτιαίο μυελό, όπως τα ενδογενή οπιοειδή, η νοραδρεναλίνη, το GABA, η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη. Επιπλέον υπάρχουν και άλλοι νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στις αλγαισθητικές οδούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν την αδενοσίνη, τη σωματοστατίνη και τα κανναβινοειδή (De Ridder, Dirk et al, 2021), (St John Smith, Ewan, 2018).

1.9 Ψυχολογικές προοπτικές του πόνου

Ο πόνος και η οδύνη είναι πανανθρώπινο βίωμα και αποτελεί το αρχαιότερο θέμα της ιατρικής. Η σωματική οδύνη κινητοποίησε την περιέργεια, τη φαντασία και την ικανότητα δράσης του ανθρώπινου όντος για την διαμόρφωση της ιατρικής ως εξειδικευμένου τομέα γνώσης. Ο πόνος ως συναίσθημα (*Affect*) αντικατοπτρίζει στο συνειδητό τις ακραίες μεταβολές της ασυνείδητης έντασης που ξεφεύγουν από την αρχή της ευχαρίστησης (Κανελλοπούλου Β, 2018). Ως συναίσθημα κατανοείται δύσκολα και εμφανίζεται πάντα στο όριο, ανάμεσα στο σώμα και την ψυχή με συνδετικό κρίκο το ασυνείδητο (Κανελλοπούλου Β, 2018).

«Ο σωματικός πόνος είναι το αποτέλεσμα μιας εισβολής στο εσωτερικό του ψυχικού συστήματος, μια ώθηση που ήρθε απ έξω, είναι ένα συναίσθημα, μια αίσθηση που προκαλείται από μαζική είσοδο ενέργειας η οποία προσβάλλει και καταλαμβάνει το ασυνείδητο, το κέντρο του ψυχισμού» (Κανελλοπούλου Β, 2018).

Ο πόνος είναι μια υποκειμενική εμπειρία, καθώς γίνεται αντιληπτός από τον καθένα με διαφορετικό τρόπο. Το 'νόημα' που το κάθε άτομο θα προσδώσει στο πόνο, καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τον τρόπο που τον αντιλαμβάνεται και αντιδρά σε

αυτόν. Η συναισθηματική αντίληψη του πόνου κάνει αλληλένδετες συνδέσεις με την αισθητηριακή.

Τα άτομα με χρόνια πόνο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ψυχικές διαταραχές, όπως κατάθλιψη, διπολική διαταραχή και άλλες ψυχιατρικές νόσους, συμπεριλαμβανομένης και αυτής του αυτοκτονικού ιδεασμού (Kirtley, Olivia J et al, 2020). Συστηματικές ανασκοπήσεις για τη μελέτη του πόνου εστιάζουν τα ευρήματα του τους στα ακόλουθα:

- Ψυχικές διαταραχές
- Σωματοποίηση στρες και άγχους
- Διαταραχές προσωπικότητας
- Γνωστικές διαταραχές και ελλείματα (Pincus, Tamar et al, 2002), (Kirtley, Olivia J et al, 2020).

Οι ασθενείς παρουσιάζουν χαρακτηριστικά ανώριμης συναισθηματικά επίλυσης συγκρούσεων, με αποτέλεσμα την ενδοβολή ή και την προβολή της έντασης. Η σωματοποίηση είναι το αποτέλεσμα ελλιπούς έκφρασης και επικοινωνίας εκ μέρους του ασθενή (Kirtley, Olivia J et al, 2020). Πολλές φορές αντιμετωπίζονται από τους επαγγελματίες υγείας ως υπερβολικοί στις αντιδράσεις τους, ενώ μπορεί να νιώθουν ότι γίνονται κουραστικοί και φορτικοί στο οικογενειακό περιβάλλον τους. Αυτό οδηγεί στον φαύλο κύκλο του πόνου, ο οποίος δεν βρίσκει έρεισμα για να αντιμετωπιστεί (Bushnell, M Catherine et al, 2013).

1.10 Αντίληψη του πόνου ως δυναμική κατάσταση του εγκεφάλου

Ο Επίκουρος (341-270 πΧ) βασισμένος στη θεωρία του Πλάτωνα και του Αριστοτέλη, υποστήριζε πως σκοπός της ζωής είναι η αναζήτηση της ηδονής και η απουσία του πόνου από τη ζωή μας (Bushnell, M Catherine et al, 2013). Όπως αναφερθήκαμε πιο πάνω ο πόνος είναι μια πολύπλοκη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που μπορεί να ποικίλλει ευρέως μεταξύ των ανθρώπων, ακόμη και σε ένα άτομο, ανάλογα με το πλαίσιο και το νόημα του πόνου και την ψυχολογική κατάσταση του ατόμου. Οι γνωστικοί και συναισθηματικοί παράγοντες

έχουν μια σημαντική επίδραση στην αντίληψη του πόνου με τις γυναίκες να βιώνουν περισσότερο πόνο (Kirtley, Olivia J et al, 2020), (Bushnell, M Catherine et al, 2013).

Ο χρόνιος πόνος μπορεί να διαιρεθεί ανατομικά και φαινομενολογικά σε τρεις διαχωρίσιμες αλλά αλληλεπιδρούσες οδούς, μια πλευρική οδό πόνου, μια μεσαία οδό πόνου και μια φθίνουσα οδό αναστολής του πόνου (Bushnell, M Catherine et al, 2013). Μπορεί κάποιος να έχει πόνο 'χωρίς ταλαιπωρία' και 'ταλαιπωρία χωρίς πόνο'. Η αίσθηση του πόνου οδηγεί σε 'ταλαιπωρία' μέσω μιας γνωστικής, συναισθηματικής και αυτόνομης επεξεργασίας και εκφράζεται ως θυμός, φόβος, απογοήτευση, άγχος και κατάθλιψη (Bushnell, M Catherine et al, 2013). Η μεσαία οδός επικαλύπτεται με τα δίκτυα του στρες και του άγχους, εξηγώντας ότι η συνάφεια ή το νόημα της συμπεριφοράς καθορίζει την 'ταλαιπωρία' που σχετίζεται με τον πόνο. Γενετικές και επιγενετικές επιρροές πυροδοτούν χρόνιες νευροφλεγμονώδεις αλλαγές που εμπλέκονται στη μετάβαση από τον οξύ στον χρόνιο πόνο. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως συνέπεια μιας ανισορροπίας μεταξύ των δύο οδών αναστολής του πόνου, ανόδου και καθόδου υπό τον έλεγχο του συστήματος ανταμοιβής (Lu, Changbo et al, 2016).

Κλινικές και πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι ακόμη και ένας απλός ψυχολογικός χειρισμός, όπως η απόσπαση της προσοχής, μπορεί να έχει ισχυρή επίδραση στην αντίληψή μας για τον πόνο. Οι μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου μας επέτρεψαν να εξετάσουμε τη νευρική βάση της ψυχολογικής διαμόρφωσης του πόνου (Lu, Changbo et al, 2016).

Η επίδραση ενός ερεθίσματος σε διαφορετικούς αισθητηριακούς υποδοχείς, το οποίο μεταδίδεται στον αισθητήριο φλοιό, προκαλεί την αίσθηση (De Ridder, Dirk et al, 2011). Περαιτέρω επεξεργασία αυτής της αισθητηριακής διέγερσης από άλλα δίκτυα του εγκεφάλου, δημιουργεί μια εσωτερική αναπαράσταση του εξωτερικού και εσωτερικού κόσμου που ονομάζεται αντίληψη (De Ridder, Dirk et al, 2011). Σύμφωνα με τα προηγούμενα η αντίληψη μπορεί να οριστεί ως η πράξη της ερμηνείας και της οργάνωσης ενός αισθητηριακού ερεθίσματος για την παραγωγή μιας ουσιαστικής εμπειρίας του κόσμου και του εαυτού μας.

2ο Κεφάλαιο

Χρόνιος Πόνος

Ο χρόνιος πόνος επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής και την καθημερινότητα των ατόμων που τον βιώνουν. Οι επιπτώσεις του έχουν άμεση επιβάρυνση σε σωματικό και ψυχικό επίπεδο. Η αντίληψη και το βίωμα του χρόνιου πόνου διαταράσσει τις κοινωνικές και πολιτισμικές αναπαραστάσεις του ατόμου.

Σύμφωνα με μελέτες, ο χρόνιος πόνος ασκεί τεράστια προσωπική και οικονομική επιβάρυνση, επηρεάζοντας περισσότερο από το 30% των ανθρώπων παγκοσμίως (Cohen, Steven P et al, 2021). Σε αντίθεση με τον οξύ πόνο, ο οποίος έχει αξία επιβίωσης, ο χρόνιος πόνος μπορεί να θεωρηθεί ως ασθένεια, με φυσιολογικές και ψυχολογικές επιπτώσεις. Οι δείκτες ποιότητας ζωής και οι νευροπλαστικές αλλαγές που επηρεάζονται από τον χρόνιο πόνο, μπορεί να είναι αναστρέψιμες με επαρκή διαχείριση του πόνου.

Ο χρόνιος πόνος που βιώνουν οι ασθενείς, χαρακτηρίζεται από επίμονη παθολογική υπερευαισθησία με σημαντική μείωση των ορίων που απαιτούνται για την ουδό ευαισθησίας του πόνου. Αβλαβή ερεθίσματα προκαλούν πόνο με μια ενίσχυση των αποκρίσεων σε επιβλαβή ερεθίσματα στο σημείο τραυματισμού όπως και στους περιβάλλοντες ιστούς (Descalzi, Giannina et al, 2015), (Cohen, Steven P et al, 2021).

Για την ακρίβεια, ο χρόνιος και έντονος πόνος μπορεί να έχει επιπτώσεις στο επίπεδο της γονιδιακής έκφρασης σε σπονδυλικές και υπερνωτιαίες περιοχές που βρίσκονται μακριά από την αρχική βλάβη. Επίσης, μπορεί να περιλαμβάνει περιοχές του εγκεφάλου που δεν σχετίζονται άμεσα με την επεξεργασία των αισθητηριακών πληροφοριών (Descalzi, Giannina et al, 2015). Σημαντικός αριθμός μελετών εμπλέκει άμεσα αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση με τη δημιουργία ορισμένων καταστάσεων χρόνιου πόνου, όπως ο νευροπαθητικός ή ο πόνος της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί παρέχουν μια εύλογη διαδικασία μέσω της οποίας σταθερές αλλαγές στη δραστηριότητα του CNS μπορεί να εκδηλωθούν ως απόκριση σε περιφερικούς τραυματισμούς.

Οι επιγενετικοί μηχανισμοί ενισχύουν ή καταστέλλουν την έκφραση γονιδίων χωρίς αλλοιώσεις της πρωτογενούς αλληλουχίας DNA. Έχει αποδειχθεί ότι, εμπλέκονται στη συναπτική πλαστικότητα, τη μάθηση και τη μνήμη καθώς και σε αρκετές νευροψυχιατρικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης και του εθισμού στα οπιοειδή. Μπορεί να είναι δυναμικοί και να ανταποκρίνονται στις αλλαγές στην εμπειρία, αντιπροσωπεύοντας έτσι μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ ενός οργανισμού και του περιβάλλοντος του (Descalzi, Giannina et al, 2015).

Το ενδογενές σύστημα αναλγησίας είναι κύριος στόχος της τρέχουσας θεραπείας πόνου. Επιγενετικοί μηχανισμοί μπορεί να εμπλέκονται σε προσαρμογές που καθορίζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

2.1 Χρόνιος Οσφυϊκός πόνος

Ο πόνος στην οσφύ (CLBP) είναι εξαιρετικά συχνός στην ενήλικη ζωή ενός ατόμου, με επιπολασμό περίπου στο 75% με 84%, ενώ συγκαταλέγεται παγκοσμίως μεταξύ των περιπτώσεων υγείας, στις οποίες οι ασθενείς έζησαν σημαντικό διάστημα της καθημερινότητάς τους με κάποιας μορφής αναπηρία (Meier, Michael Lukas et al, 2019).

Επιδημιολογικά η χρόνια οσφυαλγία κυμαίνεται στο 4,2% μεταξύ 24 με 39 ετών και στο 19,6% μεταξύ 40 με 59 ετών. Ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος αυξάνεται γραμμικά από την τρίτη δεκαετία της ζωής έως τα 60 έτη και είναι πιο διαδεδομένος στις γυναίκες. Ένας τυπικός ορισμός για τον χρόνια οσφυϊκό πόνο καλοήθους αιτιολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει την ακριβή περιγραφή της ανατομικής περιοχής, το είδος του πόνου, την διάρκεια και το επίπεδο περιορισμού της κινητικότητας (Meier, Michael Lukas et al, 2019).

Πρακτικά, το 80% με 90% των ατόμων που εμφάνισαν οσφυαλγία, φαίνεται να αναρρώνουν μέσα στους πρώτους δύο μήνες και μόνο ένα 3% συνεχίζει να ταλαιπωρείται από πόνο και κινητική δυσλειτουργία. Παρά ταύτα, το 90% των ασθενών που αναρρώνουν εμφανίζουν πόνο μετά από ένα χρόνο, μετά από το πρώτο επεισόδιο (Croft, Peter R et al, 2006). Σε χρόνια πόνο μεταπίπτει το 20% των

ασθενών από οξύ στάδιο, ενώ από τους ασθενείς που εξαρχής διαγνώστηκαν με χρόνια πόνο και κατατάχθηκαν σε αυτό το στάδιο, ένα 80% παραμένει σε αυτό για μεγάλο χρονικό διάστημα. Από τους ασθενείς που μεταπίπτουν στο χρόνια στάδιο, ένα 80% παραμένει εκεί μόνιμα, ένα 10% μειώνει τα συμπτώματα, ενώ μόλις το 10% καταφέρνει να τα εξαλείψει και να επανέλθει στην κανονικότητα (Meucci, Rodrigo Dalke et al, 2015).

Ένα οξύ επεισόδιο LBP υποχωρεί εντός του 1^{ου} τριμήνου στο 1/3 των ασθενών που παρουσίασαν οσφυαλγία, ωστόσο ένα 65% των ασθενών εξακολουθεί να παρουσιάζει συμπτώματα χρόνιας οσφυαλγίας ένα περίπου χρόνο μετά την έναρξη (Croft, Peter R et al, 2006). Η μετατροπή της οσφυαλγίας από οξεία σε χρόνια σχετίζεται με παράγοντες που αφορούν την ηλικία και τις εκφυλιστικές αλλαγές που τη συνοδεύουν, ήτοι τις συχνές υποτροπές, τους τραυματισμούς, τη γενικότερη κακή κατάσταση της υγείας και την ψυχολογική επιβάρυνση, κυρίως την κατάθλιψη (Itz, C J et al, 2013).

Οφείλεται σε οσφυϊκή καταπόνηση σε ποσοστό 70%, σε ηλικιακές εκφυλιστικές μεταβολές, σε δίσκους και facets 10%, σε δισκοκήλες 4%, σε οστεοπορωτικά κατάγματα 4% και σε σπονδυλική στένωση 3% (Meucci, Rodrigo Dalke et al, 2015). Το 28% των ασθενών με χρόνια οσφυαλγία παρουσιάζει συμπτώματα κατάθλιψης σημαντικού βαθμού, ενώ το 10% θα παρουσιάσει υποτροπή μετά από ένα χρόνο (Lebe, Moritz et al, 2013).

Σε πολλές περιπτώσεις χρόνιας οσφυαλγίας δεν υπάρχει υποκείμενο να μπορεί να εντοπιστεί η παθολογία, με αποτέλεσμα ο πόνος να συγκαταλέγεται ως ‘μη ειδικός’ δυσχεραίνοντας περισσότερο την επαρκή αντιμετώπιση του (Maher, Chris et al, 2017). Η υποτροπιάζουσα ή χρόνια οσφυαλγία αποτελεί ένα κοινό πρόβλημα με σημαντικές οικονομικές, κοινωνικές, ατομικές επιβαρύνσεις (Hoy, Damian et al, 2014).

Το Ινστιτούτο Ιατρικής των Εθνικών Ακαδημιών (Institute of Medicine of the National Academies) δήλωσε πως ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος επηρεάζει περίπου 100εκ. Αμερικανούς με ετήσιο κόστος 635 δις δολάρια το χρόνο (Hashmi, Javeria A et al, 2013).

2.2 Νευρωνικές διεργασίες στον χρόνιο οσφυϊκό πόνο

Οι καταστάσεις χρόνιου πόνου συνδέονται με αλλοιώσεις στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου. Μελέτες δείχνουν ότι, η εγκεφαλική δραστηριότητα που σχετίζεται με την υποκειμενική αντίληψη του χρόνιου πόνου μπορεί να διαφέρει από αυτή για τον οξύ πόνο. Παρά ταύτα, τα δεδομένα βασίζονται σε παρατηρήσεις από συγχρονικές μελέτες. Αυτό που παραμένει ανεξερεύνητο ή έχει μελετηθεί ελάχιστα, είναι ο τρόπος με τον οποίο η εγκεφαλική δραστηριότητα αναδιοργανώνεται με μετάβαση από τον οξύ στον χρόνιο πόνο (Hashmi, Javeria A et al, 2013).

Επίσης, μελέτες ανέφεραν διάφορες δυσπροσαρμοστικές δομικές και λειτουργικές αλλαγές μεταξύ ασθενών με χρόνια οσφυαλγία (CLBP) στα επίπεδα της σπονδυλικής στήλης και υπερνωτιαία, συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στη συμπεριφορά (Vrana, Andrea et al, 2015). Επιπλέον, έχουν ερευνηθεί πιθανές αιτιολογίες και συνέπειες της χρόνιας οσφυαλγίας σε τρία επίπεδα:

- σε 'δυσλειτουργίες τελικών οργάνων' που αναφέρονται σε δομικές και εμβιομηχανικές ανωμαλίες σε επίπεδο σπονδυλικής στήλης (D'hooge, Roseline et al, 2013).
- σε ψυχοκοινωνικές και συμπεριφορικές μεταβλητές με έμφαση στον φόβο του πόνου και την αποφυγή του, καταστάσεις που προβλέπουν άμεση μετάβαση από την οξεία φάση στην χρόνια (Haavik, Heidi, Bernadette Murphy, 2013).
- σε δυσλειτουργικές νευροπλαστικές αλλαγές σε υπερνωτιαίο επίπεδο (Hashmi, Javeria A et al, 2013), καθώς ο χρόνιος πόνος μπορεί να οδηγήσει σε αλλοιωμένη αισθητικοκινητική ολοκλήρωση με δυσπροσαρμοστικές φλοιώδεις αλλαγές στον κινητικό έλεγχο (Haavik, Heidi, Bernadette Murphy, 2013). Οι μελετητές παρατήρησαν πως υπήρχε μια διακριτή απώλεια της αναπαράστασης του κορμού με μειωμένες προσαρμογές στάσης των ασθενών με χρόνιο οσφυϊκό πόνο (CLBP), κατά την αναδιοργάνωση του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού (Hashmi, Javeria A et al, 2013), (Haavik, Heidi, Bernadette Murphy, 2013).

Ένα από τα αξιοσημείωτα ευρήματα μελετών είναι ότι, η αντίληψη του πόνου στην οσφύ εμπλέκει διακριτές εγκεφαλικές ενεργοποιήσεις ανάλογα με την ένταση του πόνου. Σε παρατήρηση της εγκεφαλικής λειτουργίας για αιφνίδια αντίληψη του πόνου σε πρωτογενή μελέτη με μικρό δείγμα ασθενών, παρατηρήθηκε δραστηριότητα στον έσω προμετωπιαίο φλοιό. Αυξάνοντας οι μελετητές το δείγμα της έρευνας πρόσθεσαν περιοχές που περιελάμβαναν την αμφίπλευρη αμυγδαλή και τμήματα των Βασικών γαγγλίων (Vrana, Andrea et al, 2015). Δεδομένου ότι το συναίσθημα εμπλέκει εγκεφαλικές περιοχές όπως ο έσω προμετωπιαίος φλοιός και η αμυγδαλή, ένω το σύστημα επιβράβευσης μεγάλα τμήματα των Βασικών γαγγλίων, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε πως η αντίληψη του πόνου των ασθενών με CLBP ενεργοποιεί κυρίως το κύκλωμα συναισθημάτων – ανταμοιβής (Wertli, Maria M et al, 2014), (Vrana, Andrea et al, 2015).

Μια σημαντική παρατήρηση για τον χρόνια οσφυϊκό πόνο, είναι η νευρωνική υπογραφή στον εγκέφαλο, η οποία, υποστηρίζουν οι μελετητές, αν αναπτυχθεί τον πρώτο χρόνο σταθεροποιείται και παραμένει σταθερή για 10 χρόνια. Αυτό αδρά σημαίνει πως ο εγκέφαλος τον πρώτο χρόνο χαράσσει μια κατάσταση χρόνιου πόνου, η οποία θεωρείται κρίσιμη περίοδος για την χρονιότητα του, κάτι που χρονικά ταιριάζει με τον κλινικό ορισμό της μετάβασης στον χρόνια πόνο, με αποτελέσματα που παρέχουν αντικειμενικό δείκτη για την κλινική μετάβαση (Hashmi, Javeria A et al, 2013), (Vrana, Andrea et al, 2015).

Πιθανόν, ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί μια σταθερή αναπαράσταση του χρόνιου πόνου, ποικίλλει ανάλογα με τις κλινικές καταστάσεις του πόνου. Δεδομένου ότι, η ανατομική αναδιοργάνωση της φαιάς ουσίας του φλοιού εμφανίζει διαφορετικές χρονικές σταθερές για διαφορετικές καταστάσεις χρόνιου πόνου (Ivo, Roland et al, 2013). Η υπογραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας για διαφορετικές καταστάσεις χρόνιου πόνου μπορεί να είναι διακριτή. Η εγκεφαλική δραστηριότητα για την αξιολόγηση του πόνου αποτελεί αντανάκλαση της γνωστικής εμπειρίας από τις αισθητηριακές ιδιότητες του πόνου με την ενίσχυση της αυτοαναφορικής συναισθηματικής συνάφειας της πάθησης (Hashmi, Javeria A et al, 2013), (Wertli, Maria M et al, 2014), (Martucci, Katherine T et al, 2018).

3ο Κεφάλαιο

Νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου

Η πλαστικότητα προέρχεται από το ελληνικό ‘πλασείν’ ή ‘καλουπώνω’, που έχει δύο έννοιες: την ικανότητα να λαμβάνεις μορφή ή την ικανότητα να δίνεις μορφή. Χρησιμοποιώντας αυτή τη λέξη, την προσαρμόζουμε στη λειτουργία του εγκεφάλου. Είναι αυτή που διαμορφώνει και τροποποιεί τον εγκέφαλο ενόσω σχηματίζεται και μεγαλώνει. Είναι η ικανότητα του νευρικού συστήματος να ανταποκρίνεται σε ενδογενή και εξωγενή ερεθίσματα, αναδιοργανώνοντας τη δομή, τις λειτουργίες και τις συνδέσεις του (Romi Von Bernhardt et al, 2015).

Ο εγκέφαλος είναι ένα δυναμικό όργανο του οποίου η ανάπτυξη και η οργάνωση ποικίλλουν ανάλογα με τις εμπειρίες ζωής του κάθε ατόμου. Η νευροπλαστικότητα, δηλαδή η δυνατότητα τροποποίησης του εγκεφάλου, είναι διαφορετική στην ανάπτυξη και στην ενηλικίωση (Lisman, John, 2017). Μέσω προσαρμογών στη γονιδιακή έκφραση και την απελευθέρωση νευροτροφινών και νευροδιαβιβαστών, αυτές οι εμπειρίες προκαλούν μια διαδικασία κυτταρικής αναδιοργάνωσης του νευρικού δικτύου, που παγιώνουν αυτό που ονομάζεται νευροπλαστικότητα (Bandeira, Igor D et al, 2022).

Η νευροπλαστικότητα των ενηλίκων εκφράζεται κυρίως με αλλαγές στη δύναμη των διεγερτικών και ανασταλτικών συνάψεων, ενώ μελέτες, μέχρι πρότινος, έδειχναν πως οι προσπάθειες αναγέννησης συνδέσεων είχαν περιορισμένη επιτυχία. Τα αποτελέσματα της νευροπλαστικότητας δεν είναι απαραίτητα προσαρμοστικά, αλλά μπορεί να είναι η αιτία νευρολογικών και ψυχιατρικών παθολογιών (Innocenti, Giorgio M, 2022).

Ο εγκέφαλος υπόκειται σε μια διαρκή αναδιοργάνωση, μέσω της πλαστικότητας, ως απάντηση σε φυσιολογικές απαιτήσεις, σε νευρωνικές αλλαγές ή βλάβες του νευρικού συστήματος. Η πλαστικότητα εμπλέκεται ενεργά στην διαμόρφωση του δικτύου κατά την ανάπτυξη, για την απόκτηση δεξιοτήτων και συμπεριφορών, μέσω της μάθησης (Innocenti, Giorgio M, 2022).

Η ποικιλία των βιολογικών διεργασιών περιλαμβάνει τη νευρογένεση, τη μετανάστευση κυττάρων, τις αλλαγές στη νευρική διεγερσιμότητα και τη

νευροδιαβίβαση. Το εύλογο ερώτημα που προκύπτει, είναι πως ένα νευρωνικό δίκτυο παραμένει λειτουργικό ενώ αναδιαμορφώνεται.

3.1 Δομική και λειτουργική πλαστικότητα

Υπάρχουν δύο τύποι νευροπλαστικότητας:

- Η λειτουργική, ρόλος της οποία είναι η διάσωση λειτουργιών σε περίπτωση καταστροφής τμήματος του εγκεφάλου.
- Η δομική με την οποία ο εγκέφαλος ‘εκπαιδεύεται’ δηλαδή ‘μαθαίνει’ νέες δραστηριότητες.

Η σχέση εισόδου-εξόδου στα νευρωνικά δίκτυα ρυθμίζεται συνεχώς από διαδικασίες που εξαρτώνται από τη δραστηριότητα. Αυτές, περιλαμβάνουν αλλαγές τόσο στη μετάδοση αποτελεσματικότητας των υπαρχουσών συνάψεων όσο και αλλαγές στη συνδεσιμότητα του κυκλώματος από τον σχηματισμό ή διαγραφή των συνάψεων (Lisman, John, 2017). Η αποτελεσματικότητα μετάδοσης εξαρτάται από προσαρμοστικές αλλαγές σε προσυναπτικά ή μετασυναπτικά εξωκυτταρικά μόρια.

Πλαστικότητα όμως μπορεί να προκύψει και χωρίς τροποποίηση του αριθμού, της τοποθεσίας, της κατανομής, της πυκνότητας καθώς και της συνολικής επιφάνειας των συνάψεων (Lisman, John, 2017). Τέτοιου είδους παραδείγματα, αυτής της πλαστικότητας συναντάμε στην πρόιμη μακροπρόθεσμη ενίσχυση (STP), λόγω αλλαγών στους δενδρίτες (Fauth, Michael, Christian Tetzlaff, 2016). Αντίθετα, στην όψιμη μακροπρόθεσμη ενίσχυση (LTP) συναντάμε αλλαγές στη συνδεσιμότητα του κυκλώματος, που περιλαμβάνει αφαίρεση ή διεύρυνση στις συνάψεις, οι οποίες ονομάζονται ‘δομικές’ (Fauth, Michael, Christian Tetzlaff, 2016).

Η συναπτική πλαστικότητα εξαρτάται από τη νευρωνική δραστηριότητα, ιδιότητα του νευρικού συστήματος, που επιτρέπει στους νευρώνες να επικοινωνούν και να αλλάζουν τις συνδέσεις τους ως συνάρτηση προηγούμενων εμπειριών. Μέσω της αναδιοργάνωσης των συναπτικών διεργασιών, το νευρικό σύστημα μπορεί να αναδιαμορφωθεί, δημιουργώντας ανθεκτικές μνήμες, οι οποίες δημιουργούν τη βιολογική βάση για τη νοητική λειτουργία (Appelbaum, Lawrence G et al, 2023).

Μέσα από μετρήσεις αιμοδυναμικές, λειτουργικές μαγνητικές τομογραφίες και απεικονίσεις είναι δυνατή η απεικόνιση δομικών και λειτουργικών αλλαγών που αποτελούν τη βάση της συναπτικής πλαστικότητας και της σχετικής μάθησης συμπεριφοράς. Αναδεικνύεται λοιπόν, ως ένα ουσιαστικό χαρακτηριστικό που ‘προικίζει’ τον εγκέφαλο με την ικανότητα να τροποποιεί τη δομή και τη λειτουργία του, ως απάντηση σε αλλαγές στη νευρική δραστηριότητα. Ενώ συμβάλλει στην απόκτηση νέων δυνατοτήτων ως υπόστρωμα μάθησης και μνήμης ή και αποκατάσταση της λειτουργικότητας μετά από τραυματισμό (Innocenti, Giorgio M, 2022).

3.2 Πλαστικότητα και ευθραυστότητα – ομοιόσταση του νευρωνικού δικτύου

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, ο εγκέφαλος μπορεί να αναδιοργανωθεί ως απάντηση σε φυσιολογικές απαιτήσεις, σε νευρική δραστηριότητα ή ακόμη και σε βλάβη ιστού. Η πλαστικότητα του εγκεφάλου εμπλέκεται στη διαμόρφωση, ανάπτυξη και επεξεργασία των νευρωνικών δικτύων που σχετίζονται με τη μάθηση και την ανάπτυξη σε όλη τη διάρκεια της ζωής (Caroni, Pico et al, 2014)

Η συνεχής πρόκληση που αντιμετωπίζουν τα νευρωνικά συστήματα, είναι να διατηρήσουν την ευελιξία και τη σταθερότητα ταυτόχρονα. Πρέπει να παραμένουν εύελικτα και να επιτρέπουν αλλαγές στη συνδεσιμότητα και τη συναπτική ισχύ (Tien, Nai-Wen, Daniel Kerschensteiner, 2018). Η ομοιοστατική πλαστικότητα μπορεί να σταθεροποιήσει τη δραστηριότητα μεμονωμένων νευρώνων. Αυτοί συνδέονται μεταξύ τους, σχηματίζοντας κυκλώματα που εκτελούν συγκεκριμένες λειτουργίες.

Η δραστηριότητα του δικτύου καθορίζεται από την αναλογία διέγερσης και αναστολής. Σε διαταραχές του δικτύου, τα αναπτυσσόμενα κυκλώματα μπορούν να προσαρμόσουν διαφορετικά την ανασταλτική και διεγερτική συνδεσιμότητα για να αλλάξουν την αναλογία και να αποκαταστήσουν τη δραστηριότητα (Tien, Nai-Wen, Daniel Kerschensteiner, 2018). Εκτός όμως από τη ρύθμιση της ισχύος και του αριθμού των διεγερτικών και ανασταλτικών συνάψεων, η ομοιοστατική πλαστικότητα μπορεί να αλλάξει και τον φαινότυπο πομπού των νευρώνων από γλουταμινικό σε GABA ή και αντίστροφα για να ρυθμίσει την αναλογία διέγερσης / αναστολής των αναπτυσσόμενων κυκλωμάτων (Tien, Nai-Wen, Daniel Kerschensteiner, 2018).

Τέλος, τα αναπτυσσόμενα κυκλώματα υφίστανται βαθιές αλλαγές στη συνδεσιμότητα που απειλούν να αποσταθεροποιήσουν τη δραστηριότητά τους. Πρόσφατη έρευνα αποκάλυψε ένα ποικίλο σύνολο μηχανισμών ομοιοστατικής πλαστικότητας, το οποίο προστατεύει τη δραστηριότητα των αναπτυσσόμενων κυκλωμάτων (Davis, Graeme W, Martin Müller, 2015). Διαφορετικοί συνδυασμοί αυτών των μηχανισμών, επιστρατεύονται από διαφορετικές διαταραχές, σε διαφορετικούς τύπους νευρωνικών κυττάρων και σε διαφορετικά στάδια ανάπτυξης.

3.3 Δομική πλαστικότητα και αναδιοργάνωση στον χρόνιο πόνο

Ο χρόνιος πόνος δεν αποτελεί μια χρονική συνέχεια του οξέος πόνου. Μελέτες σχετικά με τη λειτουργική πλαστικότητα στα νευρικά κυκλώματα του πόνου, έχουν προσφέρει γνώσεις και έχουν συνδέσει διάφορους ρυθμιστικούς παράγοντες αναφορικά με αλλαγές στην αντίληψη και τη συμπεριφορά (Kuner, Rohini, and Herta Flor, 2016). Επιπλέον, η πλαστικότητα εμφανίζεται στο πλαίσιο της δομικής αναδιαμόρφωσης και αναδιοργάνωσης των συνάψεων, των κυττάρων και των κυκλωμάτων, συμβάλλοντας δυνητικά στη μακροπρόθεσμη φύση του χρόνιου πόνου (Kuner, Rohini, and Herta Flor, 2016).

Η μετάβαση από τον οξύ στον χρόνιο πόνο σχετίζεται με δομική πλαστικότητα ή αναδιοργάνωση του κυκλώματος σε διάφορα σημεία των σωματοαισθητηριακών κυκλωμάτων πόνου. Ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου (ACC) ενεργοποιείται τόσο στον οξύ όσο και στον χρόνιο πόνο. Αυτή η ενεργοποίηση συμβάλλει σε καταστάσεις χρόνιου πόνου με διάφορες μορφές συναπτικής πλαστικότητας, που πιθανόν να αποτελούν και τη βάση αυτού του αποτελέσματος (Bliss, Tim V P et al, 2016).

Ο χρόνιος πόνος χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενεργοποίηση συναισθηματικών δικτύων στον εγκέφαλο που σχετίζεται με τον πόνο. Μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με χρόνιο πόνο μπορεί να έχουν ανατομικές αλλοιώσεις σε περιοχές που εμπλέκονται στη γνωστική και συναισθηματική ρύθμιση του πόνου, όπως το ραχιαίο και έσω προμετωπιαίο φλοιό (PFC), τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (ACC) και τη νησίδα. Παρατηρήθηκε ότι, σε εγκεφάλους ατόμων που πάσχουν από χρόνιο οσφυϊκό πόνο, υπάρχει λιγότερη φαιά ουσία, σε σχέση με αυτούς

που δεν παρουσιάζουν αντίστοιχη συμπτωματολογία (Bushnell, M Catherine et al, 2013).

Ο πόνος διαταράσσει τη δομική και λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να αποκατασταθεί με αποτελεσματική θεραπεία.

4ο Κεφαλαίο

Μέσα αξιολόγησης του εγκεφάλου στον χρόνιο οσφυϊκό πόνο

Ο πόνος στη μέση ορίζεται ως ένα μυοσκελετικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από ένα πλήθος συμπτωμάτων. Η παρουσία πόνου εστιάζεται στο τελικό τμήμα της σπονδυλικής στήλης, στην οσφυϊκή περιοχή, που βρίσκεται μεταξύ των τελευταίων κάτω πλευρών και του ιερού οστού.

Η χρόνια οσφυαλγία έχει μια πολύπλοκη φύση, καθώς γνωστικοί, κοινωνικοί και ψυχολογικοί παράγοντες επηρεάζουν άμεσα την εμπειρία. Η κατάθλιψη, το άγχος, η καταστροφολογία, η κινεσιοφοβία και η σωματοποίηση αποτελούν παράγοντες χρονιότητας, με μεγάλο ποσοστό ασθενών να μην ανταποκρίνεται στην θεραπεία προκαλώντας περιορισμό στην λειτουργικότητα από την συνεχή κατάσταση πόνου.

Η νευροπλαστικότητα είναι η ικανότητα του νευρικού συστήματος να αλλάζει τη δραστηριότητα του ως απάντηση σε ενδογενή και εξωγενή ερεθίσματα με αναδιοργάνωση της δομής, των λειτουργιών και των συνδέσεων του, με προσαρμοστικό ή δυσπροσαρμοστικό τρόπο.

Η χρόνια οσφυαλγία προκαλεί δυσπροσαρμοστικές νευροπλαστικές αλλαγές, για αυτό το λόγο αναπτύχθηκαν διάφορες μέθοδοι για την αξιολόγηση των ιδιοτήτων του εγκεφάλου (Medrano-Escalada, Yara et al, 2022).

4.1 Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI)

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI), είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που απεικονίζει την αιμοδυναμική αντίδραση που σχετίζεται με την νευρωνική δραστηριότητα στον εγκέφαλο. Βασίζεται στο φαινόμενο πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, κατά το οποίο ένας πυρήνας μπορεί να απορροφήσει και να εκπέμψει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία με μια συγκεκριμένη συχνότητα συντονισμού, για την παρατήρηση μικρών αλλαγών που εμφανίζονται στον εγκέφαλο (Medrano-Escalada, Yara et al, 2022). Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού fMRI μετρά τη ροή του αίματος BOLD (Blood Oxygen Level

Dependent signal) και την οξυγόνωση του στον εγκέφαλο. Το σήμα BOLD είναι ένας έμμεσος δείκτης νευρικής δραστηριότητας (Martucci, Katherine T et al, 2011), (Konno, Shin-Ichi, Miho Sekiguchi, 2018).

Χρησιμοποιείται για την εξέταση της λειτουργικής ανατομίας και εκτελεί μια χαρτογράφηση του εγκεφάλου, καθορίζοντας ποιο μέρος του εγκεφάλου ελέγχει βασικές λειτουργίες. Οι περιοχές που έχουν αξιολογηθεί περισσότερο με τη μέθοδο fMRI αναφορικά με την χρόνια οσφυαλγία είναι ο πρωτογενής και δευτερογενής σωματοαισθητικός φλοιός (S1 & S2), ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου (ACC), ο ραχιοπλευρικός προμετωπιαίος φλοιός (DLPFC) και ο θάλαμος (Martucci, Katherine T et al, 2011), (Konno, Shin-Ichi, Miho Sekiguchi, 2018).

4.2 Επισήμανση αρτηριακής περιστροφής

Η τεχνική αυτή, είναι τεχνική fMRI που βασίζεται στη μέτρηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης μη επεμβατικά, χρησιμοποιώντας το νερό στο αρτηριακό αίμα ως δείκτη ελεύθερης διάχυσης. Επιτρέπει την απόλυτη ποσοτικοποίηση της περιφερικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (rCBF), υποκατάστατο μέτρο της νευρωνικής δραστηριότητας, της οποίας η εικόνα είναι ίσως πιο ακριβής από την BOLD [43]. Από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί φαίνεται πως πιθανόν αποτελεί μια από τις καταλληλότερες μεθόδους για την παρατήρηση της εμπειρίας του πόνου, λόγω της καλύτερης εκτίμησης της εγκεφαλικής δραστηριότητας (Wasan, Ajay D et al, 2011), (Konno, Shin-Ichi, Miho Sekiguchi, 2018).

4.3 Φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (MRI)

Είναι μια μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης που χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση των μεταβολικών συγκεντρώσεων σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου (Medrano-Escalada, Yara et al, 2022). Λειτουργεί ανιχνεύοντας σήματα ραδιοσυχνοτήτων που παράγονται από τα μαγνητικά πυρηνικά spin των μαγνητικά ενεργών πυρήνων, όπως πρωτόνια, φώσφορος, άνθρακας και φθόριο, που διεγείρονται από εξωτερικά μαγνητικά πεδία. Αλλαγές που σχετίζονται με την

συγκεντρωση μεταβολιτών, όπως η Ν-ακετυλο-ασπαρτάμη, η κρεατινίνη ή το γλουταμινικό, που έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με χρόνια οσφυϊκό πόνο, υποδηλώνουν βιοχημικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο (Rhodes, Christopher J, 2017), (Konno, Shin-Ichi, Miho Sekiguchi, 2018).

4.4 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS)

Το TMS βασίζεται σε μια φυσική αρχή βάσει της οποίας ένα ταχέως εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο παράγει ηλεκτρικό ρεύμα. Αντιπροσωπεύει μια ανώδυνη και μη επεμβατική τεχνική για τη διερεύνηση της ακεραιότητας και της λειτουργίας της φλοιονωτιαίας οδού και του πρωτοταγή κινητικού φλοιού (M1) (Medrano-Escalada, Yara et al, 2022). Ένα μαγνητικό σώμα στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό (M1) μπορεί να εκπολώσει κύτταρα στον φλοιό, καθώς ένα ερέθισμα σε επαρκή ένταση παράγει μια μυϊκή απόκριση που ονομάζεται προκλητό δυναμικό κινητήρα (MEP), το οποίο καταγράφεται με ηλεκτρομυογράφημα. *'Neurons that fire together, wire together'* Hebb. (Massé-Alarie, Hugo, and Cyril Schneider, 2016), (Konno, Shin-Ichi, Miho Sekiguchi, 2018).

4.5 Τεχνική Μορφομετρίας Ογκοστοιχείων (Voxel Based – Morphometry)

Η μέθοδος Μορφομετρίας Ογκοστοιχείων (Voxel-Based Morphometry) είναι μια νευροαπεικονιστική αναλυτική μέθοδος, η οποία ανιχνεύει και συγκρίνει διαφορές στον όγκο των εγκεφαλικών ουσιών μεταξύ ομάδων (Medrano-Escalada, Yara et al, 2022). Στοιχειώδες κομμάτι ή σημείο δεδομένων σε πλέγμα στον τρισδιάστατο χώρο αποτελεί το Voxel, το οποίο χρησιμοποιεί πεδία παραμόρφωσης ώστε να κανονικοποιήσει τις εικόνες που λαμβάνονται από τον μαγνητικό τομογράφο. Σημαντικό στοιχείο της μεθόδου, είναι η μεγάλη ευαισθησία στον εντοπισμό τοπικών διαφορών μικρής κλίμακας στη Φαία και Λευκή ουσία του εγκεφάλου. Αυτή η μέθοδος μορφολογικής απεικόνισης του εγκεφάλου επιτρέπει τη μέτρηση του όγκου της φαιάς ουσίας (GM) και την ανίχνευση μορφολογικών και δομικών αλλαγών του εγκεφάλου, που σχετίζονται με την ένταση του χρόνιου

οσφυϊκού πόνου (Martucci, Katherine T et al, 2011), (Konno, Shin-Ichi, Miho Sekiguchi, 2018).

5ο Κεφάλαιο

Η σχέση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου με δομικές, λειτουργικές και νευροχημικές αλλαγές

Ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος δεν μπορεί να προσεγγίζεται μόνο υπό το πρίσμα της μυοσκελετικής παθολογίας. Μελέτες στις νευροεπιστήμες του εγκεφάλου έδειξαν πως πραγματοποιούνται νευροπλαστικές προσαρμογές στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό καθώς και το μυοσκελετικό σύστημα.

Για να κατανοήσουμε καλύτερα τον πόνο, είναι απαραίτητο να καταλάβουμε τις αλλαγές που συντελούνται στον φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου που οδηγούν σε δυσπροσαρμοστικές αλλαγές, διαιωνίζοντας το φαινόμενο του πόνου, παρά το γεγονός ότι ο ασθενής έχει αναρρώσει από τον αρχικό τραυματισμό.

Τομείς διερεύνησης είναι οι περιοχές του εγκεφάλου που περιλαμβάνουν δομικές αλλαγές, πχ μείωση φαιάς ουσία στον μέσω ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC) (Kong, Jian et al, 2013), λειτουργικές αλλαγές, πχ τροποποίηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας στις περιοχές που σχετίζονται με την ‘μήτρα του πόνου’ (pain matrix) (Raichle, Marcus E, 2015), καθώς και νευροχημικές αλλαγές, πχ έλλειψη ή πλεόνασμα νευροδιαβιβαστή σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (Zhao, Xianjing et al, 2016).

5.1 Φλοιϊκές αλλαγές στον εγκέφαλο από την επίδραση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου

Πιθανόν κανένα άλλο σύμπτωμα δεν προκαλεί τόσο φόβο και απέχθεια, όπως το σύμπτωμα του χρόνιου πόνου. Υπάρχουν πολλαπλοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην μετάβαση από τον οξύ στον χρόνια πόνο, που αφορούν τόσο το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (PNS) όσο και το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (CNS). Οι μελετητές αναφέρουν πως δεν μπορούμε να αναλογιστούμε τον χρόνια πόνο χωρίς εισβολή βλαπτικών ερεθισμάτων σε έναν εγκέφαλο που λειτουργεί ομαλά. Η νευροπλαστική αναδιαμόρφωση μπορεί να οδηγήσει με δυσπροσαρμοστικές αλλαγές, εφόσον ο πόνος διατηρηθεί περισσότερο με την πάροδο του χρόνου. Οι μελέτες

νευροαπεικόνισης έχουν αποκαλύψει πολλές δομικές, λειτουργικές και νευροχημικές αλλαγές στον εγκέφαλο που πυροδοτείται διαρκώς από πόνο (Crofford, Leslie J, 2015).

5.2 Δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο που υπόκειται σε χρόνια οσφυϊκό πόνο.

Ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος αποτελεί μια παθολογική κατάσταση που επηρεάζει δομικά τις εγκεφαλικές λειτουργίες των ατόμων που τον βιώνουν. Στοιχεία των ερευνών δείχνουν μειωμένη φαιά ουσία στο δεξιό πρόσθιο τμήμα του Θαλάμου, στις σωματοαισθητικές περιοχές S1 & S2, στον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό, στην άνω μετωπιαία έλικα, στον δεξιό μετωπιαίο λοβό και στον μέσο φλοιό του προσαγωγίου σε άτομα που πάσχουν από χρόνια οσφυϊκό πόνο (CLBP) (Kong, Jian et al, 2013).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους των αλλαγών πυκνότητας, της έντασης και χρονιότητας του πόνου (Kong, Jian et al, 2013), (Ivo, Roland et al, 2013). Βάσει των παραπάνω μελετών η CLBP αποτελεί συνέπεια νευροπλαστικών αλλαγών και δομικής αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου, αλλοιώνοντας την επεξεργασία των αισθητηριακών πληροφοριών που προκαλούν πόνο (Kong, Jian et al, 2013).

Δεν μπορούμε λοιπόν να κατατάξουμε την CLBP απλώς ως μια αλλοιωμένη λειτουργική κατάσταση, γιατί σε εξέταση της μορφομετρίας του εγκεφάλου ασθενών με CLBP απεδείχθη πως αυτοί παρουσιάζουν μεγαλύτερη ατροφία της νεοφλοιώδους φαιάς ουσίας σε σχέση με άτομα που δεν έχουν CLBP (Arkarian, A Vania et al, 2004).

Αναφορικά με τον όγκο της φαιάς ουσίας στον ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών που έπασχαν από CLBP σε σύγκριση με αυτούς που ήταν υγιείς, με τους ασθενείς CLBP να παρουσιάζουν μείωση 5.4%. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση της πυκνότητας της τάξης του 0.5% ετησίως, που αποδίδονταν στο είδος του πόνου, στη διάρκεια, στην ηλικία, στο φύλο καθώς και στις αρνητικές συναισθηματικές καταστάσεις των ασθενών με CLBP (Ivo, Roland et al, 2013).

Μειωμένη φαϊά ουσία παρατηρήθηκε και στον Θάλαμο, στο δεξιό πρόσθιο τμήμα, περιοχή που είναι υπεύθυνη για τη διαμεσολάβηση εισροής σημάτων πόνου στον φλοιό, δημιουργώντας την υπόθεση πως οι θαλαμοφλοιώδεις διεργασίες μπορεί να διαδραματίσουν έναν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του πόνου (Ivo, Roland et al, 2013).

Η ατροφία που παρουσιάζουν οι ασθενείς με CLBP στις προαναφερθείσες περιοχές φαίνεται να αποτελεί σημαντικό μέσο για την αξιολόγηση του πόνου, καθώς επηρεάζει περιοχές που εμπλέκονται στην αντίληψη του πόνου και πιθανόν μπορούν να εξηγήσουν τη μετάβαση από την οξεία στη χρόνια κατάσταση (Arkavian, A Vania et al, 2004), (Ivo, Roland et al, 2013).

Ερευνητές πραγματοποίησαν νευροαπεικονιστικές μελέτες σε ασθενείς με CLBP αναζητώντας ογκομετρικές και μορφομετρικές διαφορές στον εγκέφαλο τους. Οι προσαρμογές που συμβαίνουν στον εγκέφαλο μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενός παθολογικού συστήματος αντιμετώπισης του πόνου με την πάροδο του χρόνου, λόγω επιβλαβών ερεθισμάτων, υποδεικνύοντας πως ο πόνος δεν εξαρτάται από την είσοδο περιφερικού προσαγωγού ερεθίσματος, αλλά υπόκειται σε κεντρική επεξεργασία (Ung, Hoameng et al, 2014), (Mao, Cui Ping et al, 2022).

5.3 Λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο που υπόκειται σε χρόνια οσφυϊκό πόνο.

Η λειτουργική συνδεσιμότητα στον εγκέφαλο αναφέρεται στην χρονική εξάρτηση της νευρωνικής δραστηριότητας μεταξύ ανατομικά καθορισμένων περιοχών, ενσωματώνοντας πληροφορίες από τις γνωστικές λειτουργίες. Το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας του εγκεφάλου εμφανίζει λειτουργική συνδεσιμότητα σε καταστάσεις ηρεμίας και θεωρείται ότι διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στον συγχρονισμό όλων των περιοχών του εγκεφάλου (Raichle, Marcus E, 2015).

Ερευνητές περιέγραψαν τροποποιημένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε ασθενείς με CLBP κατά την ηρεμία (ανάπαυση) και αυξημένη δραστηριότητα σε περιοχές που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου, γνωστές ως «μήτρες πόνου» που βρίσκονται στον προμετωπιαίο φλοιό, στον φλοιό του προσαγωγίου, στη νησίδα, στον θάλαμο και στις φλοιώδεις περιοχές SI & SII (Kregel, Jeroen et al, 2015).

Σε πειραματική πρόκληση πόνου σε ασθενείς με χρόνια πόνο στη οσφυ χρησιμοποιώντας θερμότητα και χειρισμούς, εντοπίστηκαν αλλαγές στην περιφερική ροή του αίματος που σχετίζονται με περιοχές του εγκεφάλου που αφορούν την «μήτρα του πόνου». Η σημαντική αύξηση του πόνου πάνω από 30% σε σχέση με τον πρωταρχικό, συσχετίστηκε με αλλαγές στην εγκεφαλική αιματική ροή σε φλοιϊκές περιοχές, όπως ο ραχιοπλευρικός προμετωπιαίος φλοιός, οι περιοχές SI & SII, η δεξιά νησίδα και ο ανώτερος βρεγματικός λοβός. Παρότι ο τελευταίος δεν αποτελεί περιοχή της «μήτρας πόνου», έχει υψηλή λειτουργική συνδεσιμότητα με τις υπόλοιπες περιοχές σε καταστάσεις χρόνιου πόνου (Wasan, Ajay D et al, 2011).

Σε μελέτη που συμπεριέλαβε 16 ασθενείς με χρόνια οσφυϊκό πόνο και 16 υγιή άτομα, αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στη φαιά ουσία και στις λειτουργικές αλλαγές στον εγκεφαλικό φλοιό, με προκλητό επώδυνο μηχανικό ερέθισμα. Τα αποτελέσματα που ελήφθησαν ήταν συνεπή με τα προηγούμενα όσον αφορά τους ασθενείς με CLBP, καθώς η μείωση της φαιάς ουσίας στις περιοχές DLPFC, ACC, PFC και Θάλαμο, έδωσε αλλοιώσεις και αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα των νευρωνικών δικτύων αμφοτερόπλευρα. Η αλληλεπίδραση μεταξύ δομικής αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου και λειτουργικών αλλαγών μπορεί να αποτελέσουν τη βάση χρονισμού της οσφυαλγίας (Li, Tianjiao et al, 2018).

Μεγάλος αριθμός μελετών έδειξε πως οι ασθενείς με χρόνια οσφυϊκό πόνο σχεδιάζουν την κίνηση τους διαφορετικά σε σχέση με υγιή άτομα, από φόβο μήπως προκαλέσουν περισσότερο πόνο. Παρατήρησαν πως κατά την ορθοστατική ενεργοποίηση των κοιλιακών μυών, υπήρξε μια αναδιοργάνωση και διεγερσιμότητα του κινητικού φλοιού. Τα αποτελέσματα συσχέτισαν την αναδιοργάνωση των δικτύων του κινητικού φλοιού, με καθυστερήσεις στην ενεργοποίηση των μυών, όπως και αλλαγές στις φλοιώδεις κινητικές περιοχές (Tsao, H et al, 2008).

Αυτό που παρατηρήθηκε σε αντίστοιχες μελέτες με τις προηγούμενες, είναι η σύνδεση μεταξύ της αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου και της τροποποίησης του ελέγχου που σχετίζονται με τον πόνο στην οσφυ. Η αυτόματη προσαρμογή της στάσης του κορμού είναι μειωμένη στους ασθενείς με χρόνια οσφυϊκό πόνο, γεγονός που υποδεικνύει βιοχημικές αλλαγές και υπερδιέγερση στις περιοχές ACC, PFC και στον θάλαμο (Hashmi, Javeria A et al, 2013).

Τα ευρήματα των ερευνών σχετικά με την πλαστικότητα του εγκεφάλου συμβάλλουν ενεργά στην καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών στον χρόνια οσφυϊκό πόνο. Αυτό που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για την θεραπεία των ασθενών με CLBP είναι κατά πόσο οι αλλαγές στην νευροπλαστικότητα προάγουν την λειτουργία και μειώνουν τον πόνο, με γνώμονα την αποκατάσταση τους.

5.4 Νευροχημικές αλλαγές στον εγκέφαλο που υπόκειται σε χρόνια οσφυϊκό πόνο.

Ο εγκέφαλος εκτός από τις δομικές και λειτουργικές αλλαγές που υφίσταται στον χρόνια οσφυϊκό πόνο, παρουσιάζει και νευροχημικές αλλοιώσεις. Οι ερευνητές για να μπορέσουν να απαντήσουν στο ερώτημα κατά πόσο αλλοιώνεται η νευροχημική βάση του εγκεφάλου χρησιμοποίησαν φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού. Σκοπός ήταν η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών, η διάγνωση καθώς και η ανάπτυξη κατάλληλων θεραπειών (Zhao, Xianjing et al, 2016).

Σημαντικές αλλαγές (αυξημένες ή μειωμένες) παρατηρήθηκαν στον θάλαμο, στον ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό, στη νησίδα, στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό και στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (ACC) μεταξύ ασθενών με χρόνια οσφυϊκό πόνο και υγιών μαρτύρων. Μελετήθηκαν οι μεταβολίτες του εγκεφάλου μέσω fMRI, όπως η Ν-ακετυλο-ασπαρτάμη, χολίνη, κρεατίνη, γλουταμινικό, γλουταμίνη, γ-αμινοβουτυρικό (GABA) και γλυκόζη. Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν ήταν ανάλογες με την ένταση και τη διάρκεια του πόνου (Zhao, Xianjing et al, 2016).

Η Ν-ακετυλο-ασπαρτάμη υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις στους νευρώνες και έχει αναγνωριστεί ως εγκεφαλικός δείκτης. Αυτός ο μεταβολίτης παρατηρήθηκε ότι μειώνεται σε περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς με LBP, όπως συμβαίνει σε νευροεκφυλιστικές νόσους, επισημαίνοντας μια συσχέτιση μεταξύ νευρωνικής απώλειας και εκφυλισμού (Janetzki, L et al, 2016).

Το γ-αμινοβουτυρικό (GABA) είναι ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής και οι υποδοχείς βρίσκονται στον θάλαμο, στον νωτιαίο μυελό και στο φλοιό. Ερευνητές που μελέτησαν τα επίπεδα του συγκεκριμένου νευροδιαβιβαστή μεταξύ ατόμων με χρόνια οσφυϊκό πόνο και υγιών ατόμων δεν βρήκαν διαφορές, γεγονός το

οποίο μπορεί να οφείλεται στις εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις ή στην επικάλυψη των σημάτων από άλλους μεταβολίτες του εγκεφάλου (Janetzki, L et al, 2016), (Delgado-Lezama, Rodolfo et al, 2021).

Αναφορικά με το γλουταμινικό που αποτελεί ένα διεγερτικό νευροδιαβιβαστή για τον εγκέφαλο, μελέτη που πραγματοποιήθηκε, έδειξε ότι υπήρχε μείωση των επιπέδων του στο ACC σε ασθενείς με χρόνια οσφυϊκό πόνο (Delgado-Lezama, Rodolfo et al, 2021). Πάρα ταύτα ο αποτέλεσμα της έρευνας είναι αμφιλεγόμενο, καθώς έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα άλλων ερευνών που έδειξαν αύξηση του γλουταμινικού. Το οποίο σε υψηλές συγκεντρώσεις έχει διεγερτική τοξική δράση και μπορεί να οδηγήσει στον κυτταρικό θάνατο γλουταμινεργικούς νευρώνες, που διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην επεξεργασία του πόνου (Zhao, Xianjing et al, 2016).

6ο Κεφάλαιο

Αλληλένδετη σχέση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου με την κατάθλιψη και η επίδραση τους στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου.

Ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος δημιουργεί μια κατάσταση στρες για τον οργανισμό και αποτελεί έναν κρίσιμο παράγοντα για την εμφάνιση κατάθλιψης στους ασθενείς που πάσχουν από CLBP. Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ του CLBP και της κατάθλιψης με αλλαγές στην νευροπλαστικότητα και στη νευροφυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου (Gold, Phillip W et al, 2015).

Οι επικαλύψεις που δημιουργούνται ανάμεσα στον πόνο και την κατάθλιψη στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου είναι ζωτικής σημασίας, καθώς έχει αποδειχθεί πως οι αισθητηριακοί οδοί του πόνου, μοιράζονται τις ίδιες περιοχές του εγκεφάλου με αυτές που εμπλέκονται στην διαχείριση της διάθεσης. Περιοχές όπως ο νησιωτικός φλοιός, ο προμετωπιαίος φλοιός, ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, ο θάλαμος, ο ιππόκαμπος και τα αμύγδαλα, αποτελούν ένα ιστολογικά δομικό θεμέλιο της συνύπαρξης του πόνου με την κατάθλιψη (Gold, Phillip W et al, 2015).

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος είναι ισχυρός παράγοντας για την εμφάνιση κατάθλιψης, όπως επίσης τα καταθλιπτικά συμπτώματα επιδεινώνουν την εξέλιξη της κατάστασης του CLBP. Ασθενείς που βιώνουν CLBP με συνυπάρχοντα καταθλιπτικά συμπτώματα παρουσιάζουν χαμηλή λειτουργικότητα και υψηλά ποσοστά αναπηρίας (Li, Hong et al, 2021).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε με νευροαπεικόνιση σε ασθενείς με CLBP, έδειξε πως υπάρχει λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού και του θαλάμου, που συνδέει την χρόνια οσφυαλγία με την κατάθλιψη (Li, Hong et al, 2021). Επιπλέον και άλλες περιοχές παρουσίασαν αλλοιωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα, όπως ο φλοιός του προσαγωγίου, η νησίδα και το προμετωπιαίο – μεταιχμιακό – θαλαμικό κύκλωμα (Li, Hong et al, 2021), (Li, Zhonghua et al, 2022).

Οι παραπάνω μελέτες υποδηλώνουν πως ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος και η κατάθλιψη μοιράζονται κοινά νευρωνικά κυκλώματα και κατά κάποιο τρόπο και επικαλυπτόμενα λειτουργικά δίκτυα. Η νευρολογική μελέτη για την συνύπαρξη του

CLBP με την κατάθλιψη βρίσκεται σε ένα προκαταρκτικό στάδιο, το οποίο αφήνει πολλά περιθώρια για περαιτέρω διερεύνηση των νευρικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην διαδικασία (Li, Hong et al, 2021).

6.1 Σχέση ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού και θαλάμου στον χρόνια οσφυϊκό πόνο και την κατάθλιψη

Σημαντικές μελέτες νευροαπεικόνισης έχουν δείξει πως ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος σχετίζεται με αλλαγές στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου. Ωστόσο είναι ακόμη υπό διερεύνηση οι υποκείμενοι μηχανισμοί των θαλαμικών οδών που έχουν άμεση σχέση με τον χρόνια πόνο και τις ψυχολογικές διεργασίες που προκαλούνται από τον χρόνια οσφυϊκό πόνο (Li, Zhonghua et al, 2022).

Οι παραπάνω μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το CNS εμπλέκεται στην ανάπτυξη του χρόνιου οσφυϊκού πόνου, καθώς ο εγκέφαλος των ασθενών που βιώνουν χρόνια πόνο στην οσφύ, επεξεργάζεται διαρκώς τον πόνο ενσωματώνοντας πληροφορίες από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός, ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, ο θάλαμος, η νησίδα και η περιϋδραγωγός φαιά ουσία. Ειδικότερα ο θάλαμος παίζει ένα σημαντικό κρίσιμο ρόλο στην επεξεργασία του χρόνιου πόνου (Li, Hong et al, 2021), (Li, Zhonghua et al, 2022).

Οι ερευνητές ανέφεραν πως μειώθηκε η πυκνότητα της φαιάς ουσίας στον δεξιό θάλαμο, υποδηλώνοντας πως η παθοφυσιολογία του χρόνιου οσφυϊκού πόνου περιλαμβάνει θαλαμοφλοιώδεις διεργασίες. Με τη χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας fMRI σε ασθενείς με χρόνια οσφυϊκό πόνο παρατηρήθηκαν ταλαντώσεις χαμηλής συχνότητας και ανώμαλη συνδεσιμότητα των θαλαμοφλοιωδών δικτύων που σχετίζονται με μη φυσιολογικές ρυθμίσεις σε καταστάσεις χρόνιου οσφυϊκού πόνου (Li, Hong et al, 2021), (Zhang, Guangfang et al., 2022).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να συσχετιστεί η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ θαλάμου και ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού, στον χρόνια οσφυϊκό πόνο και την κατάθλιψη, έδειξε ότι υπάρχει σύζευξη θαλάμου και ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού. Αυτή η σύνδεση διαδραματίζει σημαντικό

ρόλο, επηρεάζοντας την αντίληψη του πόνου των ατόμων που πάσχουν από CLBP μέσω της ρύθμισης των επιπέδων κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα της έρευνας υποδηλώνουν πως τα θαλαμικά μονοπάτια που βρίσκονται κάτω από τον προμετωπιαίο φλοιό πιθανόν παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του χρόνιου πόνου και της κατάθλιψης (Li, Hong et al, 2021).

6.2 Νευρωνικοί μηχανισμοί και αλλαγές στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου από το δίπολο χρόνιου οσφυϊκού πόνου και κατάθλιψης.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του χρόνιου οσφυϊκού πόνου και της κατάθλιψης καθώς και η συσχέτιση τους, αποτελούν τεράστια πρόκληση για την θεραπεία του πόνου, σε ασθενείς που βιώνουν CLBP. Αλλαγές στην νευροπλαστικότητα από την κοινή επίδραση χρόνιου πόνου και κατάθλιψης, παρατηρούνται σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο ιππόκαμπος, το μέγεθος του οποίου είναι μικρότερο σε ασθενείς με CLBP σε σχέση με υγιείς (Li, Hong et al, 2021).

Σε μεταθανάτιες μελέτες σε ασθενείς που υπέφεραν από χρόνια πόνο και κατάθλιψη, παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός συνάψεων στον προμετωπιαίο φλοιό, δεδομένο που επαληθεύτηκε από την επίδραση του πόνου στον επικλινή πυρήνα. Δηλώνοντας έτσι, πως η εμφάνιση και ανάπτυξη πόνου και κατάθλιψης μπορεί να σχετίζεται με αλλαγές στην νευροπλαστικότητα. Η δυσπροσαρμοστική νευροπλαστικότητα που δημιουργείται οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας του νευρικού μηχανισμού, πράγμα που μπορεί να θεωρηθεί ως κατάσταση ασθένειας (Li, Hong et al, 2021), (Zhang, Guangfang et al., 2022).

Επιπλέον οι δυσπροσαρμοστικές αλλαγές στην πλαστικότητα του νευρικού συστήματος επηρεάζουν τα μονοπάτια στη αισθητηριακής αγωγιμότητας από το περιφερικό (PNS) στο κεντρικό νευρικό σύστημα (CNS), συμμετέχοντας με αυτό τον τρόπο στην εμφάνιση, ανάπτυξη και διατήρηση του χρόνιου πόνου (Zhang, Guangfang et al., 2022). Συνελλόντι ειπείν, χρόνιος πόνος και κατάθλιψη πιθανόν να βασίζονται σε κοινές αλλαγές του μηχανισμού της νευροπλαστικότητας, αποτελώντας δυνητικά μια σημαντική οδό για την εμφάνιση και την επιδείνωση αυτών των δυο παθολογικών καταστάσεων.

6.3 Μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τον χρόνιο οσφυϊκό πόνο και την κατάθλιψη και η επίδραση τους στην νευρική πλαστικότητα του εγκεφάλου.

Ερευνητικές μελέτες πραγματοποιούνται τις κοινές αλλαγές του μηχανισμού δράσης της νευρικής πλαστικότητας από διάφορους μοριακούς παράγοντες υπό την επίδραση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου και της κατάθλιψης.

Υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των φλεγμονωδών παραγόντων και του CNS, η οποία μελετάται τα τελευταία χρόνια, δίνοντας σαφείς ενδείξεις για την επίδραση τους. Η φλεγμονώδης απόκριση προκαλεί πόνο, ο οποίος μπορεί να είναι έντονος, επηρεάζοντας τις παθοφυσιολογικές λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Τα φλεγμονώδη σήματα μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στον μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών, στην νευροενδοκρινική λειτουργία και στην νευροπλαστικότητα (Walker, A K et al, 2013).

Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF), είναι πρόδρομη πρωτεΐνη και ανήκει στην οικογένεια των νευροτροφικών παραγόντων του CNS. Εμπλέκεται στις οδούς σηματοδότησης του προμετωπιαίου φλοιού και της οδοντωτής έλικας του ιππόκαμπου καθώς και του υποδοχέα της τροπομοσίνης κινάσης B, ρυθμίζοντας σημαντικά την λειτουργία της νευροπλαστικότητας (Garraway, Sandra M, and J Russell Huie, 2016). Αυτό που βρέθηκε σε μελέτες είναι, ότι εκτός από τη μείωση του παράγοντα BDNF στην έκφραση και λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, του ιππόκαμπου και άλλες δομές που σχετίζονται με τη κατάθλιψη σε προσβεβλημένους ασθενείς, παρατηρήθηκε μείωση και στα επίπεδα του BDNF στο αίμα.

Η κρίσιμη λειτουργία του BDNF στην ανάπτυξη και εμφάνιση του πόνου έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες, συγκεκριμένα αυτό που έδειξε είναι ότι ο παράγοντας BDNF που απελευθερώθηκε στον νωτιαίο μυελό, μπορεί να σχηματίσει μονοπάτια ενεργοποιώντας την έκφραση της πρωτεΐνης σε νευρώνες της σπονδυλικής στήλης, η οποία (πρωτεΐνη) μπορεί να ρυθμίσει την υπερευαισθησία στον πόνο (Garraway, Sandra M, and J Russell Huie, 2016).

Το γλουταμινικό οξύ είναι ένας από τους κύριους διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές του CNS, όπου μαζί με του υποδοχείς NMDA και AMPA έχουν βρεθεί ότι εμπλέκονται στην εμφάνιση και ανάπτυξη χρόνιου πόνου και κατάθλιψης.

Αυξημένη δραστηριότητα του γλουταμινικού και των υποδοχέων του στη σπονδυλική στήλη, συνοδεύεται από μειωμένο ανασταλτικό σύστημα, τα οποία συμβάλουν στην κεντρική υπεραλγησία και εν τέλει στην εξέλιξη του παθολογικού χρόνιου πόνου (Paoletti, Pierre et al, 2013).

Στους μοριακούς μηχανισμούς που έχουν μελετηθεί αναφορικά με τον χρόνιο πόνο και την κατάθλιψη, είναι και οι Νευροδιαβιβαστές της Μονοαμίνης, όπως η σεροτονίνη (5-HT), η ντοπαμίνη (DA) και η νορεπινεφρίνη (NE). Υποστηρίζεται ότι μειωμένη διαθεσιμότητα νευροδιαβιβαστών μονοαμίνης, όπως η σεροτονίνη(5-HT), και η νορεπινεφρίνη (NE), σχετίζεται με εμφάνιση κατάθλιψης. Σε μελέτες που ερευνούν αλλαγές στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου στον χρόνιο πόνο και την κατάθλιψη, ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στο ντοπαμινεργικό σύστημα του μεσεγκέφαλου, καθώς έχει αποδειχθεί πως ο χρόνιος πόνος έχει την δυνατότητα να βλάψει σημαντικά την δραστηριότητα της ντοπαμίνης (DA) στη μεταχιακή περιοχή του μεσεγκέφαλου (Doboszewska, Urszula et al, 2017).

Η εμφάνιση και ανάπτυξη χρόνιου οσφυϊκού πόνου και κατάθλιψης επηρεάζει καθοριστικά την νευροπλαστικότητα, επειδή μπορεί να περιλαμβάνει ίδιες δομές του εγκεφάλου, ίδιους νευροδιαβιβαστές και κοινά μονοπάτια σηματοδότησης.

7ο Κεφάλαιο

Σύγχρονες θεραπείες στην αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου

Χρόνιος οσφυϊκός πόνος περιγράφεται αδρά, παρότι έχει ειδικές κατηγορίες και διαφοροποιείται ανάλογα με την αιτιολογία και τα συνοδά χαρακτηριστικά του. Η διαχείριση του πόνου αποτελεί σημαντικό παράγοντα της θεραπείας για να βελτιώσει την λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν.

Σε ποσοστό 85% των ασθενών που πάσχουν από LBP, η αιτιολογία παραμένει άγνωστη, ακόμη και μετά από κλινική διάγνωση. Σε ασθενείς άνω των 50 ετών που δεν έχουν εμφανείς συστηματικές υποκείμενες παθήσεις, είναι δύσκολο να τεθεί διάγνωση χωρίς απεικονιστικό έλεγχο. Δεν υπάρχει ένα σαφές 'κέντρο πόνου' στον εγκέφαλο, το CNS επεξεργάζεται και ερμηνεύει τον πόνο μέσω αλληλεπιδράσεων σύνθετων μονοπατιών σηματοδότησης. Αυτό πιθανόν οδηγεί σε επώδυνα σύνδρομα, μέσω της δυπροσαρμοστικής νευροπλαστικότητας (Varrassi, Giustino et al, 2017).

Οι εγκεφαλικές αλλαγές που προκαλούνται από τον πόνο, τη μάθηση και την προσαρμογή τους σε αυτές, διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο, αλλά ελάχιστα διευκρινισμένο αναφορικά με τις οξείες ή χρόνιες καταστάσεις.

Θεραπείες που έχουν προστεθεί στην φαρέτρα για την αντιμετώπιση / διαχείριση του πόνου μπορούν να διαχωριστούν σε επεμβατικές και μη επεμβατικές.

7.1 Φαρμακοθεραπεία στην αντιμετώπιση του πόνου

Η φαρμακευτική θεραπεία που χρησιμοποιείται για τον χρόνιο οσφυϊκό πόνο οφείλει να λαμβάνει υπόψη πολλούς παράγοντες για την σωματική και ψυχική κατάσταση του ασθενή με CLBP. Μια πολυπαραγοντική και πολυδιάστατη θεραπεία με φάρμακα μπορεί να είναι πολύ αποτελεσματική στην CLBP. Η φαρμακολογική διαχείριση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου πρέπει να είναι κατάλληλη για μακροπρόθεσμη χρήση σε περίπτωση που κριθεί απαραίτητο.

Παρενέργειες και ανεπιθύμητα συμπτώματα που σχετίζονται με χρόνια χρήση φαρμάκων, όπως τα οπιοειδή (ζάλη, έμετος, δυσκοιλιότητα, υπνηλία, κόπωση, ανορεξία) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενή. Ζητήματα εθισμού σε φαρμακευτικές ουσίες και αναλγητικά θα πρέπει να αποτελούν μέλημα του ιατρού (Varrassi, Giustino et al, 2021), (Pergolizzi, Joseph V Jr et al, 2022).

7.2 Επισκληρίδια Αναλγησία

Η επεμβατική διαδικασία της επισκληρίδιας αναλγησίας με κορτικοστεροειδή χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια στη θεραπεία του χρόνιου οσφυϊκού πόνου και παρατεταμένου άλγους. Είναι η περιοχική τεχνική χορήγησης τοπικού αναισθητικού με ένεση στον επισκληρίδιο χώρο, που προκαλεί κατά σειρά, κινητικό, αισθητικό και συμπαθητικό αποκλεισμό. Ο τρόπος δράσης του φαρμάκου είναι τα παρασπονδυλικά στελέχη, ο υπαραχνοειδής χώρος και η περιφέρεια του νωτιαίου μυελού και οι ρίζες των νωτιαίων νεύρων που διασχίζουν τον επισκληρίδιο χώρο (Varrassi et al, 2021), (Pergolizzi, Joseph V Jr et al, 2021).

Μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε επίπεδο της σπονδυλικής στήλης (Θωρακικό, Οσφυϊκό, Ιεροκοκκυγικό) και να διαρκέσει από κάποιες ώρες έως 24ώρο, με τοποθέτηση καθετήρα στον επισκληρίδιο χώρο, για επαναληπτικές δόσεις ή συνεχής έγχυση τοπικών αναισθητικών ή οπιοειδών. Ο λόγος είναι, γιατί τα στεροειδή μειώνουν τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές στις νευρικές ρίζες του νωτιαίου μυελού, μειώνοντας τις συγκεντρώσεις ενδογενών προφλεγμονωδών κυτοκινών (Varrassi et al, 2021).

Η Αμερικανική Εταιρία Επεμβατικού Πόνου (ASIPP) εξέδωσε ανακοίνωση για την επισκληρίδια αναλγησία, με βάση τον τύπο του χρόνιου οσφυϊκού πόνου και της ενέσιμης ουσίας (Pergolizzi, Joseph V Jr et al, 2021).

7.3 Νευροτροποποίηση

Η Νευροτροποποίηση είναι η αλλαγή στη μετάδοση ενός σήματος στο νευρικό σύστημα με τη χρήση διαφορετικών τεχνολογιών, συστημάτων και συσκευών. Η ελεγχόμενη διέγερση που προκαλείται, αναστέλλει ή επαναπρογραμματίζει τη δραστηριότητα νευρών και νευρικών δικτύων, με διαδερμική διέγερση νευρών, με διέγερση περιφερικών νευρών, με διέγερση των γαγγλίων της ραχιαίας ρίζας, με εν τω βάθει διέγερση εγκεφάλου κ.α προκαλώντας συμπαθολυτικά αποτελέσματα (Chou, Roger et al, 2009).

Η νευροτροποποίηση είναι ελάχιστα επεμβατική μέθοδος με αναστρέψιμα αποτελέσματα σε σχέση με μια χειρουργική επέμβαση ή άλλες επεμβατικές τεχνικές, προσφέροντας μια καλή εναλλακτική προοπτική στον χρόνιο οσφυϊκό πόνο. Η νευροτροποποίηση ίσως να ενδείκνυται για ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο, στις περιπτώσεις εκείνες που αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν οι συντηρητικές θεραπείες (Chou, Roger et al, 2009).

7.4 Αυτόλογοι βιολογικοί παράγοντες

Ο τομέας της αναγεννητικής Ιατρικής αποτελεί μια νέα υπό - ειδικότητα και παρότι οι αναγεννητικές προσεγγίσεις φαίνεται να υπόσχονται πολλά, οι επιστήμονες υγείας ίσως την αντιμετωπίζουν με προσοχή. Η αναγεννητική ιατρική χρησιμοποιεί αυτόλογα ή αλλογενή βιολογικά υλικά, για να βοηθήσει το σώμα να αποκατασταθεί, επανορθώνοντας τον κατεστραμμένο ιστό (Chou, Roger et al, 2009).

Σε συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε για την αποτελεσματικότητα των αυτόλογων βιολογικών παραγόντων, έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τον ρόλο τους στη μεσολάβηση ή ρύθμιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου, παρουσιάζοντας ευεργετικές επιδράσεις (Sanapati, Jaya et al, 2018).

7.5 Φυσιοθεραπευτικά μέσα

Τα φυσιοθεραπευτικά μέσα αποτελούν μια καλή και δοκιμασμένη πρακτική για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου.

➤ TENS (διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση)

Είναι τεχνική θεραπείας μη επεμβατική, που χρησιμοποιείται για περισσότερο από 30 χρόνια, ως συμπλήρωμα στην ανακούφιση από τα συμπτώματα του πόνου. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι εφαρμογής των TENS (μονοπολική, τετραπολική, μονομερής, διμερής), που σχετίζονται με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με βηματοδότη, εγκυμονούσες, ασθενείς που δεν μπορούν να κατανοήσουν τις οδηγίες, σε ασθενείς που παρουσιάζουν αλλεργικές αντιδράσεις από τα ηλεκτρόδια (Khadilkar, A et al, 2005).

➤ LLLT (χαμηλού επιπέδου θεραπεία Laser)

Θεραπεία που περιλαμβάνει εστιασμένη ακτινοβολία σε συγκεκριμένα σημεία με χαμηλής έντασης συχνότητα Laser. Πειραματικά στοιχεία έχουν δείξει πως η ακτινοβολία με Laser καταστέλλει την κεντρική συναπτική δραστηριότητα, προκαλεί περιφερικό νευρικό αποκλεισμό, ρυθμίζει τους νευροδιαβιβαστές, ενώ μειώνει τον σπασμό, το διάμεσο οίδημα, τις καταπονήσεις στους μυς με αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Σύμφωνα με μελέτες παραμένει μια αμφιλεγόμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση του πόνου, καθώς υπάρχουν ισχυρισμοί για φαινομενική αποτελεσματικότητα που οφείλεται στο φαινόμενο placebo (Glazov, Gregory et al, 2016).

➤ Μάλαξη

Η μάλαξη είναι μια μη επεμβατική μέθοδος αντιμετώπισης του πόνου, που συγκαταλέγεται στις συμπληρωματικές-εναλλακτικές μεθόδους και αποτελεί μια αισθητική εμπειρία που καθορίζεται μέσω της αφής, με τους υποδοχείς της να βρίσκονται στο δέρμα και σαν αίσθηση περιλαμβάνει τον πόνο, τη θερμοκρασία και την πίεση. Σκοπός της μάλαξης είναι να επιδράσει σε βιολογικό και ψυχολογικό επίπεδο στον οργανισμό και μέσω της αφής και της

ιδιοδεκτικότητας να προκαλέσει μηχανικές μεταβολές στο σώμα (Furlan, Andrea D et al, 2015). Νευροφυσιολογικά επιδρά σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου που δείχνουν μεγαλύτερη δραστηριότητα σε κατάσταση ανάπαυσης, όπως η νησίδα, ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου και ο ραχιοπλευρικός προμετωπιαίος λοβός, αυξάνοντας το αίμα και το οξυγόνο (Sliz, D et al, 2012).

➤ Άλλες μέθοδοι

Η φυσιοθεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνει επιπλέον, τις διαθερμίες, την εφαρμογή ζεστών και κρύων επιθεμάτων, την οσφυϊκή υποστήριξη, την έλξη (μηχανική, αυτόματη, ανεστραμμένη κ.α) καθώς και την εκπαίδευση για την διαχείριση της καθημερινότητας με λιγότερη επιβάρυνση (Back School) (van Middelkoop, Marienke et al, 2011).

7.6 Πολυδιάστατο Βιοψυχοκοινωνικό Μοντέλο Αποκατάστασης (MBR)

Το πολυδιάστατο βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο αποκατάστασης βασίζεται στη θεωρία όπου η υγεία και η νόσος αλληλεπιδρούν με δυναμικό τρόπο μεταξύ βιολογικών, ψυχολογικών, κοινωνικών, οικογενειακών και οικονομικών παραγόντων.

Σκοπός του MBR είναι η βελτίωση της σωματικής κατάστασης του ασθενή, η λειτουργικότητα, η τροποποίηση των πεποιθήσεων και των στάσεων του ασθενή απέναντι στην κατάσταση της υγείας του και η ποιότητα ζωής του. Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες έδειξαν πως οι εμπειρίες του ατόμου, τραυματικές και θεραπευτικές, είναι ποσοτικά μετρήσιμες και επιδρούν στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου (Gianola, Silvia et al, 2018).

Το MBR συνδέει τον άνθρωπο με την επιστήμη, καθώς χρησιμοποιεί τις δυνατότητες του έτσι ώστε, ασθενείς και ειδικοί να συνεργάζονται αποτελεσματικότερα για την αντιμετώπιση της νόσου. Παρότι υπάρχουν δυσκολίες στην εφαρμογή του και έχει υποστεί κριτική, λόγω της πολυπλοκότητας, της δυσκολίας στην αξιολόγηση, στη δομή και λειτουργία αλλά και στην πολύπλευρη εκπαίδευση των θεραπειών (συγκερασμός ειδικοτήτων),

αποτελεί σημαντικό εργαλείο, με προσφορά στον σχεδιασμό πολιτικής υγείας, μέσα από τα ερευνητικά δεδομένα (Gianola, Silvia et al, 2018).

7.7 Βελονισμός

Μια από τις κυριότερες συμβολές του βελονισμού στον χρόνιο οσφυϊκό πόνο είναι η αποτελεσματικότητα του. Η αναλγησία από τον βελονισμό ανακουφίζει τον πόνο, μειώνει την φαρμακευτική εξάρτηση και την ανοσοκαταστολή, προλαμβάνει τον γαστρεντερικό τραυματισμό και τις ανεπιθύμητες παρενέργειες των παυσίπονων. Βελτιώνει την ποιότητα ζωής και προάγει την νευρολογική και εγκεφαλική λειτουργία, κινητοποιώντας το σύστημα επιβράβευσης του εγκεφάλου (Huang, Liuyang et al, 2021). Το δίκτυο του μεσεγκέφαλου, γνωστό και ως σύστημα μεσολιβδικής ντοπαμίνης (DA), είναι η περιοχή του πυρήνα που σχετίζεται με τον μηχανισμό ανταμοιβής (Pan, Sian et al, 2022).

Η αναλγησία με Βελονισμό πραγματοποιείται με την ανιούσα διεγερτική οδό και το κατερχόμενο σύστημα ρύθμισης του πόνου μέσω της μείωσης, της ρύθμισης του γλουταμικού και της ανοδικής ρύθμισης των οπιοειδών, του GABA, της νορεπινεφρίνης και του 5-HT. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η εμφάνιση και η διατήρηση του πόνου σχετίζονται στενά με τις ανοσολογικές αποκρίσεις, όπως επίσης και ο ρόλος των κυτοκινών / χημειοκινών στη διαμεσολάβηση της νευρογλοιακής επικοινωνίας (Lyu, Zhongxi et al, 2021).

Ο βελονισμός έχει αποδειχθεί ότι, αναστέλλει κυτοκίνες όπως IL-1 β , IL-6 και TNF- α και ρυθμίζει προς τα πάνω την IL-10, καθώς ρυθμίζει τις χημειοκίνες και τους υποδοχείς τους. Επιπλέον ρυθμίζει την κατάντη νευρική σηματοδότηση, η οποία συμβάλλει στην ενεργοποίηση των νευρώνων που προκαλούν πόνο. Η αναστολή της κεντρικής ευαισθητοποίησης με τη μεσολάβηση της νευρογλοιακής πλαστικότητας είναι ένας από τους κρίσιμους μηχανισμούς του βελονισμού επιτυγχάνοντας αναλγησία, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην ευρύτερη εφαρμογή του.

Λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες έχουν δείξει πως ο βελονισμός ενεργοποιεί το μεταιχμιακό – λιβιδινικό σύστημα του νεοφλοιϊκού δικτύου, καθώς και το αισθητικοκινητικό σύστημα σε πολλαπλά επίπεδα στον εγκέφαλο. Επίσης, ενισχύει

τη χωρική έκταση του εγκεφαλικού δικτύου ηρεμίας μετά από τη διέγερση που δημιουργεί ο βελονισμός, προκαλώντας συμπαθητική πνευμονογαστρική απόκριση, πιθανός μηχανισμός θεραπευτικής αναλγησίας που σχετίζεται με τον βελονισμό (Lyu, Zhongxi et al, 2021).

Εγκεφαλικές περιοχές που δείχνουν να επηρεάζονται από τον βελονισμό είναι οι:

- Αμυγδαλή
- Νήσος
- Ραχιοπλευρικός προμετωπιαίος φλοιός
- Ινιακός λοβός
- Θάλαμος
- Υποθάλαμος
- Περιϋδραγωγός του Sylvius
- Φαία ουσία

Αυτές οι περιοχές μέσω του νευρωνικού δικτύου και των συνδέσεων του, επικοινωνούν μεταξύ τους, ανταλλάσσοντας πληροφορίες και υποστηρίζοντας η μια την άλλη (Liu, Lu et al, 2022). Νευροαπεικονιστικές μελέτες υποστηρίζουν πως υπάρχει κεντρική διαμόρφωση από την επίδραση του βελονισμού, καθώς και ομαλοποίηση της αλλοιωμένης λειτουργικής συνδεσιμότητας εντός του υποφλοιώδους εγκεφάλου (Liu, Lu et al, 2022), (Seguin, Caio et al., 2022).

Ο βελονισμός σύμφωνα με τις μελέτες αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία η οποία μπορεί να συμβάλει στην αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου και άλλων διαταραχών. Η αναλγησία του πόνου από τον βελονισμό μπορεί να σχετίζεται με τη δράση της βελόνας και των χειρισμών της, καθώς δείχνει να έχει σημαντικό ρόλο στην εγκεφαλική επεξεργασία και στην απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Pan, Sian et al, 2022). Επίσης παρατηρήθηκε αυξημένη συνδεσιμότητα του βελονισμού με τις μαιχμιακές περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με το συναίσθημα (αμυγδαλή) και τη μνήμη (ιππόκαμπος), όπως και με τις περιοχές του εγκεφάλου που επεξεργάζονται τον πόνο και τον κινητικό σχεδιασμό (παρεγκεφαλίδα) (Seguin, Caio et al., 2022).

Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν πως η σωματοαισθητική διέγερση μπορεί να επιφέρει παρατεταμένες θετικές επιπτώσεις στην κατάσταση ηρεμίας του εγκεφάλου,

καθώς μπορεί να δημιουργήσει εκτεταμένες ανατομικές συνδέσεις όχι μόνο με τις πρωτοταγείς αισθητηριακές περιοχές αλλά και με τις υποφλοιώδεις, που εμπλέκονται στην επεξεργασία του πόνου και της κωδικοποίησης / ανάκτησης της μνήμης (Zhang, Yating et al, 2022).

7.8 Άσκηση

Η περίπλοκη παθολογία της χρόνιας οσφυαλγίας, εκτός από τοπικό πόνο και μειωμένη λειτουργικότητα, ενισχύει επώδυνες ψυχικές καταστάσεις και χαμηλή ποιότητα ζωής. Η κεντρική ευαισθητοποίηση, οι αλλαγές στο σύστημα ντοπαμίνης, η δυσρυθμία του θαλαμικού φλοιού και η αναδιοργάνωση του αισθητηριακού κινητικού φλοιού σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία, αποτελούν σημαντικές αιτίες για αλλαγές στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου (Zou, Jianpeng et al, 2023). Η ρύθμιση της πλαστικότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος μέσα από στοχευμένα θεραπευτικά μέσα, είναι εφικτό να έχει επίδραση στην συνολική βελτίωση και αποκατάσταση της χρόνιας οσφυαλγίας.

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη βαρύτητα έχει δοθεί στην επίδραση και αποτελεσματικότητα της άσκησης στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, που συνδέεται με μυοσκελετικά σύνδρομα. Μελέτες έχουν δείξει πως η άσκηση διευκολύνει την νευροπλαστικότητα ορισμένων εγκεφαλικών περιοχών (Zou, Jianpeng et al, 2023). Έχει παρατηρηθεί πως η άσκηση συνδέεται με την ενίσχυση της νευρογένεσης, τη συναπτογένεση, την αγγειογένεση, την απελευθέρωση νευροτροφινών, καθώς και με νευροενδοκρινολογικές αλλαγές σε γνωστικό, συναισθηματικό και συμπεριφορικό επίπεδο (Budde, Henning et al, 2019), (de Sousa Fernandes, Matheus Santos et al, 2020).

Η αναδιοργάνωση του νευρωνικού δικτύου, οι αλλαγές στη συναπτική δραστηριότητα και η αναδόμηση του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορούν να επηρεαστούν από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες. Όσον αφορά τη θεραπεία, η νευροπλαστικότητα μπορεί να προκληθεί με δύο τρόπους (Kuner, Rohini, and Herta Flor, 2016), (Budde, Henning et al, 2019), (de Sousa Fernandes, Matheus Santos et al, 2020).

Παρέμβαση από πάνω προς τα κάτω, η οποία περιλαμβάνει:

- Απεικόνιση της άσκησης
- Γνωσιακή – Συμπεριφορική θεραπεία
- Τεχνολογία διέγερσης του εγκεφάλου μη επεμβατική

Παρέμβαση από κάτω προς τα πάνω, η οποία περιλαμβάνει:

- Άσκηση
- Θεραπεία χειρισμών
- Διέγερση περιφερικών φυσικών παραγόντων

Οι νευροπλαστικές αλλαγές που προκαλούνται από την εφαρμογή της άσκησης μπορούν να αποτελέσουν ένα καλό θεωρητικό υπόβαθρο της αποκατάστασης από χρόνια οσφυϊκό πόνο (Budde, Henning et al, 2019).

Ουσιώδες είναι να επιτευχθούν συγκεκριμένοι στόχοι αποκατάστασης με αρωγό την άσκηση, προκαλώντας καλοήθειες προσαρμογές στη δομή, τη λειτουργία και τον μεταβολισμό του εγκεφάλου (Budde, Henning et al, 2019). Ως πιθανούς μηχανισμούς δράσης της άσκησης στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου που έχει το βίωμα του χρόνιου οσφυϊκού πόνου. Θα μπορούσαμε να συνοψίσουμε στους παρακάτω παράγοντες:

- Ενεργοποίηση του Ενδογενούς συστήματος αναλγησίας. Η άσκηση ενεργοποιεί το ενδογενές σύστημα οπιοειδών και αυξάνει τα επίπεδα ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων. Πιθανός μηχανισμός δράσης αλλαγές στα επίπεδα κατεχολαμίνης, σεροτονίνης και ενδοκανναβινοειδών (Budde, Henning et al, 2019).
- Αύξηση της λειτουργικής δραστηριότητας των αισθητικοκινητικών περιοχών του εγκεφάλου. Παρατηρούνται αλλαγές στην σύνθεση πρωτεϊνών, τη συναπτογένεση και τη λειτουργική αναδιοργάνωση στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό (M1), αλλαγές που μπορούν να επηρεάσουν την τοπική απελευθέρωση της αναστολής του GABA

στον Μ1, όπως να αυξήσουν την διεγερσιμότητα του νωτιαίου μυελού και να βελτιώσουν την συναπτική απόδοση. Μπορεί να αποκατασταθεί η φυσιολογική ακολουθία ενεργοποίησης των μυών της ράχης και να βελτιωθεί η σταθερότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (Budde, Henning et al, 2019), (Delgado-Lezama, Rodolfo et al).

- Αύξηση της συγκέντρωσης του νευροτροφικού παράγοντα BDNF που προέρχεται από τον εγκέφαλο κατά την άσκηση. Έχει αποδειχθεί πως αύξηση του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο κατά την άσκηση, επιφέρει αλλαγές στην νευροπλαστικότητα. Σύμφωνα με μελέτες ο BDNF οδηγεί σε αναδιαμόρφωση των νευρών, προάγει τη νευρική λειτουργία, την αποκατάσταση των τραυματισμών και προάγει την μακροπρόθεσμη ενίσχυση (LTP) για τη διατήρηση των εγκεφαλικών λειτουργιών. Έχει αποδειχθεί πως ο BDNF βελτιώνει την λειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος και αυξάνει την δραστηριότητα σχετικών νευρώνων επιτυγχάνοντας κεντρική αναλγητική δράση (Garraway, Sandra M, and J Russell Huie, 2016), (Budde, Henning et al, 2019).

Ο θεραπευτικός ρόλος της άσκησης στην αποκατάσταση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου είναι ευρέως διαδεδομένος και η θεραπευτική της δράση ευρέως αναγνωρισμένη. Ο θεραπευτικός μηχανισμός δράσης της άσκησης έχει πολλαπλά οφέλη στη θεραπευτική διαδικασία αποκατάστασης, καθώς δεν επιδρά μόνο περιφερικά στην σταθεροποίηση των μυών του πυρήνα, στη βελτίωση του νευρομυϊκού συντονισμού και ελέγχου και στην αναδόμηση της σταθερότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (Di Liegro, Carlo Maria et al, 2019). Αλλά επιδρά με σημαντικό τρόπο στην πλαστικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος, βελτιώνοντας τις ψυχικές και σωματικές διαταραχές ασθενών με χρόνια οσφυαλγία επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής, την κοινωνική ζωή και ευεξία με θετικό πρόσημο (Di Liegro, Carlo Maria et al, 2019).

Συμπεράσματα

Ο χρόνιος οσφυϊκός πόνος αποτελεί κοινό πρόβλημα και κύρια αιτία αναπηρίας, που σχετίζεται με υψηλό κόστος, σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό του ενήλικου πληθυσμού. Η αξιολόγηση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου επικεντρώνεται κυρίως στον εντοπισμό παραγόντων που υποδεικνύουν μια σοβαρή υποκείμενη πάθηση, που συνοδεύεται από επίμονα συμπτώματα. Κύριο μέσο εντοπισμού η επιλεκτική χρήση διαγνωστικών εργαλείων και απεικονιστικών μέσων για την καλύτερη δυνατή επίτευξη της διάγνωσης και της θεραπείας.

Εργασίες που επικεντρώθηκαν σε δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του μυοσκελετικού συστήματος τις τελευταίες δεκαετίες, έδειξαν ότι οι ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο μπορούν να έχουν και εκτεταμένες νευροπλαστικές αλλαγές στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου καθώς και με περιοχές που σχετίζονται με την επεξεργασία του πόνου, ερευνήθηκαν προκειμένου να δώσουν ασφαλή αποτελέσματα.

Μια ολοκληρωμένη κλινική προσέγγιση στο δύσκολο ζήτημα του χρόνιου οσφυϊκού πόνου θα ήταν καλό να συνδυάζει τη σύγχρονη εκπαίδευση στις νευροεπιστήμες που ασχολούνται με τον πόνο και την αποκατάσταση. Τα σύγχρονα μέσα λειτουργικής νευροαπεικόνισης προσέφεραν νέες γνώσεις για τη δομή και τη φυσιολογία του εγκεφάλου στην κανονικότητα και στον πόνο. Με αυτό τον τρόπο δίνεται η ευκαιρία να αντιμετωπιστούν οι ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο με θεραπείες κατάλληλες για το είδος της οσφυαλγίας, την ένταση και την διάρκεια του πόνου.

Εξατομικευμένες παρεμβάσεις που βασίζονται σε στοχευμένο αισθητικοκινητικό έλεγχο, σε γνωστικές, λειτουργικές και φυσικές θεραπείες με στόχο τις ευπροσαρμοστικές νευροπλαστικές αλλαγές, είναι πιθανό να είναι πιο αποτελεσματικές από τις παραδοσιακές τεχνικές.

Τα ευρήματα δείχνουν πως δεν υπάρχει μεμονωμένος μηχανισμός θεραπευτικής δράσης μιας θεραπείας για όλους τους ασθενείς που υποφέρουν από χρόνιο οσφυϊκό πόνο. Κοινωνικό – οικονομικοί, ψυχολογικοί και οικογενειακοί παράγοντες συνηγορούν στην ίαση ή την επιδείνωση του συμπτώματος και την χρονιότητα της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Appelbaum, L. G., Shenasa, M. A., Stolz, L., & Daskalakis, Z. (2023). Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 48(1), 113–120.
2. Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., & Gitelman, D. R. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(46), 10410–10415.
3. Bandeira, I. D., Lins-Silva, D. H., Barouh, J. L., Faria-Guimarães, D., Dorea-Bandeira, I., Souza, L. S., Alves, G. S., Brunoni, A. R., Nitsche, M., Fregni, F., & Lucena, R. (2021). Neuroplasticity and non-invasive brain stimulation in the developing brain. *Progress in brain research*, 264, 57–89.
4. Bliss, T. V., Collingridge, G. L., Kaang, B. K., & Zhuo, M. (2016). Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(8), 485–496.
5. Budde, H., Wegner, M., Soya, H., Voelcker-Rehage, C., & McMorris, T. (2016). Neuroscience of Exercise: Neuroplasticity and Its Behavioral Consequences. *Neural plasticity*, 2016, 3643879.
6. Bushnell, M. C., Ceko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(7), 502–511.
7. Caroni, P., Chowdhury, A., & Lahr, M. (2014). Synapse rearrangements upon learning: from divergent-sparse connectivity to dedicated sub-circuits. *Trends in neurosciences*, 37(10), 604–614.
8. Chou, R., Loeser, J. D., Owens, D. K., Rosenquist, R. W., Atlas, S. J., Baisden, J., Carragee, E. J., Grabojs, M., Murphy, D. R., Resnick, D. K., Stanos, S. P., Shaffer, W. O., Wall, E. M., & American Pain Society Low Back Pain Guideline Panel (2009). Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain: an evidence-based clinical practice guideline from the American Pain Society. *Spine*, 34(10), 1066–1077.

9. Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet (London, England)*, 397(10289), 2082–2097.
10. Crofford L. J. (2015). Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 126, 167–183.
11. Croft, P. R., Dunn, K. M., & Raspe, H. (2006). Course and prognosis of back pain in primary care: the epidemiological perspective. *Pain*, 122(1-2), 1–3.
12. Davis, G. W., & Müller, M. (2015). Homeostatic control of presynaptic neurotransmitter release. *Annual review of physiology*, 77, 251–270.
13. Delgado-Lezama, R., Bravo-Hernández, M., Franco-Enzástiga, Ú., De la Luz-Cuellar, Y. E., Alvarado-Cervantes, N. S., Raya-Tafolla, G., Martínez-Zaldivar, L. A., Vargas-Parada, A., Rodríguez-Palma, E. J., Vidal-Cantú, G. C., Guzmán-Priego, C. G., Torres-López, J. E., Murbartían, J., Felix, R., & Granados-Soto, V. (2021). The role of spinal cord extrasynaptic α_5 GABA_A receptors in chronic pain. *Physiological reports*, 9(16), e14984.
14. De Ridder, D., Elgoyhen, A. B., Romo, R., & Langguth, B. (2011). Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(20), 8075–8080.
15. De Ridder, D., Adhia, D., & Vanneste, S. (2021). The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 130, 125–146.
16. Descalzi, G., Ikegami, D., Ushijima, T., Nestler, E. J., Zachariou, V., & Narita, M. (2015). Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends in neurosciences*, 38(4), 237–246.
17. de Sousa Fernandes, M. S., Ordônio, T. F., Santos, G. C. J., Santos, L. E. R., Calazans, C. T., Gomes, D. A., & Santos, T. M. (2020). Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural plasticity*, 2020, 8856621.
18. D'hooge, R., Hodges, P., Tsao, H., Hall, L., Macdonald, D., & Danneels, L. (2013). Altered trunk muscle coordination during rapid trunk flexion in people in remission of recurrent low back pain. *Journal of electromyography and*

- kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 23(1), 173–181.
19. Di Liegro, C. M., Schiera, G., Proia, P., & Di Liegro, I. (2019). Physical Activity and Brain Health. *Genes*, 10(9), 720.
 20. Doboszewska, U., Wlaz, P., Nowak, G., Radziwoń-Zaleska, M., Cui, R., & Młyniec, K. (2017). Zinc in the Monoaminergic Theory of Depression: Its Relationship to Neural Plasticity. *Neural plasticity*, 2017, 3682752.
 21. Fauth, M., & Tetzlaff, C. (2016). Opposing Effects of Neuronal Activity on Structural Plasticity. *Frontiers in neuroanatomy*, 10, 75.
 22. Fillingim R. B. (2017). Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*, 158 Suppl 1(Suppl 1), S11–S18.
 23. Furlan, A. D., Giraldo, M., Baskwill, A., Irvin, E., & Imamura, M. (2015). Massage for low-back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(9), CD001929.
 24. Garraway, S. M., & Huie, J. R. (2016). Spinal Plasticity and Behavior: BDNF-Induced Neuromodulation in Uninjured and Injured Spinal Cord. *Neural plasticity*, 2016, 9857201.
 25. Gianola, S., Andreano, A., Castellini, G., Moja, L., & Valsecchi, M. G. (2018). Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: the need to present minimal important differences units in meta-analyses. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 91.
 26. Glazov, G., Yelland, M., & Emery, J. (2016). Low-level laser therapy for chronic non-specific low back pain: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society*, 34(5), 328–341.
 27. Gold, P. W., Machado-Vieira, R., & Pavlatou, M. G. (2015). Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. *Neural plasticity*, 2015, 581976.
 28. Haavik, H., & Murphy, B. (2012). The role of spinal manipulation in addressing disordered sensorimotor integration and altered motor control. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 22(5), 768–776.
 29. Hashmi, J. A., Baliki, M. N., Huang, L., Baria, A. T., Torbey, S., Hermann, K. M., Schnitzer, T. J., & Apkarian, A. V. (2013). Shape shifting pain:

- chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain : a journal of neurology*, 136(Pt 9), 2751–2768.
30. Hosseini, F., Mullins, S., Gibson, W., & Thake, M. (2022). Acute pain management for older adults. *Clinical medicine (London, England)*, 22(4), 302–306.
 31. Hoy, D., March, L., Brooks, P., Blyth, F., Woolf, A., Bain, C., Williams, G., Smith, E., Vos, T., Barendregt, J., Murray, C., Burstein, R., & Buchbinder, R. (2014). The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(6), 968–974.
 32. Huang, L., Xu, G., He, J., Tian, H., Zhou, Z., Huang, F., Liu, Y., Sun, M., & Liang, F. (2021). Bibliometric Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies on Acupuncture Analgesia Over the Past 20 Years. *Journal of pain research*, 14, 3773–3789.
 33. Janetzki, L., Gussew, A., Malessa, R., Habenicht, U., Reichenbach, J. R., Strauß, B., & Borys, C. (2016). Hirnmetabolische Veränderungen bei chronischem Rückenschmerz : Studie unter Berücksichtigung von klinischen und psychischen Parametern [Cerebral metabolic changes and chronic back pain: Study taking into consideration clinical and psychological parameters]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 30(2), 134–140.
 34. Innocenti G. M. (2022). Defining neuroplasticity. *Handbook of clinical neurology*, 184, 3–18.
 35. Itz, C. J., Geurts, J. W., van Kleef, M., & Nelemans, P. (2013). Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *European journal of pain (London, England)*, 17(1), 5–15.
 36. Ivo, R., Nicklas, A., Dargel, J., Sobottke, R., Delank, K. S., Eysel, P., & Weber, B. (2013). Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 22(9), 1958–1964.
 37. Khadilkar, A., Milne, S., Brosseau, L., Robinson, V., Saginur, M., Shea, B., Tugwell, P., & Wells, G. (2005). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low-back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD003008.

38. Kirtley, O. J., Rodham, K., & Crane, C. (2020). Understanding suicidal ideation and behaviour in individuals with chronic pain: a review of the role of novel transdiagnostic psychological factors. *The lancet. Psychiatry*, 7(3), 282–290.
39. Kong, J., Spaeth, R. B., Wey, H. Y., Cheetham, A., Cook, A. H., Jensen, K., Tan, Y., Liu, H., Wang, D., Loggia, M. L., Napadow, V., Smoller, J. W., Wasan, A. D., & Gollub, R. L. (2013). S1 is associated with chronic low back pain: a functional and structural MRI study. *Molecular pain*, 9, 43.
40. Konno, S. I., & Sekiguchi, M. (2018). Association between brain and low back pain. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 23(1), 3–7.
41. Kregel, J., Meeus, M., Malfliet, A., Dolphens, M., Danneels, L., Nijs, J., & Cagnie, B. (2015). Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 45(2), 229–237.
42. Kuner, R., & Flor, H. (2016). Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nature reviews. Neuroscience*, 18(1), 20–30.
43. Lebe, M., Hasenbring, M. I., Schmieder, K., Jetschke, K., Harders, A., Epplen, J. T., Hoffjan, S., & Kötting, J. (2013). Association of serotonin-1A and -2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery. *Pain*, 154(3), 377–384.
44. Li, H., Song, Q., Zhang, R., Zhou, Y., & Kong, Y. (2021). Enhanced Temporal Coupling between Thalamus and Dorsolateral Prefrontal Cortex Mediates Chronic Low Back Pain and Depression. *Neural plasticity*, 2021, 7498714.
45. Li, T., Zhang, S., & Kurata, J. (2018). Suppressed descending pain modulatory and enhanced sensorimotor networks in patients with chronic low back pain. *Journal of anesthesia*, 32(6), 831–843.
46. Li, Z., Zhao, L., Ji, J., Ma, B., Zhao, Z., Wu, M., Zheng, W., & Zhang, Z. (2022). Temporal Grading Index of Functional Network Topology Predicts Pain Perception of Patients With Chronic Back Pain. *Frontiers in neurology*, 13, 899254.

47. Linton, S. J., & Shaw, W. S. (2011). Impact of psychological factors in the experience of pain. *Physical therapy*, 91(5), 700–711.
48. Lisman J. (2017). Glutamatergic synapses are structurally and biochemically complex because of multiple plasticity processes: long-term potentiation, long-term depression, short-term potentiation and scaling. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 372(1715), 20160260.
49. Liu, L., Lyu, T. L., Fu, M. Y., Wang, L. P., Chen, Y., Hong, J. H., Chen, Q. Y., Zhu, Y. P., Tan, Z. J., Liu, D. P., Chen, Z. W., Kong, Y. Z., & Li, B. (2022). Changes in brain connectivity linked to multisensory processing of pain modulation in migraine with acupuncture treatment. *NeuroImage. Clinical*, 36, 103168.
50. Loeser, J. D., & Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *Lancet (London, England)*, 353(9164), 1607–1609.
51. Lu, C., Yang, T., Zhao, H., Zhang, M., Meng, F., Fu, H., Xie, Y., & Xu, H. (2016). Insular Cortex is Critical for the Perception, Modulation, and Chronification of Pain. *Neuroscience bulletin*, 32(2), 191–201.
52. Lyu, Z., Guo, Y., Gong, Y., Fan, W., Dou, B., Li, N., Wang, S., Xu, Y., Liu, Y., Chen, B., Guo, Y., Xu, Z., & Lin, X. (2021). The Role of Neuroglial Crosstalk and Synaptic Plasticity-Mediated Central Sensitization in Acupuncture Analgesia. *Neural plasticity*, 2021, 8881557.
53. Mao, C. P., Wilson, G., Cao, J., Meshberg, N., Huang, Y., & Kong, J. (2022). Abnormal Anatomical and Functional Connectivity of the Thalamo-sensorimotor Circuit in Chronic Low Back Pain: Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging Study. *Neuroscience*, 487, 143–154.
54. Maher, C., Underwood, M., & Buchbinder, R. (2017). Non-specific low back pain. *Lancet (London, England)*, 389(10070), 736–747.
55. Massé-Alarie, H., & Schneider, C. (2016). Revisiting the Corticomotor Plasticity in Low Back Pain: Challenges and Perspectives. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 4(3), 67.
56. Martucci, K. T., Ng, P., & Mackey, S. (2014). Neuroimaging chronic pain: what have we learned and where are we going?. *Future neurology*, 9(6), 615–626.

57. Martucci, K. T., Borg, N., MacNiven, K. H., Knutson, B., & Mackey, S. C. (2018). Altered prefrontal correlates of monetary anticipation and outcome in chronic pain. *Pain*, *159*(8), 1494–1507.
58. Medrano-Escalada, Y., Plaza-Manzano, G., Fernández-de-Las-Peñas, C., & Valera-Calero, J. A. (2022). Structural, Functional and Neurochemical Cortical Brain Changes Associated with Chronic Low Back Pain. *Tomography (Ann Arbor, Mich.)*, *8*(5), 2153–2163.
59. Meier, M. L., Vrana, A., & Schweinhardt, P. (2019). Low Back Pain: The Potential Contribution of Supraspinal Motor Control and Proprioception. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, *25*(6), 583–596.
60. Meucci, R. D., Fassa, A. G., & Faria, N. M. (2015). Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Revista de saude publica*, *49*, 1.
61. Muley, M. M., Krustev, E., & McDougall, J. J. (2016). Preclinical Assessment of Inflammatory Pain. *CNS neuroscience & therapeutics*, *22*(2), 88–101.
62. Pan, S., Wang, S., Xue, X., Yuan, H., Li, J., Liu, Y., & Yue, Z. (2022). Multidimensional Pain Modulation by Acupuncture Analgesia: The Reward Effect of Acupuncture on Pain Relief. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, *2022*, 3759181.
63. Paoletti, P., Bellone, C., & Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature reviews. Neuroscience*, *14*(6), 383–400.
64. Pergolizzi, J. V., Jr, Varrassi, G., Magnusson, P., Breve, F., Raffa, R. B., Christo, P. J., Chopra, M., Paladini, A., LeQuang, J. A., Mitchell, K., & Coluzzi, F. (2022). Pharmacologic agents directed at the treatment of pain associated with maladaptive neuronal plasticity. *Expert opinion on pharmacotherapy*, *23*(1), 105–116.
65. Manchikanti, L., Knezevic, N. N., Navani, A., Christo, P. J., Limerick, G., Calodney, A. K., Grider, J., Harned, M. E., Cintron, L., Gharibo, C. G., Shah, S., Nampiaparampil, D. E., Candido, K. D., Soin, A., Kaye, A. D., Kosanovic, R., Magee, T. R., Beall, D. P., Atluri, S., Gupta, M., ... Hirsch, J. A. (2021). Epidural Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Comprehensive Evidence-Based Guidelines. *Pain physician*, *24*(S1), S27–S208.

66. Pincus, T., Burton, A. K., Vogel, S., & Field, A. P. (2002). A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*, *27*(5), E109–E120.
67. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976–1982.
68. Raichle M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual review of neuroscience*, *38*, 433–447.
69. Rhodes C. J. (2017). Magnetic resonance spectroscopy. *Science progress*, *100*(3), 241–292.
70. Romi Von Bernhardt., Jamie Eugenin., Kenneth J. Muller. *The Plastic Brain*. 2015 Springer. <http://www.springer.com/series/5584>
71. Sanapati, J., Manchikanti, L., Atluri, S., Jordan, S., Albers, S. L., Pappolla, M. A., Kaye, A. D., Candido, K. D., Pampati, V., & Hirsch, J. A. (2018). Do Regenerative Medicine Therapies Provide Long-Term Relief in Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Metaanalysis. *Pain physician*, *21*(6), 515–540.
72. Seguin, C., Mansour L, S., Sporns, O., Zalesky, A., & Calamante, F. (2022). Network communication models narrow the gap between the modular organization of structural and functional brain networks. *NeuroImage*, *257*, 119323.
73. Seminowicz, D. A., Wideman, T. H., Naso, L., Hatami-Khoroushahi, Z., Fallatah, S., Ware, M. A., Jarzem, P., Bushnell, M. C., Shir, Y., Ouellet, J. A., & Stone, L. S. (2011). Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(20), 7540–7550.
74. Sliz, D., Smith, A., Wiebking, C., Northoff, G., & Hayley, S. (2012). Neural correlates of a single-session massage treatment. *Brain imaging and behavior*, *6*(1), 77–87.
75. Staats, P. S., Patel, K., Gillen, E. M., Bello, T., Epple, T., Bilder, S. M., & Wisor, D. (2022). Healthcare Utilization and Costs Associated with New-Onset Pain in a Medicare Population. *Pain physician*, *25*(9), E1415–E1422.

76. St John Smith E. (2018). Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *Journal of neurology*, 265(2), 231–238.
77. Tien, N. W., & Kerschensteiner, D. (2018). Homeostatic plasticity in neural development. *Neural development*, 13(1), 9.
78. Tsao, H., Galea, M. P., & Hodges, P. W. (2008). Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 8), 2161–2171.
79. Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... 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.
80. u, Y., Jung, M., Gollub, R. L., Napadow, V., Gerber, J., Ortiz, A., Lang, C., Mawla, I., Shen, W., Chan, S. T., Wasan, A. D., Edwards, R. R., Kaptchuk, T. J., Rosen, B., & Kong, J. (2019). Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain. *Pain*, 160(6), 1308–1318.
81. Ung, H., Brown, J. E., Johnson, K. A., Younger, J., Hush, J., & Mackey, S. (2014). Multivariate classification of structural MRI data detects chronic low back pain. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 24(4), 1037–1044.
82. van Middelkoop, M., Rubinstein, S. M., Kuijpers, T., Verhagen, A. P., Ostelo, R., Koes, B. W., & van Tulder, M. W. (2011). A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 20(1), 19–39.
83. Sheng, J., Liu, S., Wang, Y., Cui, R., & Zhang, X. (2017). The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural plasticity*, 2017, 9724371.
84. Varrassi, G., Moretti, B., Pace, M. C., Evangelista, P., & Iolascon, G. (2021). Common Clinical Practice for Low Back Pain Treatment: A Modified Delphi Study. *Pain and therapy*, 10(1), 589–604.

85. Vrana, A., Hotz-Boendermaker, S., Stämpfli, P., Hänggi, J., Seifritz, E., Humphreys, B. K., & Meier, M. L. (2015). Differential Neural Processing during Motor Imagery of Daily Activities in Chronic Low Back Pain Patients. *PloS one*, *10*(11), e0142391.
86. Walker, A. K., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., & Dantzer, R. (2013). Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacological reviews*, *66*(1), 80–101.
87. Wasan, A. D., Loggia, M. L., Chen, L. Q., Napadow, V., Kong, J., & Gollub, R. L. (2011). Neural correlates of chronic low back pain measured by arterial spin labeling. *Anesthesiology*, *115*(2), 364–374.
88. Wertli, M. M., Rasmussen-Barr, E., Weiser, S., Bachmann, L. M., & Brunner, F. (2014). The role of fear avoidance beliefs as a prognostic factor for outcome in patients with nonspecific low back pain: a systematic review. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, *14*(5), 816–36.e4.
89. Yan, R., Geng, J. T., Huang, Y. H., Zou, H. W., Wang, X. M., Xia, Y., Zhao, S., Chen, Z. L., Zhou, H., Chen, Y., Yao, Z. J., Shi, J. B., & Lu, Q. (2022). Aberrant functional connectivity in insular subregions in somatic depression: a resting-state fMRI study. *BMC psychiatry*, *22*(1), 146.
90. Yu, R., Gollub, R. L., Spaeth, R., Napadow, V., Wasan, A., & Kong, J. (2014). Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *NeuroImage. Clinical*, *6*, 100–108.
91. Yu, S., Li, W., Shen, W., Edwards, R. R., Gollub, R. L., Wilson, G., Park, J., Ortiz, A., Cao, J., Gerber, J., Mawla, I., Chan, S. T., Lee, J., Wasan, A. D., Napadow, V., Kaptchuk, T. J., Rosen, B., & Kong, J. (2020). Impaired mesocorticolimbic connectivity underlies increased pain sensitivity in chronic low back pain. *NeuroImage*, *218*, 116969.
92. Zhang, G., Ma, J., Lu, W., Zhan, H., Zhang, X., Wang, K., Hu, Y., Wang, X., Peng, W., Yue, S., Cai, Q., Liang, W., & Wu, W. (2022). Comorbid depressive symptoms can aggravate the functional changes of the pain matrix in patients with chronic back pain: A resting-state fMRI study. *Frontiers in aging neuroscience*, *14*, 935242.
93. Zhang, Y., Zha, B., Shi, H., Cheng, L., Fan, Y., Zhang, W., Rong, Z., Jin, Z., Gao, N., Yang, J., & Zhang, Q. (2022). Acupuncture decreases amygdala

- functional connectivity in subjective tinnitus. *Frontiers in neurology*, 13, 986805.
94. Zhao, X., Xu, M., Jorgenson, K., & Kong, J. (2016). Neurochemical changes in patients with chronic low back pain detected by proton magnetic resonance spectroscopy: A systematic review. *NeuroImage. Clinical*, 13, 33–38.
95. Zou, J., Hao, S., Liu, X., & Bi, H. (2023). Exercise-induced neuroplasticity: The central mechanism of exercise therapy for chronic low back pain. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 36(3), 525–526.
96. Institute of Medicine of the National Academies (www.iom.edu).
97. Κανελλοπούλου Β. *Η ψοχαναλντική θεώρηση του πόνου*. Τρίκαλα 2018: Εκδόσεις Επέκεινα
98. https://algologia.org/?option=com_content&view=article&id=101&fontstyle=f-larger Ημερομηνία πρόσβασης 4/4/2023
99. www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/?ItemNumber=10475 Ημερομηνία πρόσβασης 4/4/2023
100. <https://www.practicalpainmanagement.com/resources/news-and-research/pain-redefined-inside-iasp-updated-definition> Ημερομηνία πρόσβασης 4/4/2023

Ευρετήριο όρων

ACC: Πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου

ACG: Πρόσθια έλικα του προσαγωγίου

AEE: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

AMPA: Ιονοτροπικός υποδοχέας του γλουταμινικού στο ΚΝΣ

BDNF: Εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας

BOLD: Blood Oxygen Level Dependent signal

CLBP: Χρόνιος οσφυϊκός πόνος

CNS: Κεντρικό νευρικό σύστημα

DA: Ντοπαμίνη

DLPFC: Ραχιοπλευρικός προμετωπιαίος φλοιός

DNA: δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ

fMRI: λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

GABA: γ – αμινοβουτυρικό οξύ

Gray Matter: Φαία ουσία

5-HT: Σεροτονίνη

IASP: Διεθνής οργανισμός για την μελέτη του Πόνου

Institute of Medicine of the National Academies: Ινστιτούτο Ιατρικής των Εθνικών Ακαδημιών

LLLT: Χαμηλής συχνότητας θεραπεία με Laser

LTP: Όψιμη μακροπρόθεσμη ενίσχυση

M1: Πρωτοταγής κινητικός φλοιός

MBR: Πολυδιάστατο βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο

MEP: Προκλητό δυναμικό κινητήρα

MRI: Φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού

NE: Νορεπινεφρίνη

NMDA: Ιονοτροπικός υποδοχέας του γλουταμινικού στο ΚΝΣ

Pain matrix: Μήτρα πόνου

PFC: Έσω προμετωπιαίο φλοιό

Phantom Limb: Μέλος φάντασμα

PNS: Περιφερικό νευρικό σύστημα

Rexed Laminae : Σύστημα 10 στρωμάτων φαιάς ουσίας στον νωτιαίο μυελό

rCBF: Περιφερική εγκεφαλική αιματική ροή

SI: Πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός

SII: Δευτεροταγής σωματοαισθητικός φλοιός

STP: Πρώιμη μακροπρόθεσμη ενίσχυση

TENS: Διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση

TMS: Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός

Voxel-Based Morphometry: Μορφομετρία Ογκοστοιχείων

