

## Όσα πρέπει να γνωρίζουμε για τον αλγαισθητικό πόνο

Χρήστος Ιατρού, MD, PhD

### ABSTRACT

#### *What we need to know about nociceptive pain*

Christos A. Iatrou, MD, PhD

Pain is the sensation associated with injury, and injury produces pain. Pain is nociceptive (“normal”) when it results from the activity of healthy nociceptive afferents aroused by noxious stimuli. The physiology of nociception involves a complex interaction of peripheral and central nervous system structures. Strong and repeated noxious stimuli frequently affect the “pain system” and causing it to become sensitized. This gives rise to “amplified or pathophysiologic” nociceptive pain. The pathophysiology of nociceptive pain shows alterations of normal physiological pathways, giving rise to hyperalgesia, allodynia, and automatic pain. The main thought behind this article is that a better understanding of pain mechanisms will improve the rendering effective pain treatment

### ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΧΟΛΙΟ

Ο πόνος είναι ο πιο σημαντικός μηχανισμός άμυνας του οργανισμού και το πιο πρώιμο στοιχείο της φύσης που έχει σχέση με τη νοσηρότητα. Παρόλο που ο πόνος αποτελεί μια πανανθρώπινη εμπειρία είναι πολύ δύσκολο να καθοριστεί με σαφήνεια. Ο τελικός ορισμός του πόνου δόθηκε από την International Association for the Study of Pain (IASP), το 1979, «ως μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή περιγράφεται με τους όρους μιας τέτοιας βλάβης»[1].

Ο πόνος, όπως και από τον ορισμό του προκύπτει, αποτελεί μια πολύπλοκη πολυπαράγοντική εμπειρία, όπου το αισθητικό στοιχείο, που κατά το μάλλον ή ήττον είναι αντικει-

μενικό, συνδυάζεται με το συναισθηματικό στοιχείο, που είναι υποκειμενικό.

Η ταξινόμηση του κλινικού πόνου σε κατηγορίες αποτελεί αντικείμενο διχογνωμιών. Αυτό οφείλεται στη διαρκώς αυξανόμενη γνώση και κατανόηση των μηχανισμών του «συστήματος του πόνου». Μια αδρή ταξινόμηση κατατάσσει τον πόνο σε τρεις κύριες κατηγορίες,

- Αλγαισθητικός (nociceptive)
- Νευροπαθητικός (neuropathic)
- Ψυχογενής (psychogenic)

Ο αλγαισθητικός πόνος προέρχεται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων του πόνου, που βρίσκονται σε όλους τους ιστούς εκτός από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), και συνδέεται με βλάβη των περιφερικών ιστών.

Η γνώση της νευροανατομίας και της νευροφυσιολογίας της αγωγής των επώδυνων ερεθισμάτων βοηθά στην κατανόηση του τρόπου δράσης των αναλγητικών και στην

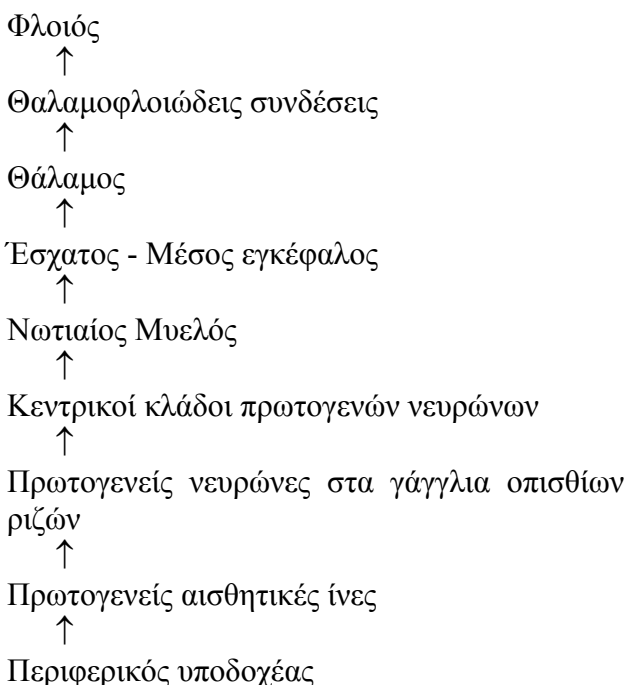
Επίκουρος Καθηγητής Ανασθησιολογίας,  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

εκάστοτε επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού φαρμάκων.

## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΛΓΑΙΣΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Μεταξύ του σημείου της ιστικής βλάβης και της αντίληψης του πόνου παρεμβάλλεται μια πολύπλοκη και πολυεπίπεδη σειρά ηλεκτροχημικών φαινομένων, γνωστών ως απάντηση στο βλαπτικό ερέθισμα. Η διαδικασία αυτή της πρόκλησης και της αντίληψης του πόνου καλείται αλγαισθησία (nociception). Η φυσιολογία της αλγαισθησίας περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση των δομών του περιφερικού και του ΚΝΣ, που εκτείνεται από το δέρμα, τα σπλάχνα και τους μυοσκελετικούς ιστούς έως τον εγκεφαλικό φλοιό. Τα επώδυνα ερεθίσματα (μηχανικά, θερμικά, χημικά) διεγείρουν ειδικούς υποδοχείς, τους αλγούποδοχείς. Οι νευρικές ώσεις (ωθήσεις) προσάγονται με τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες στο νωτιαίο μυελό ή σε πυρήνες κρανιακών νευρών (με το τρίδυμο στη γέφυρα για την περιοχή της κεφαλής).

Εικόνα 1: Διαδρομή του πόνου



Η επεξεργασία του σήματος γίνεται στο νωτιαίο μυελό ή στο στέλεχος του εγκεφάλου, πριν από τη μεταβίβαση σε υπερνωτιαίες δομές.

Μετά από περαιτέρω επεξεργασία σε υπερνωτιαίες δομές η πληροφορία προκαλεί συνειδητή αντίληψη του πόνου. Το αίσθημα του πόνου γίνεται αντιληπτό στο φλοιό του εγκεφάλου. Καθένα από τα επίπεδα του ΚΝΣ διαθέτει τροποποιητικούς μηχανισμούς[2]. Αυτό είναι το τέλος μιας εξαιρετικά πολύπλοκης διαδρομής, που αρχίζει από τους περιφερικούς αλγούποδοχείς, διατρέχει τους νευράξονες των περιφερικών νευρών και καταλήγει στο νωτιαίο μυελό. Συνεχίζει μέσα στο νωτιαίο μυελό και διαμέσου του έσχατου και του μέσου εγκεφάλου φτάνει στο θάλαμο. Από εκεί, διαμέσου των θαλαμοφλοιωδών συνδέσεων, η πληροφορία που έχει ήδη αναλυθεί φτάνει στο φλοιό, σε περιοχές που έχουν σχέση με τη συνείδηση και την αντίληψη του πόνου (εικόνα 1).

Το σήμα που μπορεί να ερμηνευτεί σαν πόνος είναι δυνατόν να παραχθεί σε κάθε σημείο αυτής της διαδρομής.

Η αλγαισθησία περιλαμβάνει τέσσερις φυσιολογικές διαδικασίες[3]:

1. Μετατροπή (transduction)
2. Μεταβίβαση (transmission)
3. Τροποποίηση (modulation)
4. Αντίληψη (perception)

### 1. Μετατροπή (transduction)

Η μετατροπή υποδηλώνει τη διαδικασία, κατά την οποία τα επώδυνα ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρική δραστηριότητα στα άκρα των αισθητικών νευρώνων. Ένα βλαπτικό ερέθισμα (noxious stimuli) ενεργοποιεί τους αλγούποδοχείς (nociceptors), που είναι οι τελικές απολήξεις των πρωτογενών αισθητικών νευρών, οι οποίοι ανιχνεύουν επώδυνα ερεθίσματα και διαμέσου των οδών του πόνου τα μεταφέρουν στον εγκέφαλο. Η διέγερση των αλγούποδοχέων μπορεί να παράγει μια παρόμοια εικόνα που καλείται νευρογενής φλεγμονή[3].

Οι αλγούποδοχείς διακρίνονται σε δύο τύπους: σε υποδοχείς υψηλού ουδού και σε πολυπαραγοντικούς υποδοχείς

#### 1.1. Υποδοχείς υψηλού ουδού ή μηχανο-υποδοχείς (high threshold, mechano-ceptors)

Οι υποδοχείς αυτοί είναι οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις των εμύελων Αδ-ινών. Εντοπίζονται κυρίως στο δέρμα και έχουν υψηλό ουδό, με αποτέλεσμα να αντιδρούν σε πολύ ισχυρά ερεθίσματα. Οι Αδ-ίνες μεταφέρουν τη νευρική διέγερση πολύ γρήγορα (5-30 m/sec) και ο ερεθισμός τους προκαλεί τον καλούμενο «πρώτο» ή «ταχύ» πόνο, που εμφανίζεται αμέσως, είναι οξύς, παροδικός και καλά εντοπισμένος. Ο πόνος αυτός αποτελεί αμυντικό μηχανισμό ταχείας ανάληψης δράσης προς αποφυγή της αιτίας του πόνου[4].

### **1.2. Πολυπαραγοντικοί υποδοχείς (poly-modal receptors)**

Οι υποδοχείς αυτοί είναι οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις των αμύελων C-ινών. Βρίσκονται διασκορπισμένοι σε διάφορους ιστούς (δέρμα, περιτονίες, μύες, τένοντες, οστά, αρθρώσεις, οδοντικός πολφός κλπ). Ανταποκρίνονται σε ερεθίσματα διάφορης έντασης και διαφόρων ειδών (μηχανικά: πίεση, θερμικά: ζεστό-κρύο, χημικά: χημικές ουσίες που εκλύονται ή παράγονται ως αποτέλεσμα της ιστικής βλάβης). Οι C-ίνες μεταφέρουν τη νευρική διέγερση πολύ βραδύτερα (1-2 m/sec) και ο ερεθισμός τους προκαλεί τον καλούμενο «δεύτερο» ή «βραδύ» πόνο, που είναι βραδύτερος στην έναρξη, βύθιος, διάχυτος, παρατεταμένος και όχι καλά εντοπισμένος. Ο πόνος αυτός (κλινικός) είναι ο μηχανισμός, που κινητο-ποιεί την άμυνα με στόχο την αποκατάσταση της βλάβης[4,5].

#### **► Αβ-ίνες**

Οι Αβ-ίνες, με ταχύτητα αγωγής 40-50 m/sec και χαμηλό ουδό διέγερσης, παρόλο που διεγείρονται από μη βλαπτικά ερεθίσματα, όπως η αφή ή η πίεση, εμπλέκονται στη διαδικασία τροποποίησης του πόνου με δύο τρόπους:

- η διέγερσή τους μπορεί να καταστείλει επώδυνα ερεθίσματα.
- παρεμβάλλονται στη διαδικασία πρόκλησης υπεραλγησίας και αλλοδυνίας[6].

## **2. Μεταβίβαση (transmission)**

Η διαδικασία αυτή αναφέρεται στη μεταβίβαση (διαβίβαση) ώσεων διαμέσου του αισθητικού νευρικού συστήματος. Οι νευρικές

οδοί που εξυπηρετούν τη μεταβίβαση αποτελούνται από τρία τμήματα[3]:

- 2.1. Πρωτογενείς αισθητικοί νευρώνες
- 2.2. Ανιούσες οδοί
- 2.3. Θαλαμοφλοιώδεις προβολές

### **2.1. Πρωτογενείς αισθητικοί νευρώνες**

Είναι προσαγωγοί νευρώνες, οι οποίοι προβάλλουν στο νωτιαίο μυελό. Οι νευρώνες αυτοί μεταφέρουν τις προερχόμενες από τους αλγούποδοχείς νευρικές ώσεις στο νωτιαίο μυελό, διαμέσου των περιφερικών νευρών ή στα γάγγλια των εγκεφαλικών νευρών, διαμέσου των νευρών αυτών[3]. Τα κύτταρα όλων των προσαγωγών ινών βρίσκονται στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών. Οι κεντρικές αποφυάδες των κυττάρων αυτών εισέρχονται στο νωτιαίο μυελό διαμέσου των οπίσθιων ριζών, για να καταλήξουν στους ειδικούς νευρώνες του άλγους, που βρίσκονται στη φαιά ουσία των οπίσθιων κέρατων του νωτιαίου μυελού. Η σύναψη μεταξύ προσαγωγών ινών και νευρώνων μέσα στα οπίσθια κέρατα αποτελεί σημαντική θέση για την περαιτέρω επεξεργασία των αφικνού-μενων πληροφοριών του πόνου. Τα οπίσθια κέρατα αποτελούν το επίπεδο, όπου οι πληροφορίες αυτές είτε προωθούνται σε ανώτερα κέντρα είτε αναστέλλονται από τα κατιόντα συστήματα.

Η φαιά ουσία του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού είναι οργανωμένη σε διακριτές επιφάνειες, που καλούνται στιβάδες ή πέταλα (I έως X) και περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Rexed το 1952 σε τομές νωτιαίου μυελού γάτας. Η διάκριση αυτή βασίζεται στην ιστολογική οργάνωση των πολυάριθμων τύπων κυτταρικών σωμάτων και δενδριτών[4]. Οι στιβάδες I έως VI σχηματίζουν το οπίσθιο κέρασ και έχουν σχέση με την επεξεργασία του πόνου. Μέσα στις στιβάδες αυτές βρίσκονται διεγερτικοί και ανασταλτικοί νευρώνες, καθώς επίσης και κύτταρα που προβάλλονται και μεταφέρουν προσαγωγά ερεθίσματα σε ψηλότερα κέντρα[3].

Οι σημαντικότερες συνδέσεις των προσαγωγών αλγαισθητικών ινών είναι, από πίσω προς τα εμπρός:

- **Στιβάδα I:** είναι η επιχείλιος ζώνη (marginal zone)

- **Στιβάδα II:** είναι η πηκτωματώδης ουσία (substantia gelatinosa)
- **Στιβάδες III και IV:** είναι ο ίδιος ο πυρήνας (nucleus proprius)
- **Στιβάδα V**

Οι στιβάδες I και II περιέχουν αλγαισθητικά κύτταρα, που απαντούν μόνο σε επώδυνα ερεθίσματα, και το μέγεθος του δεκτικού τους πεδίου είναι περιορισμένο. Τα κύτταρα αυτά είναι εξειδικευμένοι υψηλού ουδού αλγαισθητικοί νευρώνες.

Οι στιβάδες III και IV περιέχουν κύτταρα που γίνονται προοδευτικά πιο ευαίσθητα σε ερεθίσματα χαμηλού ουδού.

Η στιβάδα V περιέχει κύτταρα, που ανταποκρίνονται σε ερεθίσματα κάθε ουδού, καθώς και σε ερεθίσματα από σπλαχνικές ίνες. Τα κύτταρα αυτά καλούνται νευρώνες μεγάλου εύρους δυναμικού (wide dynamic range neurons) και κατέχουν σημαντική θέση στη διάκριση της αίσθησης, που προκαλείται από τον ερεθισμό των αλγαισθητικών ιών[3]. Ο ρόλος τους είναι να λειτουργούν σαν γενικός μηχανισμός επαγρύπνησης και σαν τροποποιητικό σύστημα των αλγαισθητικών ιών. Ο μηχανισμός αυτός καλείται διάχυτος ανασταλτικός έλεγχος του επώδυνου ερεθίσματος (diffuse noxious inhibitory control).

Γενικά τα κύτταρα των οπίσθιων κέρατων του νωτιαίου μυελού είναι εκείνα που, όταν ερεθιστούν, θα επιτρέψουν στο ερέθισμα να συνεχίσει τη διαδρομή του.

Η πλειοψηφία των Αδ και C-ιών στα βαθύτερα πέταλα του οπίσθιου κέρατος συνάπτεται είτε απ' ευθείας είτε δια των ενδιάμεσων νευρώνων με ανιούσες ίνες, οι οποίες τέμνουν τη μέση γραμμή και συνδέονται με το νωτιαιοθαλαμικό δεμάτιο. Από τις συνάψεις στο οπίσθιο κέρατος μερικές ίνες περνούν στο αντίθετο πρόσθιο κέρατος και συνάπτονται με κινητικούς νευρώνες ή διεγείρουν προγαγγλιακές αυτόνομες ίνες. Οι συνάψεις αυτές θεωρούνται υπεύθυνες για την κινητική και αυτόνομη απάντηση στον πόνο. Στα θηλαστικά το πλείστον των πληροφοριών του πόνου άγεται με λεπτές, τύπου-C αμύελες ίνες, δηλαδή πρόκειται για βραδύ (κλινικό)

πόνο και είναι ο πόνος που απασχολεί τον κλινικό γιατρό.

## 2.2. Ανιούσες οδοί

Οι νευρώνες αυτοί προβάλλουν από το νωτιαίο μυελό στο εγκεφαλικό στέλεχος και στο θάλαμο.

Οι ανιούσες οδοί του πόνου είναι:

- Νωτιοθαλαμική οδός (spinothalamic tract),
- Νωτιούποθαλαμική οδός (spinohypothalamic tract),
- Νωτιοδικτυωτή οδός (spinoreticular tract),
- Νωτιομεσεγκεφαλική οδός (spinomencephalic tract)

### 2.2.1. Νωτιοθαλαμική οδός

Η σημαντικότερη ανιούσα οδός είναι το νωτιοθαλαμικό δεμάτιο, το οποίο εκτός από τον πόνο, μεταφέρει και το αίσθημα ψυχρού-θερμού και αδρής αφής. Εξυπηρετεί όλο το σώμα, εκτός από το πρόσωπο, την πρόσθια κρανιακή περιοχή και τη στοματορινική κοιλότητα, που εξυπηρετούνται από το τρίδυμο και το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο. Καθώς το νωτιαιοθαλαμικό δεμάτιο πλησιάζει στον υποθάλαμο, οι νευράξονες των κυττάρων του διαχωρίζονται σε δύο διακριτές οδούς:

- Πλάγιο νωτιοθαλαμικό ή νεονωτιοθαλαμικό δεμάτιο: Συνάπτεται στον πλάγιο θάλαμο και στη συνέχεια προβάλλει στο σωματοαισθητικό φλοιό. Το δεμάτιο αυτό εξυπηρετεί τους αισθητικούς/διακριτικούς χα-ρακτήρες της αντίληψης του πόνου (αναγνώριση και εντόπιση βλάβης).
- Μέσο νωτιαιοθαλαμικό ή παλιονωτιοθαλαμικό δεμάτιο: Το δεμάτιο αυτό διαθέτει πολλαπλές συνάψεις στο μεταιχμιακό σύστημα (limbic system) και το δικτυωτό σχηματισμό και εξυπηρετεί την άμεση συγκινησιακή αντίδραση στον πόνο[3].

### 2.2.2. Νωτιούποθαλαμική οδός

Η οδός αυτή προβάλλει στον υποθάλαμο και είναι υπεύθυνη για αυτόνομες λειτουργίες, όπως ύπνος, όρεξη, θερμοκρασία, ενδοκρινική απάντηση στο stress κλπ. Σχηματίζει, επομένως, το ανατομικό υπόστρωμα που επιτρέπει τις αυτόνομες αντανεκλαστικές αντιδράσεις στα επώδυνα ερεθίσματα.

**2.2.3. Νωτιοδικτυωτή οδός** που προβάλλει στο δικτυωτό σχηματισμό και η

**2.2.4. Νωτιομεσεγκεφαλική οδός** που προβάλλει στο μεσεγκέφαλο,

είναι οδοί υπεύθυνες για τις συναισθηματικές απαντήσεις στον πόνο, την εγρήγορση και την κινητοποίηση καθώς και για απαντήσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

### 2.3. Θαλαμοφλοιώδεις προβολές

Ο θάλαμος είναι ένα αρχιτεκτονικό σύμπλεγμα, που λειτουργεί σαν σταθμός αναμετάδοσης των εισερχόμενων επώδυνων ερεθισμάτων προς το φλοιό. Παρόλο που οι φυσιολογικοί μηχανισμοί, που διέπουν τη μεταβίβαση των επώδυνων ερεθισμάτων, έχουν κατανοηθεί σε μεγάλο βαθμό, ο ρόλος του εγκεφαλικού φλοιού στη διαδικασία του πόνου παραμένει ανεξακριβωτός.

### 3. Τροποποίηση (modulation)

Είναι η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων τροποποιείται διαμέσου νευρωνικών επιδράσεων. Η ανάλυση της προσλαμβάνουσας πληροφορίας με τη βοήθεια της μνήμης στον εγκέφαλο αποτελεί την αρχή μιας αλληλουχίας γεγονότων. Ένα δίκτυο κατιούσων οδών, που προβάλλει από τις εγκεφαλικές δομές στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, παίζει έναν πολύπλοκο και σημα-ντικό ρόλο. Ειδικές κατιούσες οδοί είτε καταστέλλουν (κατιούσα αναστολή) είτε ενισχύουν (κατιούσα διευκόλυνση) το πέρασμα των αλγαισθητικών μηνυμάτων στον εγκέφαλο. Οι φυγόκεντρες οδοί βασικά είναι ανασταλτικές, τα δε σημαντικότερα κέντρα τους είναι οι πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους[5]. Τα δύο σπουδαιότερα συστήματα στην τροποποίηση της αλγαισθησίας είναι το σύστημα των NMDA και οπιοειδών υποδοχέων[2].

Κατιούσες ανασταλτικές οδοί του πόνου:

- Σωματοαισθητικός φλοιός
- Θάλαμος
- Στέλεχος (πυρήνες)
- Περί τον υδραγωγό φαιά ουσία
- Μεγάλος πυρήνας της ραφής
- Παραγιναντοκυτταρικός πυρήνας

- Μέλας και Υπομέλας τόπος
- Κύτταρα οπίσθιας δεσμίδας
- Αλγοκύτταρα οπίσθιου κέρατος

Οι κατιούσες ανασταλτικές οδοί του πόνου, διαμέσου της οπισθοπλάγιας δεσμίδας της πλάγιας δέσμης, καταλήγουν στα πέταλα I, II και IV του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού, δηλαδή εκεί που κυρίως καταλήγουν και οι ανιούσες αλγαισθητικές οδοί.

Η ενεργοποίηση του κατιόντος αναλγητικού συστήματος έχει άμεση επίδραση στη διέλευση των πληροφοριών πόνου από το επίπεδο του οπίσθιου κέρατος προς τον εγκέφαλο[4]. Αυτές οι οδοί μπορούν να ενεργοποιηθούν από ηλεκτρική διέγερση, συστηματική ή νωτιαία χορήγηση οπιοειδών, νωτιαία χορήγηση α2-αγωνιστών και άγχος ή πόνο[3]. Η άμεση απάντηση είναι η προειδοποίηση και η προστασία, δηλαδή κινήσεις απόσυρσης, φωνές, έλεγχος της περιοχής που υπέστη βλάβη και απάντηση από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Αν αναλύσουμε τις ενέργειες αυτές θα δούμε ότι συμμετέχουν διάφορα τμήματα του εγκεφάλου, όπως ο κινητικός φλοιός για την κίνηση, ο αισθητικός για την ανάλυση της φύσης του ερεθίσματος, οι μετωπιαίοι λοβοί για τη συναισθηματική απάντηση, ο υποθάλαμος για την απάντηση από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Δεν υπάρχει, δηλαδή, ένα κέντρο πόνου στον εγκέφαλο, αλλά τόσο η αντίληψη όσο και η απάντηση στον πόνο είναι μια λειτουργία ολόκληρου του ΚΝΣ.

Η διαδικασία της αγωγής και της αναστολής του ερεθίσματος του πόνου διεκπεραιώνεται με την απελευθέρωση χημικών ουσιών, των νευροδιαβιβαστών.

#### 3.1. Νευροδιαβιβαστές (neurotransmitters)

Οι ουσίες αυτές είναι χημικοί φορείς σημάτων και “διαπορθεύουν” την ώση προς τη μετασυναπτική μεμβράνη. Υπάρχουν στο οπίσθιο κέρατος και προέρχονται από τρεις πηγές, τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώ-νες, τους διάμεσους νευρώνες (διανευρώνες) και τα κατιόντα συστήματα νευρικών ινών.

Οι νευροδιαβιβαστές μπορεί να είναι Διεγερτικοί ή Ανασταλτικοί[7].

##### 3.1.1. Διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές

Οι ουσίες αυτές είναι πεπτίδια, πουρίνες και αμινοξέα. Οι κυριότερες γνωστές ουσίες είναι η ουσία P, το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP), το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), η δυνορφίνη B και η νευροκίνη A από τα πεπτίδια, το ATP από τις πουρίνες και το γλουταμικό και ασπαρτικό από τα αμινοξέα[6,8]. Οι διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και πολλοί από αυτούς συνυπάρχουν στα κύτταρα των στιβάδων I και II. Η έκλυσή τους προκαλείται από τον ερεθισμό των Aδ και C-ινών και έχει σαν αποτέλεσμα την ενίσχυση των βλαπτικών ερεθισμάτων. Η διαδικασία αυτή της ενίσχυσης των βλαπτικών ερεθισμάτων καλείται ευαισθητοποίηση (sensitization). Οι μεταβολές αυτές μπορεί να είναι μικρής διάρκειας ή μπορεί να διαρκέσουν ημέρες ή μήνες ή ακόμη και να γίνουν μη αναστρέψιμες[9]. Η ευαισθητοποίηση οδηγεί σε υπεραλγησία, αλλοδυνία, αυτόματο πόνο και διακρίνεται σε Περιφερική και Κεντρική ευαισθητοποίηση[10].

### **3.1.1.1. Περιφερική ευαισθητοποίηση**

Η τοπική ιστική βλάβη (τραύμα) και η συνακόλουθη φλεγμονώδης αντίδραση, εξαιτίας της απελευθέρωσης διαφόρων φλεγμονωδών μεσολαβητών στην περιοχή της βλάβης (όπως βραδυκίνη, προσταγλανδίνες, νιτρικό οξείδιο (NO), σεροτονίνη, ισταμίνη, ουσία P κ.α.) προκαλούν μια αύξηση της ευαισθησίας των αλγούποδοχέων, ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε μια «σούπα» φλεγμονωδών μεσολαβητών[9,11]. Το αποτέλεσμα είναι μια μείωση του ουδού διέγερσης (αύξηση του ρυθμού πυροδότησης) και εμφάνιση αυτόματης δραστηριότητας. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή και μεταβίβαση ώσεων προς το νωτιαίο μυελό και καλείται περιφερική ευαισθητοποίηση. Συνεπώς, υπεύθυνη για την ευαισθητοποίηση αυτή θεωρείται η τοπική ιστική βλάβη και αναπτύσσεται εξαιτίας μιας αύξησης της ευαισθησίας των αλγούποδοχέων. Η περιφερική ευαισθητοποίηση οδηγεί σε πρωτοπαθή υπερ-αλγησία, δηλαδή φαινόμενο κατά το οποίο μετά από τραυματισμό των ιστών, λόγω ελάττωσης του ουδού των

υποδοχέων στα επώδυνα ερεθίσματα, ο πόνος γίνεται αντιληπτός με μεγαλύτερη ένταση ή έχουμε καταγραφή μη επώδυνων ερεθισμάτων. Πρωτοπαθής υπεραλγησία συμβαίνει μόνο στο σημείο της κάκωσης[12].

### **3.1.1.2. Κεντρική ευαισθητοποίηση (wind-up ή «κούρντισμα»)**

Ο ερεθισμός των C-ινών προκαλεί έκλυση ουσίας P και διεγερτικών αμινοξέων (γλουταμικό και ασπαρτικό). Η σύνδεση του γλουταμικού με το σύμπλεγμα των NMDA-υποδοχέων (N-μεθυλ-δ-ασπαρτικό οξύ), καθώς και με τους μη NMDA-υποδοχείς (AMPA, καϊνικού), προκαλεί τελικά την ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων και οδηγεί σε υπερδιέγερση των νευρώνων του οπισθίου κέρατος[6,9]. Η υπερδιέγερση των νευρώνων αυτών θεωρείται υπεύθυνη για την κεντρική ευαισθητοποίηση ή φαινόμενο του «κούρντισματος». Κατά το φαινόμενο αυτό οι απαντήσεις ορισμένων νευρώνων του νωτιαίου μυελού αυξάνουν δραματικά. Οι νευρώνες αυτοί, εφόσον ευαισθητοποιηθούν, συνεχίζουν να διεγείρονται κατά πολύ, ακόμα και μετά το πέρας των αλγαισθητικών προσαγωγών ερεθισμάτων. Παρατηρείται, δηλαδή, μια αύξηση της «ενίσχυσης» των κυκλωμάτων νωτιαίου μυελού-στελέχους από βλαπτικά ερεθίσματα και αύξηση του πόνου[9]. Η υπερδιέγερση αυτή προκαλεί ταυτόχρονα και έναν καταρράκτη γεγονότων σε κυτταρικό επίπεδο, όπου προκαλείται είσοδος ασβεστίου, η οποία με τη σειρά της προκαλεί έκκριση νιτρικού οξειδίου (NO) και προσταγλανδινών. Οι ουσίες αυτές διεγείρουν παλίνδρομα τις C-ίνες, με αποτέλεσμα να μην είναι πλέον απαραίτητα τα περιφερικά ερεθίσματα για τη διατήρηση της υπερδιέγερσης.

Η κεντρική ευαισθητοποίηση οδηγεί σε δευτεροπαθή υπεραλγησία, που εμφανίζεται σε περιοχές γύρω από την κάκωση (επέκταση-διάχυση της υπερευαισθησίας σε μη τραυματισμένους ιστούς), σε αλλοδυνία (πόνος που οφείλεται σε ερέθισμα, το οποίο φυσιολογικά δεν θα προκαλούσε πόνο) και σε αυτόματο πόνο. Η υπεραλγησία και η αλλοδυνία οδηγούν σε αύξηση του μετεγχειρητικού και του

μετατραυματικού πόνου και αυξάνουν την πιθανότητα πρόκλησης χρόνιου πόνου [12,13,14].

Η περιφερική ευαισθητοποίηση διαφέρει από την κεντρική, διότι καθιστά ικανά χαμηλής έντασης ερεθίσματα να προκαλούν επιβλαβή σήματα, με την ενεργοποίηση αλγούποδοχέων και πρωτογενών προσαγωγών οδών. Η κεντρική ευαισθητοποίηση αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα των μεταβολών στο νωτιαίο μυελό και αντιπροσωπεύει μια ανώμαλη ερμηνεία της πληροφορίας από τις χαμηλού ουδού αισθητικές ίνες, των οποίων η ώση μεταφράζεται πλέον ως πόνος. Η κλινική επίπτωση της ευαισθητοποίησης είναι το γεγονός ότι, αφού εγκατασταθεί ο πόνος, τα αναλγητικά είναι λιγότερο αποτελεσματικά στον έλεγχο του πόνου.

Η ευαισθητοποίηση του συστήματος του πόνου δεν είναι απαραίτητα μια «κακή» προσαρμογή. Αντιθέτως, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι και οι δύο μορφές ευαισθητοποίησης εξελίσσονται σε μια χρήσιμη προσαρμογή. Σε ένα έγκαυμα π.χ. πυροδοτείται και η κεντρική και η περιφερική ευαισθητοποίηση. Και οι δύο αυτές μεταβολές καθιστούν την εγκαυματική περιοχή ευαίσθητη στην αφή για κάποιο χρονικό διάστημα και έτσι παροτρύνουν το άτομο να αποφύγει περαιτέρω βλάβη. Παράλληλα το νευρικό σύστημα έχει αναπτύξει το ενδογενές ανασταλτικό σύστημα ελέγχου (οπιοειδείς υποδοχείς, ενδογενή οπιοειδή κ.α.) για την ελάττωση της ευαισθησίας του συστήματος του πόνου[7].

### 3.1.2. Ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές

Οι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές ενισχύουν τις κατιούσες ανασταλτικές οδούς του πόνου. Τέτοιες ουσίες είναι η νορεπινεφρίνη, η σεροτονίνη, το GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ), τα ενδογενή οπιοειδή κ.α. Το GABA βρίσκεται σε προσυναπτικές απολήξεις στο νωτιαίο μυελό και σήμερα υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή των νευρώνων του νωτιοθλαμικού δεματίου[8].

Υποδοχείς όλων των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών και κυρίως των ενδορφινών έχουν βρεθεί στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού.

### 3.1.3. Ενδογενείς μηχανισμοί αναλγησίας

Υπάρχουν ποικίλοι ενδογενείς μηχανισμοί (τμηματικοί, νωτιαίοι και υπερνωτιαίοι) για την αναστολή της μεταβίβασης των αλγαισθητικών σημάτων, που γίνονται με τη μεσολάβηση ενδογενών νευροδιαβιβαστικών συστημάτων (οπιοειδείς, σεροτονινεργικό, αδρενεργικό, χολινεργικό), δεν περιορίζονται στο ΚΝΣ και προκαλούν ενδογενή αναλγησία[10,15].

Υπάρχουν αρκετές νευροχημικές αποδείξεις που υποστηρίζουν την ύπαρξη ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος, που συνίσταται από τους Οπιοειδείς υποδοχείς και τα. Ενδογενή οπιοειδή[8].

#### 3.1.3.1. Οπιοειδείς υποδοχείς

Είναι ειδικοί υποδοχείς των οπιοειδών. Ανευρίσκονται στο στέλεχος του εγκεφάλου, στο θάλαμο και στο φλοιό, σε προσυναπτικές και μετασυναπτικές θέσεις στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και στην περιφέρεια, όπου τελευταία υποστηρίζεται η ύπαρξη οπιοειδών υποδοχέων σε φλεγμαίνοντες ιστούς, στον άνθρωπο και σε πολλά είδη ζώων. Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται σε νευρικές δομές που σχετίζονται με τον πόνο και η κατανομή τους διαφέρει στα διάφορα θηλαστικά[16,17,18].

Οι οπιοειδείς υποδοχείς κατανέμονται[8]:

- Παράλληλα με την παλαιονωτιοθλαμική οδό του πόνου καθώς επίσης και στην περιοχή του λιμβικού συστήματος (σχέση με ευφορία των οπιοειδών, λόγω σύνδεσης των περιοχών αυτών με το συγκινησιακό στοιχείο του πόνου).
- Στο μονήρη πυρήνα του εγκεφαλικού στελέχους (σχέση με καταστολή του βήχα από τα οπιοειδή).
- Στο έδαφος της 4<sup>ης</sup> κοιλίας (σχέση με αναπνευστική καταστολή, ναυτία και εμετό από τα οπιοειδή).

Η ταξινόμηση των οπιοειδών υποδοχέων θα μεταβάλλεται διαρκώς μέχρι να περιγραφούν επακριβώς. Υπάρχουν τρεις τουλάχιστον βασικοί οπιοειδείς υποδοχείς, οι μ (υπότυποι: μ<sub>1</sub>, μ<sub>2</sub>, μ<sub>3</sub>), οι κ (υπότυποι: κ<sub>1</sub>, κ<sub>2</sub>, κ<sub>3</sub>) και οι δ (υπότυποι: δ<sub>1</sub>, δ<sub>2</sub>) [16,19].

Οι κύριες δράσεις που εμφανίζονται μετά από ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων φαίνονται στον πίνακα 1 [8].

Πίνακας 1: Ενεργοποίηση οπιοειδών υποδοχέων

Υποδ.	Κύριες δράσεις
μ <sub>1</sub>	Υπερνωτιαία αναλγησία, Βραδυκαρδία, Καταστολή
μ <sub>2</sub>	Νωτιαία αναλγησία, Αναπνευστική καταστολή, Φυσική εξάρτηση, Ευφορία
κ	Νωτιαία αναλγησία, Αναπνευστική καταστολή, Δυσφορία, Ψυχομιμητικές εκδηλώσεις
δ	Νωτιαία αναλγησία, Αναπνευστική καταστολή

Η αναλγησία οφείλεται σε ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων (κυρίως των μ). Τα οπιοειδή προκαλούν αναλγησία δρώντας σε τρία επίπεδα[8]:

- Υπερνωτιαία αναλγησία

Η υπερνωτιαία αναλγησία οφείλεται κυρίως σε ενεργοποίηση των μ<sub>1</sub>-υποδοχέων, αν και μπορεί να συμβεί και από δράση στους δ-υποδοχείς. Η συμμετοχή των κ-υποδοχέων παραμένει αμφιλεγόμενη.

- Νωτιαία αναλγησία

Η νωτιαία αναλγησία οφείλεται κυρίως σε ενεργοποίηση των μ<sub>2</sub>-υποδοχέων, που βρίσκονται κοντά στις απολήξεις των C-ινών στην πηκτωματώδη ουσία. Η συμμετοχή των κ-υποδοχέων παραμένει αμφιλεγόμενη.

- Περιφερική αναλγησία

Στον φλεγμονώδη πόνο τα οπιοειδή έχουν ισχυρή αναλγητική δράση όταν χρησιμοποιηθούν περιφερικά. Η περιφερική αυτή αναλγησία αναστρέφεται με ναλοξόνη, γεγονός που σημαίνει ότι υπάρχουν εκεί υποδοχείς οπιοειδών, που έχουν τα χαρακτηριστικά των μ, δ, και κ-υποδοχέων.

Η ύπαρξη πολλών υποδοχέων των οπιοειδών δίνει τη δυνατότητα σε περίπτωση ανάπτυξης ανοχής σε έναν παράγοντα να μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλοι αγωνιστές. Η αναλγησία εξαρτάται από την επίδραση των οπιοειδών στους διάφορους υποδοχείς καθώς και από διάφορους νευροδιαβιβαστές, που

δρουν διαμέσου οπιοειδών και μη οπιοειδών συστημάτων.

### 3.1.3.2. Ενδογενή οπιοειδή

Σήμερα είναι ξεκάθαρο ότι υπάρχουν τρεις οικογένειες φυσικών ή ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων, οι εγκεφαλίνες, οι ενδορφίνες και οι δυνορφίνες.

Τα ενδογενή οπιοειδή δρουν στους οπιοειδείς υποδοχείς (μ υποδοχείς: ενδορφίνες, εγκεφαλίνες, δυνορφίνες – δ υποδοχείς: εγκεφαλίνες – κ υποδοχείς: δυνορφίνες), εμπλέκονται στην επεξεργασία της επώδυνης πληροφορίας που φθάνει από την περιφέρεια στο ΚΝΣ και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντίληψη του πόνου[17].

### «Θεωρία της πύλης του πόνου» (gate theory) [3,20,21]

Η θεωρία αυτή αποτελεί τη σημαντικότερη έρευνα του 20<sup>ου</sup> αιώνα στη νευροφυσιολογία του πόνου. Η θεωρία του ελέγχου της πύλης προτάθηκε το 1965 από τους Meltzack και Wall σε μια προσπάθεια να ερμηνεύσουν τους ενδογενείς μηχανισμούς ελέγχου του πόνου. Έχει σχέση με τον τρόπο με τον οποίο ένα ερέθισμα μπορεί να διαφοροποιηθεί στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Οι Meltzack και Wall υπέθεσαν ότι το επώδυνο ερέθισμα για να φτάσει στον εγκέφαλο πρέπει να περάσει από μια «πύλη». Η «πύλη» αυτή βρίσκεται στην πηκτωματώδη ουσία (στιβάδα II) του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού.

- Στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού υπάρχουν οι διαβιβαστικοί νευρώνες ή κύτταρα T και οι ανασταλτικοί ενδονευρώνες ή κύτταρα I (κύτταρα της πηκτωματώδους ουσίας).
- Αύξηση της δραστηριότητας των «T» κυττάρων μεταβιβάζει τον πόνο σε ανώτερα επίπεδα του ΚΝΣ.
- Οι Αβ ίνες διεγείρουν τα κύτταρα I, ενώ οι Αδ και C ίνες τα αναστέλλουν.
- Τα κύτταρα I διεγείρονται αναστέλλουν τα κύτταρα T.

Συνεπώς, οι Αβ ίνες αναστέλλουν τα κύτταρα T διεγείροντας τα κύτταρα I, ενώ οι Αδ και C ίνες



διεγείρουν τα κύτταρα T αναστέλλοντας την ανασταλτική δράση των κυττάρων I.

Έτσι με τη διέγερση των Αβ ιών κλείνει η «πύλη» εισόδου σε επώδυνες ώσεις, που μεταφέρονται από τις Αδ και C ίνες.

Χαμηλής έντασης ερέθισμα διεγείρει τις Αβ ίνες και κλείνει η πύλη εισόδου. Αν το ερέθισμα συνεχιστεί, αναλαμβάνουν δραστηριότητα οι Αδ και C ίνες, η πύλη εισόδου ανοίγει και το ερέθισμα γίνεται επώδυνο.

Ανώτερα κέντρα μπορούν να ενεργοποιήσουν αυτό το σύστημα και να κλείσουν την πύλη εισόδου.

Η ύπαρξη αυτών των μηχανισμών φαίνεται να εξηγεί τον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται αναλγησία με το βελονισμό, το διαδερμικό ηλεκτρισμό (TENS), την πίεση ή το τρίψιμο της περιοχής. Στόχος είναι η ενεργοποίηση των Αβ ιών και το κλείσιμο της πύλης.

Η διήθηση του τραύματος με τοπικά αναισθητικά έχει σαν στόχο να διακοπεί η δραστηριότητα των Αδ και C ιών, για να δοθεί η ευκαιρία στις Αβ ίνες να κλείσουν την πύλη.

#### **Νεότερες απόψεις για τη θεωρία της πύλης**

Μια επώδυνη ώση απελευθερώνει διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές (ουσία P) από Αδ ή C ίνες και ενεργοποιεί νευρώνες β' τάξης, οι οποίοι στη συνέχεια μεταφέρουν την πληροφορία σε ανώτερα κέντρα. Διάμεσοι νευρώνες της πηκτωματώδους ουσίας μπορούν να τροποποιήσουν την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών ενεργοποιώντας ανασταλτικούς προσυναπτικούς υποδοχείς. Πιστεύεται ότι οι προσυναπτικοί ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές είναι οι εγκεφαλίνες. Με τον ίδιο τρόπο δρουν και τα ενδογενή οπιοειδή. Η 5-θδροξυ-τροπταμίνη και η νορεπινεφρίνη τροποποιούν την απελευθέρωση επώδυνων νευροδιαβιβαστών στην πηκτωματώδη ουσία μετά από ενεργοποίηση κατιουσών ανασταλτικών οδών. Η δραστηριότητα επίσης των Αβ ιών κατάστέλλει την απάντηση στην επώδυνη διέγερση με απελευθέρωση GABA.

Σήμερα, πάντως, με την αυξανόμενη γνώση των διαδικασιών της μετατροπής, μεταβίβασης και τροποποίησης, θεωρείται ότι τα οπίσθια κέρατα γενικά αποτελούν το εστιακό σημείο ή

την πύλη για την ολοκλήρωση και τροποποίηση της αγωγής των επώδυνων ερεθισμάτων. Έτσι, η αντίληψη ότι τα οπίσθια κέρατα είναι μια «πύλη», η οποία μπορεί να «κλείσει» με τους φαρμακολογικούς χειρισμούς της μετατροπής, της μεταβίβασης και της τροποποίησης, διαμορφώνει το φιλοσοφικό αξίωμα, που αποτελεί τη βάση για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου[3].

#### **4. Αντίληψη (perception)**

Είναι η τελική διαδικασία κατά την οποία η μετατροπή, η μεταβίβαση και η τροποποίηση αλληλεπιδρούν με τη μοναδική ψυχολογία του ατόμου, για να δημιουργήσουν την τελική, υποκειμενική, συναισθηματική εμπειρία, την οποία αντιλαμβανόμαστε σαν πόνο. Η εμπειρία αυτή περιέχει μια δυσαρέσκεια-δυσφορία και μια επιθυμία αποφυγής[21]. Η αντίληψη του πόνου δεν περιλαμβάνει απλώς μια στιγμή προς στιγμή ανάλυση της προσαγωγού επιβλαβούς ώσης, που αναμεταδίδεται απλώς με ένα καλωδιακό σύστημα, αλλά είναι περισσότερο μια δυναμική και διάχυτη διαδικασία ικανή να μεταβληθεί και να τροποποιηθεί και η οποία επηρεάζεται από προηγούμενες εμπειρίες [10,11].

#### **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Merskey H, Bogduk N: Classification of chronic pain. In James N Cambell (Ed): Pain 1994, An updated review. IASP press, Seattle 1994; p210.
2. Riedel W, Neck G: Nociception pain, and antinociception: current concepts. Z Rheumatol 2001; 60:404-15.
3. Ferrante FM: Σύγχρονες απόψεις για νευρικές οδούς και μηχανισμούς πόνου. Αντίδραση σε βλαπτικά ερεθίσματα. Συμπόσιο: Οξύς πόνος, Ηράκλειο Κρήτης 1996,p12-4
4. Kittelberger PK, Boorsok D: Η νευρωνική βάση του πόνου. In: Borsook D, LeBel A, McPeck B (Eds): Εγχειρίδιο αντιμετώπισης του πόνου. Μετάφραση-επιμέλεια: Καμβύση-Δέα Σ, Εκδ. Λίτσας, Αθήνα 1998:p9-28

5. Millan MJ: Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66:355-74.
6. Dickenson A: Pharmacology of pain transmission control. In: James N Cambell (Ed), *Pain* 1996, An updated review. IASP press, Seattle 1996, pp113-21.
7. Marshall D: Pain mechanisms and pain syndromes. *Pain* 1996, An updated review. Refresher courses. Ed. James N Cambell, Seattle 1996.
8. Τσολάκη Μ: Ο πόνος και η αντιμετώπισή του. *Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής* 1994; 8:7-38
9. Petersen-Felix S: Neuroplasticity and wind-up. Theoretical and Clinical Aspects. In: *Proceedings of the 7<sup>th</sup> World Congress of Veterinary Anaesthesia*. Bern, Switzerland, Sept 2000; 20-23, pp:1-4.
10. Waterman-Pearson EA: Analgesia. In: Seymour C, Gleed R (Ed): *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*. British Small Animal Veterinary Association, UK 1999, pp59-70
11. Loeser DJ, Meltzack R: Pain: an overview. *The Lancet*, 1999; 353:1607-9.
12. Treed RD, Meyer RA, Raja SN, et al: Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 1992; 38:397-421.
13. Dirks J et al: Mechanisms of postoperative pain: Clinical indication for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97:1591-6.
14. Cervero F, Laird J, Garcia-Nicas E: Secondary hyperalgesia and presynaptic inhibition: An update. *Eur J Pain* 2003; 7:345-51.
15. Schmitt KT: Modulation of peripheral endogenous opioid analgesia by central afferent blockade. *Anesthesiology* 2003; 98:195-202.
16. Lascelles BD: Clinical pharmacology of analgesics agents. In: *Animal Pain*. Ed. Hellebrekers LJ. Van der Wees Uitgeverij, Utrecht, The Netherlands, 2000; pp:85-116.
17. Nolan AM: Pharmacology of analgesic drugs. In: *Pain Management in Animals*, Flecknell P, Waterman-Pearson A (Eds), WB Saunders, London, 2000; pp: 21-52
18. Inturrisi CE: Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002; 18(4 suppl): S3-13.
19. Pascoe PJ: Opioid analgesics. *Vet Clin N Am Small*: 2000b; 30:917-32.
20. Meltzak R and Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150:971-9.
21. Rainville P: Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12:195-204.

---

#### ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

ΙΑΤΡΟΥ Χρήστος

Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας

ΔΗΜΗΤΡΑΣ 46, 68100, ΑΛΕΞ/ΠΟΛΗ

τηλ. +30 25510-76121

e-mail: [ciatrou@med.duth.gr](mailto:ciatrou@med.duth.gr)

Λέξεις κλειδιά: Πόνος, Αλγαισθησία