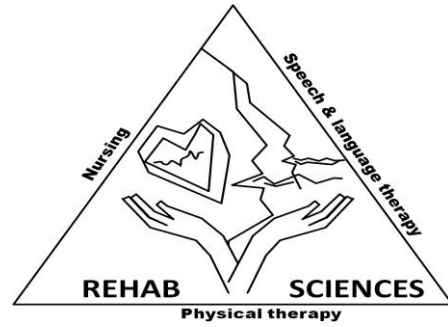




ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΝΟΙΑΣ
(Σ.Ε.Υ.Π.)



**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΜΗΜΑΤΩΝ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ, ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΦΥΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

«Επιστήμες Αποκατάστασης – Rehabilitation Sciences»

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ»

Αποκατάσταση ατόμων με κεντρικό νευροπαθητικό πόνο μετά από
αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΓΚΛΑΒΑ

Επιβλέπων Κιέκκας Παναγιώτης

ΠΑΤΡΑ, 2019

«ΒΕΒΑΙΩΝΩ ΟΤΙ Η ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΔΙΚΗΣ ΜΟΥ ΔΟΥΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΓΡΑΜΜΕΝΗ ΜΕ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΛΟΓΙΑ. ΣΤΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ Ή ΜΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΩ ΈΧΩ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΙ ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΌΠΟΥ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΚΑΙ ΈΧΩ ΠΑΡΑΘΕΣΕΙ ΤΙΣ ΠΗΓΕΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ».

ΒΕΒΑΙΩΝΩ ΟΤΙ Ο ΑΡΙΘΜΟΣ ΛΕΞΕΩΝ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΟΥ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΔΕΝ ΞΕΠΕΡΝΑ ΤΙΣ 50.000 ΛΕΞΕΙΣ.

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στους ανθρώπους που με στήριξαν στην υλοποίηση αυτής της προσπάθειας.

Τον καθηγητή μου κ. Κιέκκα Παναγιώτη για την πολύτιμη βοήθειά του στην ολοκλήρωση της διπλωματικής αυτής, αλλά και την αμέριστη στήριξή του σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού.

Την καθηγήτριά μου κα. Αρέθα Αδαμαντία για την ηθική συμπαράσταση και τις πρακτικές συμβουλές της αλλά κυρίως για την εκτίμηση και την αγάπη της.

Όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού ιδιαίτερα την κα. Φιλτισένιου Παρασκευή που μας εμφύσησε το πραγματικό νόημα της αποκατάστασης.

Τους συναδέλφους μου στη ΜΕΘ του Ρίου που στάθηκαν δίπλα μου και την προϊσταμένη μου κα. Καραβίδα Δήμητρα που με διευκόλυνε σε όλη τη διάρκεια του προγράμματος παρακολούθησης.

Τέλος θα ήθελα να αφιερώσω τη διπλωματική αυτή στο συζυγό μου Γεράσιμο, για την ηθική του στήριξη και στα παιδιά μου Κωνσταντίνο και Μάγια-Γεωργία που με ενθάρρυναν σε αυτήν την προσπάθεια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	iv
Περιεχόμενα	6-8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	10
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	11-12
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	13-14
ABSTRACT	14-15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16-17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	18-59
Κεφάλαιο 1. ΠΟΝΟΣ: Φυσιολογία και ταξινόμηση	20-28
1.1 Ορισμοί	20-21
1.2 Φυσιολογία πόνου	22-24
1.3 Ταξινόμηση πόνου	24-27
1.3.1 Παθοφυσιολογική ταξινόμηση	24-26
1.3.2 Ταξινόμηση βασισμένη στη διάρκεια του πόνου	26-27
1.4 «Αλγαισθησία» (Nociception)	27-28
Κεφάλαιο 2. ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ μετά από Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	29-41
2.1 Εισαγωγή στον Κεντρικό Νευροπαθητικό πόνο	29-30
2.2 Παθοφυσιολογία	30-31

2.3 Χαρακτηριστικά και σωματική κατανομή του CPSP	31-32
2.4 Χρόνος εμφάνισης του CPSP	32-35
2.5 Συχνότητα του CPSP	35-37
2.6 Διάκριση από άλλους τύπους πόνου	37-39
2.7 Κλινική και απεικονιστική διαγνωστική διερεύνηση	39-41
Κεφάλαιο 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	42-51
3.1 Γενικά	42
3.2 Αντικαταθλιπτικά	42-44
3.3 Αντεπιληπτικά φάρμακα	45-46
3.4 Οπιοειδή	46
3.5 Ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων	46-47
3.6 Τοπικά αναισθητικά	47-48
3.7 Προποφόλη	48
3.8 Κορτικοστεροειδή	48-49
3.9 Δ ⁹ –Τετραϋδροκανναβινόλη	49-50
3.10 Συνδυασμοί φαρμακευτικής θεραπείας	50-51
Κεφάλαιο 4. ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ	52-57
4.1 Επεμβατική διέγερση του πρωτογενούς κινητικού φλοιού	52
4.2 Μη επεμβατική μαγνητική διέγερση του εγκεφαλικού φλοιού	52-53
4.3 Ηλεκτρική εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση και διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος	53-54
4.4 Θερμιακή αισουσαία διέγερση	54

4.5 Θεραπεία καθρέπτη	58-59
4.6 Γνωστική Συμπεριφορική Θεραπεία	59
4.7 Υπνωση	55-56
4.8 Βελονισμός του κρανίου	56-57
Κεφάλαιο 5. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΑΡΧΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ	
	58-60
5.1 Συνέπειες πόνου	58
5.2 Αρχές Αποκατάστασης	58-60
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	61-92
Α. ΣΚΟΠΟΣ	62
Β. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	62-64
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	65-81
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	80-87
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	87-90
ΣΤ. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ	90-92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	93-108
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	109-112

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Συνήθη αισθητηριακά χαρακτηριστικά Νευροπαθητικού πόνου

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μελετών

Πίνακας 3. Είδος παρέμβασης και αποτέλεσμα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1. Οι ποικίλες διαστάσεις του πόνου που τροποποιούν τη μεταβίβαση των επιβλαβών ερεθισμάτων στον εγκέφαλο

Διάγραμμα 2. Προτεινόμενοι μηχανισμοί πόνου

Διάγραμμα 3. Θέσεις ΑΕΕ που παράγουν κεντρικό πόνο

Διάγραμμα 4. Εικόνα MRI και σχηματικό διάγραμμα

Διάγραμμα 5. Διάγραμμα ροής

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Συντομογραφίες στην ελληνική γλώσσα

AEE = Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

MAO = Μονο-αμινο-οξειδάση

ΚΝΣ = Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Συντομογραφίες στην αγγλική γλώσσα

CPSP = Central Post Stroke Pain

NMDA = N-Methyl-D-Aspartic

IMCS = Invasive Motor Cortex Stimulation

CP = Central Pain

CNS = Central Nervous System

IASP = International Assosiation for the Study of Pain

r-TMS =repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

CVS = Caloric Vestibular Stimulation

MT = Mirror Therapy

NRS = Numerical Rating Scale

VAS = Visual Analog Scale

CBT = Cognitive Behavioral Therapy

RMT = Resting Motor Threshold

WHO = World Health Organization

TNF-α = Tumor Necrosis Factor- alpha (inhibitors)

CGRP = Calcitonin Gene- Related- Peptide

AMPA = Amino-3- hydroxy- 5-methyl-4 –isoxazolepropionic acid

CRF = Corticotropin- Releasing Factor

TRF = Thyrotropin- Releasing Factor

AAPT = American Assosiation of Physics Teachers

SCI = Spinal Cord Injury

MS = Multiple Sclerosis
TBS = Traumatic Brain Syndrome
CRPS = Central Complex Regional Syndrome
MRI = Magnetic Resonance Imaging
PET = Positron Emission Tomography
CBF = Cerebral Blood Flow
LARA = Licensing and Regulatory Affairs
GABA = Gamma Amino- Butyric Acid
NeuPSIG = Neuropathic Pain Special Interest Group
EFNS = European Federation of Neurological Sciences
TCA = Tricyclic Antidepressant
SNRI = Serotonin –Norepinephrine Reuptake Inhibitors
DPRS = Daily Pain Rating Scale
DSIS = Daily Sleep Interference Scale
NRS = Numerical Rating Scale
NPSI = Neuropathic Pain Symptom Inventory
QANeP = Quality Assessment of Neuropathic Pain
MOSS = Medical Outpatient Sleep Scale
PGIC = Patients Global Impression of Change
PMC = Prefrontal Motor Cortex
DLPF = Dorsolateral Prefrontal

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο κεντρικός πόνος μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Central Post Stroke Pain) χαρακτηρίζεται ως νευροπαθητικός και χρόνιος και αφορά την υγεία ενός τεράστιου πληθυσμού που επεκτείνεται σε διαφορετικά κοινωνικοοικονομικά και εκπαιδευτικά επίπεδα και δημογραφικά στοιχεία, που αφορούν τον πολιτισμό, το φύλο και την ηλικία. Προκαλεί αλλοιώσεις στο κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα που μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμη ανικανότητα. Οι ποικίλες σωματοαισθητικές επιδράσεις του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου στα άτομα απαιτούν σύνθετη αντιμετώπιση σε συνδυασμό με φαρμακολογική θεραπεία και την αντιμετώπιση του βιώματος του πόνου σε όλες του τις διαστάσεις. Η αποτελεσματική μείωση αν όχι εξάλειψη των συμπτωμάτων, σχετίζεται άμεσα με την έγκαιρη διάγνωση και την καταγραφή των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του πόνου και το σχεδιασμό για την αποκατάσταση των ατόμων με CPSP από το νοσηλευτικό προσωπικό και τους υπόλοιπους επαγγελματίες υγείας.

Επιπολασμός: Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) πλήττει σχεδόν 800.000 ανθρώπους ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες. Από αυτούς το ένα τρίτο των ατόμων θα εμφανιστεί CPSP τουλάχιστο ένα μήνα μετά την έναρξη του επεισοδίου. Τα ποσοστά επικράτησης ποικίλουν μεταξύ 11 έως και 32%.

Σημασία: Η παρούσα μελέτη είναι σημαντική λόγω της συχνότητας εμφάνισης του πόνου μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αλλά και λόγω του ότι το πρόβλημα αυτό επηρεάζει την καθημερινή ζωή των ατόμων που το βιώνουν αλλά και την κοινωνική τους επανένταξη.

Σκοπός της μελέτης: Η επιλογή κατάλληλων άρθρων της βιβλιογραφίας που αφορούν τη διάγνωση του CPSP ώστε να απαντηθεί ποιάθεραπεία οδηγεί στη γρήγορη και αποτελεσματική κατά το δυνατό αποκατάσταση του ατόμου.

Λέξεις-κλειδιά: «κεντρικός πόνος μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο», «χρόνιος πόνος μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο», «χρόνιος νευροπαθητικός πόνος», «αποκατάσταση» «θεραπεία κεντρικού πόνου μετά από ΑΕΕ».

Υπεύθυνη Αλληλογραφίας : Βασιλική Γκλαβά, Νοσηλεύτρια ΤΕ, Μ.Ε.Θ. Π.Γ.Ν.
Πάτρας «Παναγία η Βοήθεια», μεταπτυχιακή φοιτήτρια του Τ.Ε.Ι. Δυτικής Ελλάδας
ΠΜΣ Επιστήμες Αποκατάστασης: Rehabilitation Studies.
vassogklava@gmail.com

ABSTRACT

Central Post Stroke Pain is characterized as neuropathic and chronic condition that concerns the health of a huge population which extends to different socioeconomic and educational levels and demographics related to culture, gender and age. It causes lesions in the central and peripheral nervous system that can lead to permanent disability. The various somatosensory effects of central neuropathic pain in individuals require complex treatment in combination with pharmacological treatment and treatment of the pain experience in all its dimensions. Effective reduction, if not symptom elimination, is directly related to the early diagnosis and recording of the particular features of pain and the design for the rehabilitation of CPSP patients by nursing staff and other healthcare professionals.

Prevalence: Stroke (stroke) affects nearly 800,000 people a year in the United States. Of these, one-third of people will see CPSP at least one month after the onset of the episode. Predominant rates vary between 11 and 32%.

Significance: This study is important because of the incidence of stroke pain (stroke) but also because it affects the daily lives of people experiencing it and their social reintegration.

Aim of the study: The selection of appropriate literature articles on the diagnosis of CPSP to answer which treatment leads to the quick and effective restoration of the individual.

Key words: "central post stroke pain", "chronic stroke pain", "chronic neuropathic pain", "rehabilitation" "treatment of central pain after stroke".

Correspondent: Vasiliki Gklava, Nurse, TE, UGH of Patras "Our Lady of Help", postgraduate student of TEI Western Greece MCSRehabilitation Sciences: Rehabilitation Studies.

vassogklava@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλεί αλλοιώσεις στο κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα που μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμη ανικανότητα. Λειτουργικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη, το άγχος και οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην έκφραση του νευροπαθητικού πόνου, μπορεί να επηρεάσει την αποκατάσταση, να μειώσει την ποιότητα ζωής, τις δραστηριότητες καθημερινής διαβίωσης και τις ψυχοκοινωνικές δραστηριότητες. Παρόλο που ο κεντρικός πόνος μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αναγνωρίζεται ευρέως ως σοβαρή χρόνια νευροπαθητική πάθηση ως άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή ασθένειας που επηρεάζει το σωματοαισθητικό σύστημα, και παρά το ότι έχουν καθοριστεί τα διαγνωστικά κριτήρια, ο ενοποιημένος ορισμός δεν έχει δοθεί και η διερεύνηση της συμπτωματολογίας, παραμένει πρόκληση λόγω των κλινικά διαφορετικών χαρακτηριστικών του.

Υπάρχουν αρκετά εμπόδια όσον αφορά την αναγνώριση, την αξιολόγηση και το χαρακτηρισμό, που προκύπτουν από την υποκειμενική φύση των συμπτωμάτων και τους παράγοντες που σχετίζονται με τα άτομα που βιώνουν ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως η απροθυμία να αποκαλύψουν τα συμπτώματα αλλά και σύνδρομα παραμέλησης. Ο γενικός στόχος της ανασκόπησης αυτής είναι η παροχή συστάσεων βασισμένων σε ενδείξεις της τελευταίας εικοσαετίας σχετικά με την αντιμετώπιση του κεντρικού πόνου, τη χρήση αποτελεσματικών αναλγητικών, καθώς και συμπληρωματικών φαρμάκων ώστε να βελτιωθεί η ανακούφιση του πόνου και να διευκολυνθεί η αποκατάσταση της λειτουργικότητας των ατόμων αυτών.

Στο πρώτο κεφάλαιο του γενικού μας μέρους δίνεται ο ορισμός του πόνου, τη έννοιας του νευροπαθητικού πόνου, του πόνου κεντρικής αιτιολογίας και γίνεται παθοφυσιολογική ταξινόμησή του και ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάρκεια. Παρουσιάζεται ο όρος «αλγαισθησία» που περιγράφει ολόκληρη τη διαδρομή από την έναρξη ενός νευρικού ερεθίσματος, τη συμμετοχή των νευροδιαβιβαστών,

στους νευρώνες, την κωδικοποίηση και τελικά την επώδυνη αίσθηση. Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται λόγος για τον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την παθοφυσιολογία, τα χαρακτηριστικά και τη σωματική κατανομή, το χρόνο εμφάνισης, τη συχνότητα, τη διάκριση και τη συσχέτισή του από άλλα σύνδρομα που πιθανά περιπλέκουν την πλήρη αντιμετώπισή του. Γίνεται αναφορά στα συνήθη χαρακτηριστικά, τη ραδιολογική συσχέτιση, ενώ περιλαμβάνεται διάγραμμα με τις συνήθεις θέσεις και τους προτεινόμενους μηχανισμούς του πόνου και μαγνητική απεικόνισή του.

Το τρίτο κεφάλαιο αφορά τη συνήθη φαρμακολογική θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, οπιοειδή, τους ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, τα αναισθητικά, την προποφόλη, τα κορτικοστεροειδή και την αμφιλεγόμενη Δ⁹-Τετραδρϋοκανναβινόλη. Στο τέταρτο κεφάλαιο του γενικού μέρους αναφερόμαστε στις μη φαρμακολογικές θεραπευτικές μεθόδους προσέγγισης όπως την Επεμβατική διέγερση του πρωτογενούς κινητικού εγκεφαλικού φλοιού (Invasive Motor Cortex Stimulation), τη μη επεμβατική επαναλαμβανόμενη μαγνητική διέγερση του εγκεφαλικού φλοιού (rTms), την ηλεκτρική διέγερση (DCS), τη θερμική αισουσαία διέγερση (CVS), τη θεραπεία καθρέπτη (MT), τη γνωστική συμπεριφορικήθεραπεία (CBT) και το ρόλο της ύπνωσης στο χρόνιο πόνο.

Το τελευταίο κεφάλαιο πραγματοποιεί ξεχωριστή αναφορά στον τομέα της αποκατάστασης με περιγραφή του ρόλου της διεπιστημονικής ομάδας και ακολουθεί η επίδραση του πόνου στον ύπνο και η συσχέτισή του με την ποιότητα ζωής του ατόμου. Ακολουθεί το κυρίως μέρος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης με μια μικρή εισαγωγή, το σκοπό της μελέτης, το υλικό και τη μεθοδολογία σύμφωνα με την οποία εργαστήκαμε στο συγκεκριμένο αντικείμενο τα αποτελέσματα και τη συζήτηση που περιέχει τα συμπεράσματα και τις δικές μας προτάσεις για την εφαρμογή των δεδομένων της βιβλιογραφίας στην κλινική πράξη και τα αντικείμενα που προτείνονται προς διερεύνηση από τις μελέτες που ακολουθούν.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΟΝΟΣ: Φυσιολογία και ταξινόμηση

1.1 Ορισμοί

Ο πόνος ορίζεται από το Διεθνή Οργανισμό για τη Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain-IASP) ως «δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που συνδέεται με την πραγματική ή πιθανή βλάβη των ιστών ή περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης» (Arbor & Gélinas 2014). Με βάση αυτόν τον ορισμό, ο πόνος είναι ένα υποκειμενικό φαινόμενο με πάρα πολλές διαστάσεις γεγονός που καθιστά περίπλοκη την αξιολόγησή του. Κατά συνέπεια, η αναφορά του ίδιου του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται όσο είναι δυνατό υπόψιν, διότι κανείς δεν μπορεί να ταυτιστεί με τον πόνο καλύτερα από το άτομο που τον βιώνει (Loeser & Treede 2008).

Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να είναι είτε περιφερικός (ως άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή νόσου που επιδρά στα περιφερικά νεύρα, το γάγγλιο οπίσθιας ρίζας ή την οπίσθια ρίζα του νωτιαίου μυελού) ή κεντρικός (ως άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή νόσου που επιδρά στο ΚΝΣ). Ωστόσο, η σαφής διάκριση δεν είναι πάντα δυνατή. Στις αιτίες του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνονται η κάκωση νεύρου, η παγίδευση νεύρου ή η εξωτερική του πίεση από οποιαδήποτε χωροκατακτητική βλάβη, όπως από όγκο ή απόστημα, η βλάβη νεύρου από HIV λοίμωξη ή από τις τοξικές επιδράσεις της αντιρετροϊκής αγωγής, οι καλοήθεις όγκοι νεύρων όπως νευρίνωμα ή νεύρωμα ουλής («ψευδονεύρωμα») μετά από τραύμα ή επέμβαση, ο πόνος «μέλους-φάντασμα», η επινέμηση νεύρου και από άλλα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου, όπως οι συγγενείς εκφυλιστικές περιφερικές νευροπάθειες και οι φλεγμονώδεις νευροπάθειες (π.χ. σύνδρομο Guillain-Barre) πολλές καταστάσεις με νευροπαθητικό πόνο που απαντώνται συχνά σε ενήλικες, όπως η διαβητική νευροπάθεια, η μεθερπητική νευραλγία και η νευραλγία του τριδύμου (Walco et al. 2010).

Ο κεντρικός πόνος (CP) ορίζεται ως "πόνος που οφείλεται ή προκαλείται από μια πρωταρχική αλλοίωση ή δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS)", δηλαδή του νωτιαίου μυελού, του εγκεφάλου ή των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Έτσι, ως CP χαρακτηρίζεται ως παρουσία αυθόρμητου είτε προκληθέντος επίμονου ή παροξυσμικού πόνου ή δυσαισθησίας, είτε ψευδαισθήσεων που προκαλούνται από δυσλειτουργία της θαλαμονωτιαίας οδού που προκύπτει από βλάβη του ΚΝΣ». Ο CP που προκύπτει από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αναφέρεται ως κεντρικός πόνος μετά το ΑΕΕ (CPSP) (Kumar & Soni 2009).

Αυτός ο τύπος νευροπαθητικού πόνου οφείλεται σε αγγειακό τραυματισμό της ουδού διέγερσης και διαταραχή στα μονοπάτια του πόνου από το πρόσωπο, έως τα άνω και κάτω άκρα και εμφανίζεται στην πλευρά του σώματος που επηρεάζεται από το εγκεφαλικό επεισόδιο (Delrout et al. 2018). Οι επώδυνες ώσεις που μεταφέρονται στο θάλαμο, μεταβιβάζονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού: στις αισθητικές περιοχές του τοιχωματικού λοβού που επιτρέπουν την εντόπιση και ερμηνεία του πόνου, στο μαιχμιακό σύστημα που εμπλέκεται στη συναισθηματική και αυτόνομη απάντηση στον πόνο, στον κροταφικό λοβό που εμπλέκεται στη μνήμη του πόνου και στο μετωπιαίο λοβό όπου η γνωσιακή λειτουργία εκτιμά τη σημασία του πόνου και τη συναισθηματική απάντηση σε αυτόν (IASP & EFIC 2017). Ο πόνος είναι ένα πολυδιάστατο φαινόμενο με αισθητηριακές, φυσιο-βιολογικές, γνωστικές, συναισθηματικές, συμπεριφορικές και πνευματικές συνιστώσες. Τα συναισθήματα (συναισθηματική διάσταση), η συμπεριφορική ανταπόκριση στον πόνο (συμπεριφορική συνιστώσα), οι πεποιθήσεις, αντιλήψεις, πνευματικές και πολιτισμικές στάσεις απέναντι στον πόνο και τον έλεγχο του πόνου (γνωστική διάσταση), όλα μεταβάλλουν τον τρόπο που βιώνεται αυτός (αισθητηριακή διάσταση), τροποποιώντας τη μετάδοση του επιβλαβούς (δυσάρεστου) ερεθίσματος στον εγκέφαλο (βιολογική διάσταση) (Διάγραμμα1.).

1.2 Φυσιολογία πόνου

Τα επώδυνα ερεθίσματα (μηχανικά, θερμικά, χημικά) διεγείρουν τους αλγοϋποδοχείς από τους οποίους μεταφέρονται οι νευρικές ώσεις με τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες στο νωτιαίο μυελό (Costigan et al. 2009). Η επώδυνη πληροφορία από το νωτιαίο μυελό δια του μεσεγκεφάλου καταλήγει στο θάλαμο. Από εκεί, διαμέσου των θαλαμοφλοιωδών συνδέσεων, φτάνει στο φλοιό και σε περιοχές υπεύθυνες για τη συνείδηση και την αντίληψη του πόνου (Costigan et al. 2009). Το βλαπτικό ερέθισμα ενεργοποιεί τους αλγοδεκτικούς υποδοχείς, το δυναμικό ενεργείας των νευρικών ινών μεταβιβάζεται προς τις συναπτικές απολήξεις που εντοπίζονται στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού και τη διέγερση μετάδοσης στο ΚΝΣ. Στη συνέχεια διαμέσου των οδών του πόνου μεταφέρουν την πληροφορία του άλγους στον εγκέφαλο μέσω των λεπτών εμμέλων ινών Αδ (μεγάλη ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος 6 έως 30m/sec) ή αμύελες ίνες C (μικρή ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος) και σχετίζονται με διάφορες ποιότητες πόνου: οξύς, διαξιφιστικός, εντοπισμένος πόνος (ίνες Αδ), αμβλύς, καυστικός, διάχυτος πόνος (ίνες C) (Costigan et al. 2009).

Στη διαβίβαση του νευρικού ερεθίσματος συμμετέχουν διεγερτικοί χημικοί διαβιβαστές των αλγοδεκτικών νευρώνων όπως είναι το γλουταμινικό οξύ και τα διεγερτικά νευροπεπτίδια (ουσία P, νευροκινίνες A και B, το πεπτίδιο γονιδίου της καλσιτονίνης, CGRP), που προκαλούν εκπόλωση στο μετασυναπτικό νευρώνα δηλαδή διέγερση (Omigui 2007). Διαμέσου των μεμβρανούποδοχέων τύπου AMPA και NMDA, προκαλούνται ταχεία μετασυναπτικά δυναμικά τόσο στο επίπεδο των τελικών αλγοδεκτικών οδών, όσο και στους διάμεσους ανασταλτικούς νευρώνες. Παρόμοια δυναμικά αλλά μεγαλύτερης διάρκειας προκαλούν τα νευροδραστικά πεπτίδια, ιδιαίτερα η ουσία P (ηλεκτρική διέγερση των αμύελων νευρικών ινών τύπου C προκαλεί την απελευθέρωση της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό).



Διάγραμμα 1. Οι ποικίλες διαστάσεις του πόνου που τροποποιούν τη μεταβίβαση των επιβλαβών ερεθισμάτων στον εγκέφαλο Προσαρμογή από WHO(2012).

Τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού αποτελούν το επίπεδο, όπου οι πληροφορίες αυτές είτε προωθούνται σε ανώτερα κέντρα είτε αναστέλλονται από τα κατιόντα συστήματα. Οι ανιούσες οδοί του πόνου είναι: η νωτιοθαλαμική οδός, νωτιοϋποθαλαμική οδός, η νωτιοδικτυωτή οδός και η νωτιομεσεγκεφαλική οδός (Ιατρού 2003).

Τα επώδυνα ερεθίσματα προκαλούν διάνοιξη των ιοντικών διαύλων και ροή ιόντων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών στις περιφερικές προσαγωγές ίνες του πόνου (Βασιλάκος 2008). Η περιφερική δραστηριότητα των προσαγωγών ινών αυξάνεται λόγω βλάβης των ιστών και απελευθερώνονται φλεγμονώδεις μεσολαβητές (προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως βραδυκίνη, προσταγλανδίνη ή ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων, TNF-α) (Dickenson 1996).

Συγκεκριμένα, αυτοί οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορούν να προκαλέσουν εκπόλωση στις πρωτογενείς προσαγωγές ίνες απευθείας ενεργοποιώντας τους διαύλους νατρίου (Βασιλάκος 2008). Επιπλέον, τα κύτταρα της γλοίας, που παραδοσιακά θεωρούνται ως υποστηρικτικά κύτταρα, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην εκκίνηση των μηχανισμών, μετά την αρχική κάκωση των περιφερικών ιστών. Τα αστροκύτταρα και ο ρόλος τους στην επαναπρόσληψη γλουταμινικού και τα ολιγοδενδροκύτταρα και η συμμετοχή τους στον σχηματισμό μυελίνης συμπληρώνεται στον εγκέφαλο από το μικρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα της γλοίας παραμένουν ανενεργά. Ωστόσο, όταν ενεργοποιηθούν από ιστική βλάβη ή φλεγμονή, είναι ικανά να απελευθερώσουν μια ποικιλία παραγόντων που ενεργοποιούν τους βλαβυποδοχείς (όπως ο TNF- α , η ιντερλευκίνη I, το αραχιδονικό οξύ και διεγερτικά αμινοξέα), που άμεσα αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των νεύρων, υποδεικνύοντας ότι τα κύτταρα αυτά έχουν ένα ρόλο στην έναρξη και τη διατήρηση του πόνου (Βασιλάκος 2008). Οι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές (νορεπινεφρίνη, σεροτονίνη, το γ -αμινοβουτυρικό οξύ, GABA), τα ενδογενή οπιοειδή και μερικές νευροορμόνες του υποθαλάμου και της υπόφυσης (TRF, CRF, σωματοστατίνη, αγγειοτενσίνη) ενισχύουν τις κατιούσες ανασταλτικές οδούς του πόνου και συμμετέχουν στη μειωμένη αντίληψη του πόνου (Masanori & Mitsuhiro 1990). Τα ενδογενή οπιοειδή (ενδορφίνες, εγκεφαλίνες, δυνορφίνες) δρουν στους υποδοχείς οπιοειδών εμπλέκονται στην αναστολή μετάδοσης της επώδυνης πληροφορίας που φθάνει από την περιφέρεια στο ΚΝΣ (Βασιλάκος 2008).

1.3 Ταξινόμηση πόνου

1.3.1 Παθοφυσιολογική ταξινόμηση

Ο ιδιοδεκτικός πόνος εμφανίζεται όταν η ιστική βλάβη ενεργοποιεί ειδικούς υποδοχείς πόνου που καλούνται ιδιοδεκτικοί, οι οποίοι είναι ευαίσθητοι σε δυσάρεστα ερεθίσματα. Οι ιδιοδεκτικοί υποδοχείς μπορούν να ανταποκριθούν σε ερεθίσματα που αφορούν θερμότητα, κρύο, δόνηση, διάταση, καθώς και σε χημικές ουσίες που απελευθερώνονται από τους ιστούς ως απάντηση στην αποστέρωση

οξυγόνου, τη λύση της συνέχειας ή τη φλεγμονή των ιστών. Ο τύπος αυτός πόνου μπορεί να υποδιαιρεθεί σε σωματικό και σπλαχνικό, ανάλογα με την εντόπιση των ενεργοποιημένων ιδιοδεκτικών υποδοχέων.

Ο σωματικός πόνος προκαλείται από ενεργοποίηση ιδιοδεκτικών υποδοχέων είτε σε επιφανειακούς ιστούς (δέρμα, βλεννογόνος στόματος, μύτης, ουρήθρας, πρωκτού κ.λπ.) ή σε εν τω βάθει ιστούς όπως ο οστικός, αρθρικός, μυϊκός, και ο συνδετικός ιστός. Για παράδειγμα, τα κοψίματα και τα διαστρέμματα που προκαλούν διατομή ιστών παράγουν επιφανειακό σωματικό πόνο, ενώ οι μυϊκές κράμπες λόγω μειωμένης οξυγόνωσης παράγουν εν τω βάθει σωματικό πόνο.

Ο σπλαχνικός πόνος προκαλείται από την ενεργοποίηση ιδιοδεκτικών υποδοχέων που βρίσκονται στα σπλάχνα της θωρακικής και της κοιλιακής κοιλότητας λόγω λοίμωξης, διάτασης από υγρό ή αέριο, έκτασης ή συμπίεσης, συνήθως από συμπαγείς όγκους (WHO 2012).

Ο νευροπαθητικός πόνος προκαλείται από δομική βλάβη και δυσλειτουργία νευρικών κυττάρων στο περιφερικό ή το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (Haanraa & Treede 2010). Κάθε επεξεργασία που προκαλεί βλάβη στα νεύρα, όπως μεταβολικές, τραυματικές, λοιμώδεις, ισχαιμικές, τοξικές ή ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες παθολογικές καταστάσεις, μπορεί να οδηγήσει σε νευροπαθητικό πόνο. Επιπλέον, ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να προκληθεί από συμπίεση νεύρων και από ανώμαλη επεξεργασία των σημάτων πόνου από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό (WHO 2012).

Μεικτός πόνος. Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να συνυπάρχει με ιδιοδεκτικό πόνο. Σε ορισμένες παθήσεις, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν μεικτό

πόνου, αποτελούμενο από σωματική, σπλαχνική και νευροπαθητική συνιστώσα, εμφανιζόμενες ταυτόχρονα ή κάθε είδος ξεχωριστά σε διαφορετικές περιστάσεις. Οι παθοφυσιολογικοί αυτοί μηχανισμοί μπορούν να λειτουργήσουν ταυτόχρονα ώστε να παράγουν μεικτό πόνο σε τραυματισμό που καταστρέφει ιστούς και νεύρα, σε εγκαύματα (που επιδρούν στο δέρμα καθώς και στις νευρικές απολήξεις), καθώς και στον καρκίνο ο οποίος προκαλεί εξωτερική πίεση των νεύρων και καταστροφή τους μέσω διήθησης. Ο ιδιοδεκτικός και ο φλεγμονώδης πόνος προέρχονται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων του πόνου (αλγούποδοχέων ή αλγοδεκτικών υποδοχέων-nociceptors), που βρίσκονται σε όλους τους ιστούς εκτός από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), και συνδέονται με βλάβη των περιφερικών ιστών. Οι υποδοχείς του πόνου είναι νευροεπιθηλιακά κύτταρα που περιβάλλονται από κάψα ή ελεύθερες νευρικές απολήξεις με εξειδικευμένη ευαισθησία στα αλγογόνα ερεθίσματα. Η διαδικασία της πρόκλησης και της αντίληψης του πόνου καλείται αλγαισθησία (nociception) (Riedel & Neck 2001).

1.3.2 Ταξινόμηση βασισμένη στη διάρκεια του πόνου

Ο οξύς πόνος έχει απότομη έναρξη, γίνεται αισθητός αμέσως μετά τη βλάβη, είναι σοβαρός σε ένταση, αλλά έχει συνήθως βραχεία διάρκεια (Thienhaus & Cole 2002). Εμφανίζεται ως αποτέλεσμα ιστικής βλάβης, ερεθίζοντας τους ιδιοδεκτικούς υποδοχείς και γενικά εξαφανίζεται όταν η βλάβη επουλώνεται.

Ο χρόνιος πόνος είναι ο συνεχής ή υποτροπιάζων πόνος που επιμένει πέραν του αναμενόμενου φυσιολογικού χρόνου επούλωσης . Ο χρόνιος πόνος μπορεί να αρχίσει ως οξύς πόνος και να επιμένει για μακρά διαστήματα ή μπορεί να επανεμφανιστεί λόγω εμμονής του βλαπτικού ερεθίσματος ή επανειλημμένων εξάρσεων της βλάβης. Ο χρόνιος πόνος μπορεί επίσης να εμφανιστεί και να επιμένει ακόμη και απουσία μιας προσδιορίσιμης παθοφυσιολογίας ή οργανικής πάθησης. Ο χρόνιος πόνος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά όλες τις πλευρές της καθημερινής ζωής, συμπεριλαμβανομένων των φυσικών δραστηριοτήτων, της άσκησης του επαγγέλματος του ύπνου, των ενδοοικογενειακών και κοινωνικών

σχέσων, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε δυσφορία, άγχος, κατάθλιψη, αϋπνία, κόπωση και μεταβολές της διάθεσης, όπως ευερεθιστότητα και αρνητική προσαρμοστική αντίδραση. Καθώς ο πόνος είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων, για την ανακούφιση του πόνου απαιτείται μια ολιστική προσέγγιση.

Επεισοδιακός ή υποτροπιάζων είναι ο πόνος που παρουσιάζεται με διαλείμματα στη διάρκεια μιας μακράς περιόδου ενώ το άτομο μπορεί να είναι ελεύθερο πόνου ανάμεσα σε κάθε επώδυνο επεισόδιο. Τα επώδυνα επεισόδια μπορεί συχνά να εμφανίζουν χρονική διακύμανση όσον αφορά την ένταση, την ποιότητα και τη συχνότητά τους και συνεπώς δεν είναι προβλέψιμα. Ο τύπος αυτός πόνου μπορεί να είναι δυσδιάκριτος από τον υποτροπιάζοντα οξύ πόνο, αλλά έχει πιο σοβαρές επιπτώσεις στην καθημερινή, συναισθηματική και κοινωνική ζωή του πάσχοντος. Στα παραδείγματα αυτού του τύπου πόνου περιλαμβάνονται η ημικρανία, ο επεισοδιακός πόνος της δρεπανοκυτταρικής νόσου και το υποτροπιάζον κοιλιακό άλγος. Ως παροξυσμικός πόνος χαρακτηρίζεται η παροδική αύξηση της σοβαρότητας του πόνου πάνω και πέραν του προϋπάρχοντος βασικού επιπέδου πόνου, όταν χορηγούνται αναλγητικά και υπάρχει επαρκής έλεγχος με ένα σταθερό αναλγητικό σχήμα και ξαφνικά εμφανίζεται οξεία έξαρση του πόνου. Ο πόνος αυτός έχει συνήθως αιφνίδια έναρξη, είναι σοβαρός και βραχείας διάρκειας (WHO 2012).

1.4 «Αλγαισθησία»(Nociception)

Ο όρος «αλγαισθησία» περιγράφει τη διαδικασία της κωδικοποίησης και προώθησης των νευρικών ερεθισμάτων (IASP & EFIC 2017).Θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ της αλγαισθησίας και του πόνου, επειδή μπορεί να θεωρηθούν ως δύο υποστρώματα ενός κοινού συμβάντος. Υποκίνηση των αλγοϋπουδοχέων, η μετάδοση ερεθισμάτων και η επεξεργασία τους στον εγκέφαλο αποτελεί το βιοφυσιολογικό υπόστρωμα του επιβλαβούς συμβάντος (Hadjitsranvopoulos &

Craig 2004), ενώ η αντίληψη των ερεθισμάτων είναι επώδυνη μια συναισθηματική εμπειρία και το ψυχολογικό υπόστρωμα του επιβλαβούς συμβάντος. Αυτό διασαφηνίζει το γεγονός ότι ο πόνος είναι συνειδητός ενώ η αλγαισθησία δεν είναι και το πιο σημαντικό ότι ο πόνος έχει συναισθηματικό χαρακτήρα ενώ η αλγαισθησία δεν έχει (Hadjitsranvopoulos & Craig 2004).

Η αλγαισθησία περιλαμβάνει τέσσερις φυσιολογικές διαδικασίες: τη μεταγωγή (transduction), τη διαβίβαση (transmission), την τροποποίηση (modulation) και την αντίληψη (perception) (Porreca et al. 2002).

Η μεταγωγή είναι η διαδικασία, κατά την οποία τα επώδυνα ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρική δραστηριότητα στα άκρα των αισθητικών νευρώνων. Η διαβίβαση είναι η διαδικασία που αναφέρεται στη διαβίβαση ώσεων διαμέσου του σωματοαισθητικού συστήματος. Η τροποποίηση είναι η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων τροποποιείται μέσω της ενεργοποίησης ανασταλτικών κυκλωμάτων. Αντίληψη του πόνου ορίζεται η τελική διαδικασία κατά την οποία η μεταγωγή, η διαβίβαση και η τροποποίηση αλληλεπιδρούν με τη ψυχολογία, τη μνήμη και τη συναισθηματική κατάσταση του ατόμου, προκειμένου να δημιουργήσουν την τελική, υποκειμενική, συναισθηματική εμπειρία. Η εμπειρία αυτή σχετίζεται με τη δυσφορία και το αίσθημα αποφυγής (Rainville 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ2. ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ μετά από Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

2.1 Εισαγωγή στον Κεντρικό Νευροπαθητικό Πόνο

Ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος που προκαλείται από βλάβη ή ασθένεια του κεντρικού σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος, είναι μια σοβαρή συνέπεια της κάκωσης του νωτιαίου μυελού, του εγκεφαλικού επεισοδίου, της πολλαπλής σκλήρυνσης και άλλων παθήσεων που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η Αμερικανική Εταιρεία Ταξινόμησης του Πόνου (American Assosiation of Physics Teachers) στο 11ο σχέδιο κριτηρίων αναθεώρησης κάλεσε την ομάδα εργασίας να αναπτύξει διαγνωστικά κριτήρια για τον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο. Τα κριτήρια αναπτύχθηκαν σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση των ασθενειών, για τη διασφάλιση της συνέπειας. Ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος σχετίζεται με τη βλάβη του νωτιαίου μυελού (Spinal Cord Injury) λόγω τραύματος, συριγγομυελίας, όγκων, λοίμωξης, φλεγμονής ή εμφράκτου, τη σκλήρυνση κατά πλάκας (Multiple Sclerosis) και τον κεντρικό πόνο από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (CPSP), αλλά το πλαίσιο της AAPT μπορεί να επεκταθεί στον κεντρικό πόνο που οφείλεται σε άλλες αιτίες, όπως τραυματική εγκεφαλική βλάβη (Traumatic Brain Injury), τη νόσο του Parkinson και πιθανώς την επιληψία (Widerstrom Noga et al. 2017).

Ο CPSP εξακολουθεί να αποτελεί μια υποαναφερόμενη, εξαιτίας της υποκειμενικότητας του πόνου, επιπλοκή του ΑΕΕ, παρά το γεγονός ότι μπορεί να βλάψει τις καθημερινές δραστηριότητες και να επιδεινώσει την ποιότητα ζωής, υπονομεύοντας έτσι την προσπάθεια για αποκατάσταση (Jensen et al. 2007, Widar & Ahlstrom 2002). Ο δύσκολος στην περιγραφή και ακατανόητος χαρακτήρας του πόνου, τα ενοχλητικά και επίμονα χαρακτηριστικά του αφαιρούν από τον ασθενή το νόημα της ζωής, επιδεινώνουν την κατάστασή του και παρεμβάλλονται στις διαδικασίες σκέψης, της αλλαγής της διάθεσης και της διάνοιας, οδηγώντας σε νευρωτικές τάσεις και κατάθλιψη, ακόμη και αυξάνοντας τον κίνδυνο για αυτοκτονία (Appelros 2006). Ο CPSP, όταν συνδυάζεται με τις διαταραχές του ύπνου και της όρεξης, οδηγεί συχνά σε εξάρτηση από συνταγογραφούμενα φάρμακα, σε απώλεια της λίμπιντο, απώλεια της κοινωνικής αλληλεπίδρασης του ατόμου και ανικανότητα στην άσκηση του επαγγέλματος. Η εμφάνιση του πόνου από τον CPSP, σε συνδυασμό με την καταστροφική οικονομική επίπτωση, προκαλούν τεράστιο

κόστος για την κοινωνία (Jensen et al.2007, Zorowitz et al. 2005). Το πιο σημαντικό όμως είναι το υψηλό κόστος όσον αφορά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

2.2 Παθοφυσιολογία

Παρόλο που η παθογένεση του CPSP δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες. Ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος μετά από ΑΕΕ σχετίζεται με αλλοιώσεις της θαλαμονωτιαίας οδού και της προβολής της στον φλοιό, ανεξάρτητα από τον τύπο του ΑΕΕ. Αν και οι αρχικές μελέτες ταυτοποίησαν τον θάλαμο σαν την πηγή του πόνου, πιο πρόσφατες έρευνες κατέδειξαν ότι αυτός ο τύπος πόνου έχει πιο πολύπλοκη παθοφυσιολογία. Από απεικονιστικές μελέτες προκύπτει ότι οι αλλοιώσεις που σχετίζονται με τον πόνο αυτό μπορεί να αφορούν οποιοδήποτε επίπεδο κατά μήκος της νευρικής οδού, και, επίσης, ότι η μακροδιάταξη της αλλοίωσης είναι, πιθανά, λιγότερο σημαντική από τη θέση της (Greenspan et al. 2004).

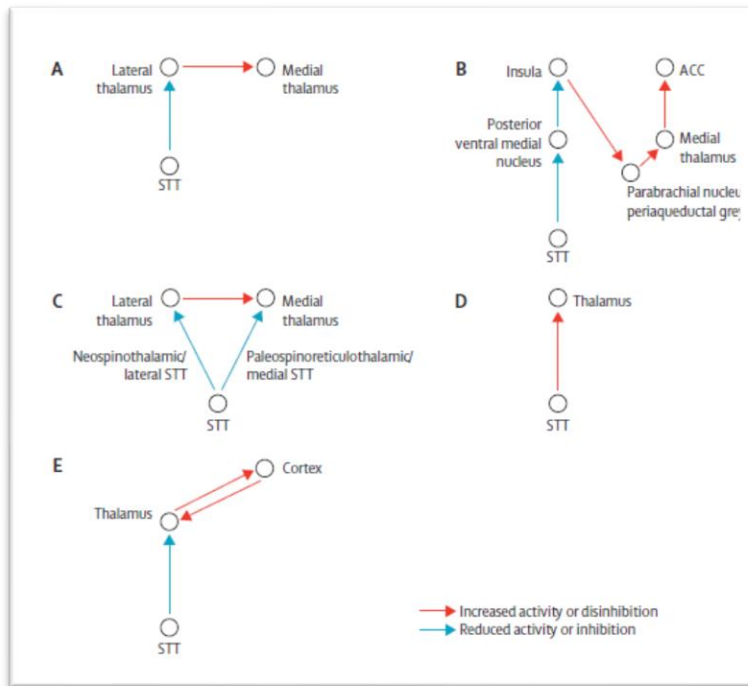
Οι συνηθέστεροι μηχανισμοί που αναφέρονται ως υπεύθυνοι για τον κεντρικό πόνο είναι οι εξής (Διάγραμμα 2): α) Κεντρική ευαισθητοποίηση. Ένα έλλειμα στο ΚΝΣ έχει σαν αποτέλεσμα ανατομικές, νευροχημικές, φλεγμονώδεις αλλά και νευροδιεγερτικές μεταβολές. Αν οι μεταβολές αυτές συνδυαστούν με απώλεια της ανασταλτικής λειτουργίας μπορεί να έχουμε κεντρική ευαισθητοποίηση και τελικά χρόνιο πόνο, β) αλλαγές στη λειτουργία της θαλαμονωτιαίας οδού και γ) διαταραχές στους ανασταλτικούς μηχανισμούς. Η είσοδος ερεθισμάτων στο ΚΝΣ ελέγχεται από οδούς εισόδου και ανασταλτικούς μηχανισμούς(κυκλώματα). Μια πιθανή ανισσοροπία σε αυτές τις οδούς θα μπορούσε να οδηγήσει σε χρόνιο πόνο, δ) Αναστολή των κεντομόλων εισερχόμενων δεματίων στο θάλαμο και ε) Ελλείμματα νωτιαιο-θαλαμικών οδών (Aretha et al. 2010, Hong et al. 2010, Kumar & Soni 2009, Seghier et al. 2005) προκαλούν μείωση της δραστηριότητας των νευρώνων, μεταξύ πλάγιων και μεσαίων μονοπατιών. Οι ερευνητές πρότειναν ότι μια βλάβη της πλευρικής

θαλαμονωτιαίας οδού (η διαδρομή ψυχρής σηματοδότησης προς τη νήσο Reil μέσω του κοιλιακού-οπίσθιου πυρήνα στο θάλαμο) απενεργοποιεί το μέσο «νωτιαίο-θαλαμικό» μονοπάτι, στον πρόσθιο φλεγμονώδη φλοιό μέσω του μέσου ραχιαίου πυρήνα του θαλάμου και οδηγεί σε CPSP με καυστικό πόνο (Greenspan et al. 2004, Klit et al. 2009).

Αργότερα, μια τροποποιημένη θεωρία αναστολής, η θεωρία της θερμοαισθητικής ανισορροπίας, προσπάθησε να εξηγήσει τον καυστικό πόνο και την «ψυχρή αλλοδυνία» στον CPSP, με βάση την απώλεια της φυσιολογικής αναστολής του θερμικού συστήματος (ψυχρού) των αισθητήριων νευρώνων (Kumar & Soni 2009). Οι νευρώνες του κόλπου λαμβάνουν προσαγωγές ίνες από τα τμήματα του θαλάμου που συνδέονται με τη θαλαμονωτιαία οδό. Η υπερμεσολόβια έλικα (singulum) εξάλλου, μια κεντρική δομή του εγκεφάλου, συμμετέχει στην εκτίμηση του πόνου και στην ενίσχυση του μηχανισμού της συμπεριφοράς που θα μειώσει τον πόνο. Το τμήμα αυτό παίρνει πληροφορίες μνήμης και τις ενσωματώνει σε άλλα μέρη του εγκεφάλου. Η βλάβη του κόλπου ταυτόχρονα βλάπτει τον ιππόκαμπο. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας επειδή ο ιππόκαμπος είναι καθοριστικός στην αποθήκευση μνήμης. Κατά τη διάρκεια έντονου στρες, ή πόνου ο ιππόκαμπος, η περιοχή που είναι υπεύθυνη για την ανάκληση μιάς εμπειρίας και την τοποθέτηση μιας ανάμνησης στο χώρο και το χρόνο, υπολειτουργεί και καταστέλλεται. Η καταστολή αυτή ίσως να είναι η αιτία αναδρομής στο παρελθόν, σε ερεθίσματα που θυμίζουν τραυματικό γεγονός, ή πόνο, το σώμα αντιλαμβάνεται ότι το γεγονός αυτό επαναλαμβάνεται γιατί η ανάμνησή του δεν έχει καταγραφεί ορθά στην ανθρώπινη μνήμη (Skelton et al. 2012).

2.3 Χαρακτηριστικά και σωματική κατανομή του CPSP

Τα χαρακτηριστικά του CPSP είναι ασαφή και δύσκολα να περιγραφούν. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν δυσαισθησία, δηλαδή, οδυνηρή αίσθηση που μπορεί να μεταβληθεί δραματικά με την πάροδο του χρόνου (Nicholson 2004).



Διάγραμμα 2. Προτεινόμενοι μηχανισμοί κεντρικού πόνου (Aretha et al. 2010): Α) Απώλεια του STT (Spino-thalamic-track) ερεθίσματος από τον οπισθιο-πλάγιο θάλαμο δημιουργεί απώλεια της ανασταλτικής δράσης στο θάλαμο και πόνο, Β) Η θερμοανασταλτική θεωρία, ξεκινά με έλλειμμα στις πλάγιες νωτιαιο-θαλαμο-φλοιώδεις STT συνάψεις στη θερμοαισθητική περιοχή της νήσου Reil (insula), απώλεια της ανασταλτικής λειτουργίας του μεταιχμιακού δικτύου (limbic) που αφορά τον παραβραγχιακό πυρήνα και την περικοιλιακή φαϊά ουσία του στελέχους, το μέσο θάλαμο και τον πρόσθιο προσαγωγό του φλοιού ACC (Anterior cingulated cortex), Γ) Απώλεια φυσιολογικής αναστολής από τις «νέο-νωτιαιοθαλαμικές» ή πλάγιες STT συνάψεις, Δ) Δυσλειτουργία των οδών προς το θάλαμο προκαλούν πιθανά κεντρικό πόνο δημιουργώντας μια ανισορροπία στο φυσιολογικό «παλμικό διάλογο» μεταξύ φλοιού και θαλάμου. Ε) Ένα έλλειμμα στο νωτιαιο-θαλαμο-φλοιώδες δίκτυο προκαλεί δυσχέρεια στην επικοινωνία μεταξύ θαλάμου και φλοιού (Klit et al. 2009).

Η θέση, η ένταση και η διάρκεια ποικίλλουν και ο πόνος μπορεί να είναι αυθόρμητος ή αποτέλεσμα της βλάβης που τον προκάλεσε. Ο αυθόρμητος CPSP είναι συνήθως συνεχής, αλλά μπορεί να διακόπτεται και να έχει κυμαινόμενη ένταση

(Nicholson 2004). Η φύση του πόνου και άλλα αισθητήρια συμπτώματα έχουν απασχολήσει αρχικά τους Dejerine και Roussy το 1906 που περιέγραψαν το «θαλαμικό πόνο» που σχετίζεται με το CPSP, ως αυθόρμητο, σοβαρό, παροξυσμικό, απαράδεκτο και καυστικό και προκαλεί κόπωση (HyunSoo & WhaSook 2015).

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν διαφοροποιήσεις ως προς τον τύπο του πόνου σε περιοχές σώματος και δυσκολεύονται να μιλήσουν για τα χαρακτηριστικά του πόνου τους. Συνήθως ο πόνος και τα ποιοτικά του χαρακτηριστικά μεταβάλλονται και μπορεί να γίνονται αντιληπτά ως τσίμπημα, φλύκταινες, πυροβολισμός, συμπίεση, κατάψυξη, σχίσιμο, ηλεκτρισμός, κρύο, μούδιασμα, πρήξιμο, κοπή, μαχαίρωμα (Widar et al. 2004, Widar & Ahlstrom 2002).

Η αυθόρμητη δυσαισθησία είναι συχνή και αναφέρεται σε ποσοστό έως 85% (Klit et al. 2009). Σε κλίμακα από 0 έως 10, ο μέσος όρος η ένταση του πόνου κυμαίνεται μεταξύ 3 (Klit et al. 2009). και 6 σε αριθμητική κλίμακα μέτρησης πόνου (Widar et al. 2002) σε μερικούς μελέτες, έχουν αναφερθεί υψηλότερες εντάσεις πόνου όταν οι βλάβες εντοπίστηκαν στον θάλαμο από ό, τι σε άλλες περιοχές (Greenspan et al. 2004) ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη, τα συμπτώματα, η ένταση και η βαρύτητα του CPSP στο «θαλαμικό» έναντι του «εξωθαλαμικού» αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν διαφοροποιήθηκε (Misra et al. 2008). Η ένταση του αυθόρμητου πόνου ποικίλει και μπορεί να αυξηθεί από εσωτερικά ή εξωτερικά ερεθίσματα, όπως το στρες ή το κρύο, και ανακουφίζεται, για παράδειγμα, από ανάπαυση ή απόσπαση της προσοχής. Ο πόνος είναι συνήθως ένα μεγάλο βάρος για τον ασθενή, ακόμη και όταν η ένταση είναι χαμηλή.

Η ανώμαλη επεξεργασία των αισθήσεων είναι εμφανής στους ασθενείς με CPSP, συμπεριλαμβανομένων των ανώμαλων οδυνηρών αντιδράσεων αλλοδυνία (επίπονη αίσθηση ως αντίδραση σε μη επιβλαβή ερεθίσματα) και υπερπάθεια, μη φυσιολογικές αισθήσεις (παραισθησία και δυσαισθησία), αλλαγές στην ανίχνευση των ορίων του πόνου (υποαισθησία και υπεραισθησία), αλλαγές σε εντάσεις υπεραισθησία και υπεραλγησία (υπερβολική αντίδραση σε επιβλαβή ερεθίσματα) ή

παρατεταμένη απόκριση (Boivie 2006). Συγκεκριμένα, η αλλοδυνία και η δυσαισθησία (μια ανώμαλη δυσάρεστη αίσθηση) περιγράφονται συχνά στο CPSP, και αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά (Landerholm & Hansson 2011, Bowsher 2005, Chen et al. 2002). Αλλοδυνία ή δυσαισθησία προκαλείται σε ποσοστό μεγαλύτερο από τα 3/4 των ασθενών με CPSP, και δεν παρατηρείται σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς πόνο ή παρόμοια σωματοαισθητικά ελλείμματα. Σε ποσοστό ασθενών CPSP 75% με πλευρικό σύνδρομο Wallenberg εμφανίζεται αλλοδυνία, προκαλούμενη από ψύχος και στην ίδια μελέτη στο 71% των 122 ασθενών με CPSP και «θαλαμική βλάβη» παρατηρείται αλλοδυνία απτική, ψυχρή, ή που επιδεινώνεται με την κίνηση (Bowsher 2005). Η πλειοψηφία των ατόμων με CPSP εκτίθενται σε μη φυσιολογική αίσθηση θερμοκρασίας (HyunSoo & WhaSook 2015, Meschia & Bruno 1998).

Η κατανομή του πόνου μπορεί να κυμαίνεται από μια μικρή περιοχή (το χέρι) σε μεγάλες περιοχές (μια πλευρά του σώματος). Οι μεγάλες περιοχές είναι οι πιο συχνά επηρεασμένες, με ή χωρίς εμπλοκή του κορμού και του προσώπου. Σε ασθενείς με πλευρικό μυελικό έμφρακτο, ο πόνος μπορεί να επιδρά σε μια πλευρά του προσώπου και στην αντίθετη πλευρά του σώματος ή των άκρων (Klit et al. 2009), ταυτόχρονα με περιφερικό πόνο (Fitzek et al. 2001). Πόνος των αιμοφόρων αγγείων είναι κοινός σε ασθενείς με «θαλαμικές» αλλοιώσεις (Klit et al. 2009). Τα μη αισθητηριακά στοιχεία επίσης εξαρτώνται από τον εντοπισμό και τη σοβαρότητα της εγκεφαλικής βλάβης, με ή χωρίς καθολικά ευρήματα του CPSP. Ο πόνος μπορεί να εντοπιστεί σε ολόκληρη την περιοχή των αισθητικών ανωμαλιών ή σε ένα κλάσμα της περιοχής αυτής, και αντιστοιχεί στον εντοπισμό της αγγειακής βλάβης (Klit et al. 2009). Στην πλειονότητα, αν όχι σε όλες, νευροπαθητική απώλεια του πόνου που εμφανίζεται με άλλους τρόπους, όπως η επαφή και η δόνηση είναι λιγότερο συχνή (Greenspan et al. 2004). Σε μια προοπτική μελέτη ασθενείς με CPSP, εξετάστηκαν με χρήση συνδυασμού θερμικής ενέργειας και δυναμικού μηχανικού ερεθίσματος, και βρέθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό να έχουν δυσαισθησία ή αλλοδυνία με την επαφή στο ψυχρό ερέθισμα (Klit et al. 2009).

Η αντανακλαστική μεταβολή του επίμονου καυστικού πόνου με επιτακτική αύξηση στην ένταση ονομάζεται CRPS (Complex Regional Pain Syndrome).

Υπάρχουν τρία συστατικά στον πόνο του CRPS εμφανίζεται αυθόρμητα και εγκαθίσταται μόνιμα, μπορεί να μεταβληθεί και να πάρει φλεγμονώδη μορφή με ποικίλη διάρκεια και όπως παρατηρείται στο 65% των ασθενών, εμφανίζεται υπεραισθησία, υπεραλγησία, και αλλοδυνία (Kumar & Soni 2009, Tasker 2001) Πίνακας 1. Το CRPS διαχωρίζεται σε δύο τύπους, στον πρώτο δεν υπάρχει σημαντική νευρική βλάβη ενώ στο δεύτερο τύπο υπάρχει καταστροφή νεύρου. Συνήθως το CRPS παρουσιάζεται ως οδυνηρό, ερυθρηματώδες, οίδημα ενός άκρου. Οι ασθενείς αναφέρουν ανωμαλίες στην αίσθηση θερμοκρασίας και εφίδρωση ενώ ακόμη και η επαφή με τα ρούχα προκαλεί πόνο και οι κινήσεις περιορίζονται λόγω διόγκωσης (Lewis & Kriukelyte 2016).

2.4 Χρόνος εμφάνισης του CPSP

Το CPSP μπορεί να αναπτυχθεί αμέσως ή έως και 10 χρόνια μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το CPSP παρουσιάζει συμπτώματα στο 1/4 των ασθενών (Canavero & Bonicalzi 2007), αλλά συνήθως ξεκινά 1 με 3 μήνες μετά το ΑΕΕ, με τη συμπτωματολογία να αναπτύσσεται στους περισσότερους ασθενείς στους 3 έως 6 μήνες (Kumar et al. 2009). Μετά από ένα θαλαμιαίο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο CPSP αναπτύσσεται αμέσως στο 18%, εντός της πρώτης εβδομάδας, μια εβδομάδα έως ένα μήνα στο 20%, σε 1-3 μήνες 15%, σε 3-6 μήνες 12%, σε 6-12 μήνες 6%, περισσότερο από ένα χρόνο μετά από έμφρακτο στο θάλαμο 11%. CPSP εμφανίστηκε μέχρι ένα μήνα μετά από θαλαμιαία αιμορραγία. Σε μια άλλη έρευνα έλαβε χώρα αμέσως σε ποσοστό 40% σε οπίσθια και 34% σε ραχιαίες αιμορραγίες, κατά μέσο όρο έως 14 ημέρες (Kumar & Soni 2009). Ο CPSP μετά από πλευρικά μυελικά εμφράκτα (LMI) αναπτύχθηκε αμέσως σε 14,3%, μετά από ένα μήνα σε 28,6%, μεταξύ 1 και 3 μηνών σε 43%, μετά 6 μήνες σε 7% (Kim & Choi-Kwon 1999). Ο μέσος χρόνος μεταξύ LMI και CPSP ήταν 4 εβδομάδες (εύρος 1-24 εβδομάδες) (Kumar & Soni 2009). Ενώ ο CPSP προέρχομενος από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 0-24 μήνες, πιο εμφανές στα πόδια (Kim 2003). Το CPSP αναπτύσσεται 1-7 μήνες μετά από μια φλοιώδη υποκίνηση (Kumar & Soni 2009).

2.5 Συχνότητα του CPSP

Χρόνιος πόνος μετά από ΑΕΕ εμφανίζεται σε 11-55% των ασθενών (Kurtniratsaikul et al. 2009, Widar & Ahlstrom 2002) ωστόσο δε σχετίζεται αποκλειστικά με το επεισόδιο αλλά με προϋπάρχουσες χρόνιες διαταραχές πόνου που αναπτύσσουν συχνά οι ίδιοι ασθενείς (Jonsson et al. 2006). Οι πιο κοινές μορφές χρόνιου πόνου μετά το ΑΕΕ είναι πόνος στον ώμο, CPSP, οδυνηρή σπαστικότητα και κεφαλαλγία τάσεως. Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΑΕΕ, βασισμένες σε παρατηρήσεις σε γενικές κλινικές, σε μονάδες αντιμετώπισης ΑΕΕ και μελέτες στο γενικό πληθυσμό, αξιολόγησαν τον CP (Jensen et al. 2007, Appelros 2006). Η μεγάλη ποικιλία των ποσοστών οφείλεται στην ετερογένεια των βλαβών στους πληθυσμούς των ασθενών που ερευνούνται, στη διαφορά στο σχεδιασμό της μελέτης, καθώς και στους διαφορετικούς χρόνους από την έναρξη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια της μελέτης (Kumar & Soni 2009). Με ποσοστό επικράτησης CPSP 11%, μέση ηλικία εγκεφαλικού επεισοδίου 75 ετών στο βρετανικό πληθυσμό το 2001, περίπου 3,5 εκατομμυρίων ατόμων ηλικίας άνω των 75 ετών, υπολογίζονται 18.000 άτομα με CPSP (χωρίς να υπολογίζονται πολλοί νεότεροι) (Bowsher 2001). Η επικράτηση του CPSP δεν διαφέρει για αιμορραγικό και μη αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Chen et al. 2002), επιπλέον θεωρείται γενικά ότι ο επιπολασμός του CPSP δεν σχετίζεται με το φύλο, την ηλικία (Klit et al. 2009). Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι ο CPSP είναι πιο διαδεδομένος στους νεότερους ασθενείς (Hansen et al. 2012) ή στις γυναίκες, ενώ άλλοι κατέδειξαν κυριαρχία σε ηλικιωμένους ασθενείς (Bowsher 2001). Σε άλλη έρευνα 107 ατόμων οι 13, ποσοστό 12% εντοπίζονται με CPSP με θέση της βλάβης το θάλαμο, τη μέση εγκεφαλική αρτηρία και τα βασικά γάγγλια (Kong et al. 2004).

Έχει παρατηρηθεί ότι ο επιπολασμός της CPSP σε ασθενείς με πλευρικό μυελικό σύνδρομο Wallenberg είναι υψηλός 18% (Klit et al. 2009). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη το 2006, κατά την παρακολούθηση τέσσερις μήνες μετά το ΑΕΕ, 297 ασθενών, οι 96 (50 άνδρες και 46 γυναίκες) ποσοστό 32% είχαν μέτριο έως σοβαρό πόνο, 23 ανέφεραν ήπιο πόνο και 178 ήταν χωρίς πόνο (Jonsson et al. 2006). Συμφωνα με στοιχεία του 2015 το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κύρια νόσος που μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνια αναπηρία (Mozaffarian et al. 2014),

πλήττει σχεδόν 800.000 ανθρώπους ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες. Από αυτούς το ένα τρίτο των ατόμων θα εμφανιστεί CPSP τουλάχιστο ένα μήνα μετά την έναρξη του επεισοδίου (Widar et al. 2002).

2.6 Διάκριση από άλλους τύπους πόνου

Οι διεθνείς ενώσεις για την αναγνώριση του νευροπαθητικού πόνου απαιτούν να δίδεται το ιστορικό της βλάβης του νευρικού συστήματος. Η κατανομή του πόνου, θα πρέπει να συνδέεται με τη θέση της βλάβης. Πρέπει να υπάρχουν αισθητηριακές αλλαγές στην περιοχή του πόνου συμβατές με τη νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), αλλαγή στην αίσθηση μηχανικών ή θερμικών ερεθισμάτων αλλοδυνία ή υπεραλγησία. Το CPSP περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Dejerine και Roussy το 1906 και θεωρήθηκε ως σύνδρομο ασυνήθιστου πόνου μετά από θαλαμιαίο αγγειακόεγκεφαλικό επεισόδιο (Seifert et al. 2013). Ωστόσο, είναι γενικά αποδεκτό ότι τα εγκεφαλικά επεισόδια που συμβαίνουν οπουδήποτε στα αισθητήρια μονοπάτια μπορούν να παράγουν CPSP (Kim 2009). Ως εκ τούτου, ο όρος "θαλαμικός πόνος" θεωρήθηκε λανθασμένος και αντικαταστάθηκε από το CPSP. Η βλάβη πρέπει, αν είναι δυνατόν, να επιβεβαιωθεί με τη χρήση απεικόνισης υπολογιστικής τομογραφίας, μαγνητικού συντονισμού (MRI), νευροφυσιολογικές ή βιοχημικές εξετάσεις). Επιγραμματικά τα γενικά διαγνωστικά κριτήρια για το Χρόνιο CPSP περιλαμβάνουν :

- i. Διαγνωστική δοκιμή που επιβεβαιώνει ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ένα ιστορικό που να το υποδηλώνει.
- ii. Συνεχής ή επαναλαμβανόμενος πόνος μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, με έναρξη πόνου ταυτόχρονα με το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έως ένα χρόνο μετά την έναρξή του.
- iii. Η διάρκεια πόνου να είναι τουλάχιστον τρεις μήνες.
- iv. Ο πόνος να περιγράφεται στην περιοχή του σώματος που επηρεάζεται από το εγκεφαλικό επεισόδιο.

- v. Ο πόνος να σχετίζεται με αισθητηριακές μεταβολές στην ίδια νευροανατομική ευλογοφανή κατανομή. Παρουσία ενός θετικού αισθητήριου σήματος (δυναμική μηχανική ή ψυχρή αλλοδυνία) ή ενός αρνητικού (αυξημένα κατώτατα όρια ψύχους ή θερμότητας ή μειωμένη αίσθηση αφής).
- vi. Όταν δεν υπάρχει άλλη διάγνωση που να εξηγεί καλύτερα τον πόνο (Klit et al. 2009).

Ενώ υπάρχουν γενικά διαγνωστικά κριτήρια στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου, επειδή οι αισθητηριακές ανωμαλίες είναι κοινές σε μεγάλες περιοχές του σώματος ανεξάρτητα από την παρουσία πόνου, μια αισθητηριακή εξέταση δεν μπορεί να καθορίσει ότι είναι νευροπαθητικός (Haanraa et al. 2011), λόγω έλλειψης ομοιόμορφων χαρακτηριστικών. Επιπλέον η κλινική αξιολόγηση πρέπει να αποκλείσει άλλα αίτια καθώς πολλοί ασθενείς έχουν συγχρόνως περισσότερες από μία αλληλοκαλυπτόμενες παθήσεις χρόνιου πόνου. Διαφορικές διαγνώσεις για κεντρικό πόνο περιλαμβάνουν μυοσκελετικό πόνο λόγω σπαστικότητας, μυοσκελετικό πόνο του ώμου, έκτοπες οστεοποιήσεις, σύνδρομο κατάχρησης φαρμάκων, σπλαχνικό και περιφερικό νευροπαθητικό πόνο όπως σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα ή βλάβη νωτιαίου νεύρου (Oliveira et al. 2012) .

Πίνακας 1. Συνήθη αισθητηριακά χαρακτηριστικά νευροπαθητικού πόνου Προσαρμογή από WHO (2012).

Αισθητηριακή δυσλειτουργία	Ορισμός
Αλλοδυνία	Πόνος λόγω ερεθίσματος το οποίο κανονικά δεν προκαλεί πόνο. Για παράδειγμα, ένα ελαφρύ άγγιγμα μπορεί να προκαλέσει σοβαρό πόνο

Υπεραλγησία	Επαυξημένη απάντηση σε ένα φυσιολογικά επώδυνο ερέθισμα (απτικό ή θερμικό, σπάνια και στα δύο). Η υπεραλγησία στο κρύο είναι συχνότερη από εκείνη στην θερμότητα
Υποαλγησία	Υποαλγησία μειωμένη απάντηση στον πόνο σε ένα φυσιολογικά επώδυνο ερέθισμα (απτικό ή θερμικό, συχνά και στα δύο).
Παραίσθησία	Παθολογική αισθητηριακή απάντηση σε ένα ερέθισμα που κανονικά δεν είναι δυσάρεστο, όπως γαργάλημα, το τσίμπημα, ή το μούδιασμα. Μπορεί να είναι αυτόματη ή προκλητή
Δυσαισθησία	Δυσάρεστη αίσθηση. Μπορεί να είναι αυτόματη ή προκλητή
Υπερευαισθησία	Επαυξημένη ευαισθησία σε ερεθίσματα (απτικά ή θερμικά, σπάνια και στα δύο).

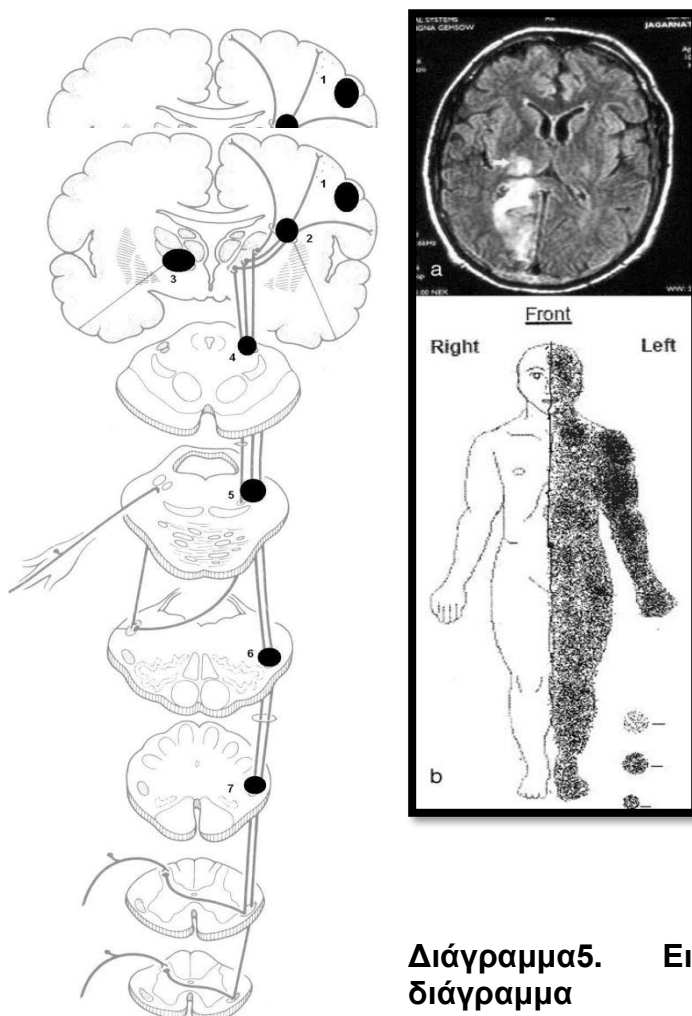
2.7 Κλινική και απεικονιστική διαγνωστική διερεύνηση

ΑΕΕ οπουδήποτε στο θαλαμονωτιαίο μονοπάτι και η φλοιώδης προβολή του μπορεί να οδηγήσει σε CPSP (Διάγραμμα4.), αν και στο παρελθόν, ο θαλαμικός πόνος ήταν συνώνυμος με βλάβη μόνο στο θάλαμο. Οι περισσότεροι ασθενείς με CPSP έχουν πολλαπλές αλλοιώσεις στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging) (Διάγραμμα5). και οι οποίες δεν σχετίζονται με τον πόνο. Οι βλάβες στον οπίσθιο-πλαγιο πυρήνα του θαλάμου (Ventroposterolateral) είναι πιθανότερο να παράγουν πυρηνικές αλλοιώσεις και πόνο σε μια πλευρά του σώματος. Ο πιο έντονος πόνος σε κάποιο άκρο (άνω ή κάτω) σε βλάβες υπερσκηνίδες, και στο πρόσωπο σε βλάβες υποσκηνίδες (Kumar et al.2009). Ενώ ο CPSP προέρχοντας από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία είναι πιο εμφανής στα πόδια (Kim 2003). Ο καυστικός πόνος είναι συχνότερος, σε σύγκριση με τον μη καυστικό, σε νεότερους ασθενείς. Ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος μετά από ΑΕΕ, συνήθως συμβαίνει όταν η βλάβη αφορά στις αισθητικές οδούς, έχει όμως αναφερθεί και σε ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες, σύνδρομο Wallenberg και

έμφρακτα του φλοιού. Φλοιϊκά ΑΕΕ που περιλαμβάνουν τη νήσο του Reil και την καλύπτρα της νήσου συνδυάζονται με διαταραχές αισθητικότητας και κεντρικό πόνο, ενώ η προσβολή της οπίσθιας κεντρικής έλικας σχετίστηκε με φλοιϊκού τύπου αισθητική απώλεια αλλά χωρίς κεντρικό πόνο (Kumar et al. 2009). Από μελέτες με κάμερα εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography) βρέθηκε χαμηλή διάχυση και χαμηλήμεταβολική δραστηριότητα. Σε ασθενείς με αλλοδυνία οι μελέτες με PET ανέδειξαν χαμηλή διάχυση στον αντίπλευρο θάλαμο. Η μεταβολική δραστηριότητα του θαλάμου έδειξε να βελτιώνεται με διαδικασίες που ανακούφισαν τον πόνο (Kumar et al. 2009).

Διάγραμμα4.Θέσεις ΑΕΕ που παράγουν κεντρικό πόνο

Προσαρμογή από Kumar et al. (2009).



Διάγραμμα5. Εικόνα MRIκαι σχηματικό διάγραμμα

Προσαρμογή από Kumaretal. (2009).

a,MRI, που εμφανίζει έμφρακτοθαλαμο-ινιακής περιοχής.b,Σχηματικό διάγραμμα του ίδιου ασθενούς που παρουσιάζειπεριοχές κεντρικού πόνου με διαφορετική σοβαρότητα πουαπεικονίζεται από την πυκνότητα του μαύρου χρώματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ3.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1 Γενικά

Το γεγονός ότι καμία κατηγορία φαρμάκων δεν έχει καθολική αποτελεσματικότητα στην πλειοψηφία των ασθενών είναι ένα επιπλέον στοιχείο υπέρ της πολυπλοκότητας των παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών σε ορισμένες περιπτώσεις υποδηλώνει την ανάμειξη πολλαπλών χημικών μηχανισμών. Η αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών και αντιαρρυθμικών ενοχοποιεί τους διαύλους ασβεστίου και νατρίου. Η μερική αποτελεσματικότητα των οπιοειδών εμπλέκει τους υποδοχείς τους. Όλα αυτά είναι στοιχεία υπέρ της πολυπλοκότητας της αιτιολογίας και διατήρησης του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου μετά από ΑΕΕ. Οι ασθενείς με CPSP δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στις συμβατικές αναλγητικές θεραπείες (Nandi et al.2002, Pickering et al. 2009). Γενικά, τα αντικαταθλιπτικά, τα αντισπασμωδικά, και τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται, συχνά σε συνδυασμό (Seifert et al. 2013). Τα φάρμακα πρώτης γραμμής που συνιστώνται από την Ομάδα Ειδικών που ενδιαφέρονται για το Νευροπαθητικό Πόνο (NeuPSIG) του IASP και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Νευρολογικής Κοινότητας (EFNS) περιλαμβάνουν: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA), εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψηςσεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRI) και γκαμπαπεντινοειδή. Το 2010, ο EFNS ενημέρωσε τα υπάρχοντα

στοιχεία σχετικά με τις φαρμακολογικές θεραπείες του νευροπαθητικού πόνου (Attal et al.2010).

3.2 Αντικαταθλιπτικά

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα δεν είναι οξέα αναλγητικά αλλά αποτελούν μια χρόνια θεραπεία για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου. Αυτό είναι γεγονός που υποδηλώνει την ανάμειξη δευτερογενών καθώς και μακροπρόθεσμων μοριακών και νευρωνικών μηχανισμών που σχετίζονται με τη νευρωνική πλαστικότητα (Kremer et al. 2016). Η νοραδρεναλίνη είναι σημαντικός παράγοντας για τη δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ένα πλαίσιο νευροπαθητικού πόνου. Μια υπόθεση συνεπάγεται πρόσληψη νοραδρεναλίνης περιφερειακά από συμπαθητικές ίνες στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας και ρόλο των α^2 και β^2 αδρενοϋποδοχέων. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα διακρίνονται: Στα Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τους Αναστολείς MAO (του ενζύμου της Μονοαμινοξειδάσης), τους ειδικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), τους αναστολείς επαναπρόσληψης αδρεναλίνης/σεροτονίνης και τα δεύτερης και τρίτης γενιάς ή ετεροκυκλικά .

Ιδιαίτερα τα TCA έχουν ειδική αναλγητική δράση ανεξάρτητα από τη δική τους αντικαταθλιπτική δραστηριότητα και αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Από αυτά η αμιτριπυλίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής και τα αποτελέσματά της στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του CPSP έχει συχνά αναφερθεί (Flaster et al. 2013, Creutzfeldt et al. 2012). Η αποτελεσματικότητα των TCA στον κεντρικό πόνο υποστηρίζεται σε μια μικρή τυχαίοποιημένη δοκιμή 15 ασθενών με πόνο μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Η αμιτριπυλίνη 75 mg ήταν ανώτερη από την καρβαμαζεπίνη και το εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα ως προς τη βέλτιστη δοσολογία των TCA για ανακούφιση από τον πόνο. Έχουν αναφερθεί αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά επίπεδα TCA στο πλάσμα και ανακούφιση από τον πόνο. Υψηλότερα επίπεδα της αμιτριπυλίνης με συγκεντρώσεις στο

πλάσμα μεγαλύτερες από 300 nmol / L, συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ανακούφιση στο CPSP (Klit et al. 2009). Η θεραπεία αρχίζει συνήθως με χαμηλή δόση, 10-20 mg την ημέρα, που τιτλοποιείται εβδομαδιαίως προς μία δόση που είτε προκαλεί ανακούφιση είτε έχει ανυπόφορες παρενέργειες.

Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες της αμιτριπυλίνης περιλαμβάνουν υπνηλία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, και ορθοστατική υπόταση. Η έναρξη της αποτελεσματικότητας είναι εμφανής 4-7 ημέρες μετά την επίτευξη της βέλτιστης δόσης. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν μπορούν να φθάσουν στη βέλτιστη δόση του TCA για την ανακούφιση από τον πόνο λόγω των αντιχολινεργικών παρενεργειών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις παρενέργειες των TCA, ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 65 ετών (Kumar & Soni 2009). Άλλα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (νορτριπυλίνη, ιμιπραμίνη ή δεσιπραμίνη) και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη και δεσεβενλαφαξίνη έχουν επίσης αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματικά στη μείωση του CPSP, αλλά η αποτελεσματικότητά τους αναμένεται να καθοριστούν (Flaster et al. 2013, Boivie 2006). Οι SSRI (αποτελεσματικά αντικαταθλιπτικά με λίγες παρενέργειες) στο μεγαλύτερο μέρος είναι αναποτελεσματικοί στην ανακούφιση του CPSP (Sindrup et al. 2005).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-αδρεναλίνης όπως η ντουλοξετίνη (60 - 120 mg την ημέρα) ή βενλαφαξίνη (150-225 mg την ημέρα) έχουν μελετηθεί σε πολλές κλινικές δοκιμές και έχει αποδειχθεί ότι ανακουφίζουν νευροπαθητικό πόνο. Οι κλινικές επιδράσεις της βενλαφαξίνης και της ντουλοξετίνης μελετήθηκαν κυρίως σε επώδυνη πολυνευροπάθεια (Attal et al. 2010). Επιπλέον, η ντουλοξετίνη ειδικά επισημαίνεται για τη θεραπεία της επώδυνης διαβητικής πολυνευροπάθειας από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA). Το EFNS επίσης συνιστά ντουλοξετίνη και βενλαφαξίνη ως φάρμακα πρώτης γραμμής για την επώδυνη διαβητική πολυνευροπάθεια. Οι κατευθυντήριες γραμμές του NeuPSIG συνιστούν τη ντουλοξετίνη ως πρώτης γραμμής θεραπεία των συνθηκών του νευροπαθητικού πόνου, παρόμοια με γκαμπαπεντίνη και TCAs (Finnerup et al.

2015). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για τα SNRIs περιλαμβάνουν ναυτία, ξηροστομία, κεφαλαλγία, μειωμένη λίμπιντο, ζάλη, υπνηλία ή αϋπνία, μειωμένη όρεξη, υπέρταση. Η συγχορήγηση της βενλαφαξίνης με αναστολείς της MAO αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανεξέλεγκτη υπέρταση, ενώ η ντουλοξετίνη αντενδείκνυται σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αναστολείς του CYP1A2 (ενζύμου που συμμετέχει στο μεταβολισμό της αμιτριπιλίνης, ντουλοξετίνης, ιμιπραμίνης και φλουβοξαμίνης). Αν και τα SNRIs είναι ασφαλέστερα από τα TCA, φαίνεται να υπάρχει ένα ποσοστό 15-20% που διακόπτει τη θεραπεία (Gahimer et al. 2007).

3.3 Αντιεπιληπτικά Φάρμακα

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED) έχουν ευρύ φάσμα δράσης και αποκτούν αναλγητικό χαρακτήρα, μειώνοντας τη νευρωνική υπερδραστηριότητα, μέσω των διαύλων νατρίου – ασβεστίου (καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη) και την επίδρασή τους στα διεγερτικά αμινοξέα ή την αποδέσμευσή τους από διεγερτικούς χημικούς διαβιβαστές των αλγοδεκτικών νευρώνων όπως το γλουταμινικό οξύ και το γ-αμινο-βουτυρικό οξύ (GABA). Η επίδραση της γκαμπαπεντίνης και της πρεγκαμπαλίνης στον περιφερικό και κεντρικό πόνο που είναι νευροπαθητικός αναμένεται να αναδειχθεί. Σε μια μελέτη για την πρεγκαμπαλίνη, υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση στη μείωση των επιπέδων CPSP. Αντίθετα το 70% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, αϋπνία, οίδημα και αύξηση βάρους (Kim et al. 2011). Η τιτλοποίηση της καρβαμαζεπίνης πρέπει να είναι βαθμιαία, ξεκινώντας με 100mg την ημέρα και να αυξάνεται έως την επίτευξη της αναλγησίας ή έως ότου δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μέση αναλγητική δόση είναι 800 mg (από 600–1600) την ημέρα (Kumar & Soni 2009). Μια τυχαιοποιημένη μελέτη για την επίδραση της λαμοτριγίνης (200 mg την ημέρα) σε ασθενείς με CPSP ήταν ενθαρρυντική με μείωση πόνου κατά 30% και το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό (Vestergaard et al. 2001). Η έλλειψη συγκριτικών μελετών δυσκολεύει την ταξινόμηση των AED με βάση την αποτελεσματικότητα, την ασφαλή χορήγηση και τις αλληλεπιδράσεις.

Τα νέα AED έχουν καλύτερη φαρμακοκινητική με περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό, λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ανεπιθύμητες ενέργειες όπως νοητική εξασθένηση, ηπατοτοξικότητα και ηλεκτρολυτικές διαταραχές (Kim et al. 2011, Siniscalchi et al. 2012). Η επιλογή θεραπείας ηλικιωμένων ασθενών με AED δεν είναι απλή, λόγω των μεταβολών που επέρχονται με τη γήρανση (μείωση των γαστρικών υγρών, ελάττωση της ροής και του όγκου του αίματος και χαμηλή γαστρεντερική κινητικότητα). Υπολογίζεται ότι μέχρι την ηλικία των 70 ετών ένα κύριο ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό των φαρμάκων (κυτόχρωμα P450) έχει μείωση της λειτουργικής του ικανότητας κατά 30% , με ταυτόχρονη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Με τον ίδιο τρόπο μειώνεται η ικανότητα απέκκρισης των φαρμάκων από τους νεφρούς με την πάροδο της ηλικίας.

3.4 Οπιοειδή

Θεραπεία με από του στόματος οπιοειδή σε έναν μεικτό πληθυσμό ατόμων με νευροπαθητικό πόνο παρουσίασε μείωση του πόνου κατά 23% ,με σημαντικό όμως ποσοστό πληθυσμού που δενολοκλήρωσε τη μελέτη λόγω παρενεργειών (Kit et al. 2009, Rowbotham et al. 2003). Έχει αναδειχθεί η ανάγκη να υπάρχουν κλινικές δεξιότητες για την αποτελεσματική χρήση τους, τη συνταγογράφηση και τη διαχείριση του κινδύνου κατάχρησης (Hojsted & Sjogren 2007, Dworkin 2007). Η συχνότητα εμφάνισης κατάχρησης ή εθισμού σε οπιοειδή κυμαίνεται από 5% έως και 50%, ποσοστά που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (Hojsted & Sjogren 2007). Μελλοντικές έρευνες πρέπει να αξιολογήσουν την κλινική σημασία της υπεραλγησίας που οφείλεται στα οπιοειδή και να διακρίνουν τα φαινόμενα αντοχής (Angst & Clark 2006). Οι συνηθέστερες παρενέργειες που σχετίζονται με τα οπιοειδή είναι η ναυτία και η καταστολή που συνήθως μειώνονται μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας και η δυσκοιλιότητα που απαιτεί συνεχή διαχείριση, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών, τα οπιοειδή μπορούν να

προκαλέσουν επίσης ή να επιδεινώσουν γνωστικές διαταραχές και διαταραχές προσανατολισμού, αυξάνοντας τον κίνδυνο πτώσης (Dworkin et al. 2003).

3.5 Ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών, μέσω της απελευθέρωσης γλουταμινικού οξέος από τις διεγερτικές συνάψεις, διευκολύνει τη μετάδοση των επώδυνων ερεθισμάτων, αυξάνει τη νευροπλαστικότητα και συνδέεται με την ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης, υπεραλγησίας και αλλοδυνίας. Γνωστοί ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA είναι η κεταμίνη, η δεξτρομεθορφάνη, η αμανταδίνη και η μεμαντίνη. Μια μελέτη περίπτωσης με θεραπεία CP και χορήγηση κεταμίνης από το στόμα, παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα με δόση 50mg τρεις φορές την ημέρα. Μετά από διάστημα 3 εβδομάδων, υπήρξε βελτίωση στον πόνο, καλύτερη ποιότητα ύπνου, αυξημένο επίπεδο δραστηριότητας, μείωση της αλλοδυνίας, και υπεραλγησίας (Vick & Lamer 2001). Όμως προσπάθεια για να αυξηθεί η δοσολογία είχε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως δυσφορία, σύγχυση και κατάθλιπτική συμπεριφορά. Παρεντερική, ενδορραχιαία ή επισκληρίδιος χορήγηση στο σπίτι δεν ενδείκνυται μακροπρόθεσμα, ενώ η ασφάλεια της επισκληρίδιας και ραχιαίας έγχυσης δεν έχει αποσαφηνισθεί (νευροτοξικότητα). Ένας ασφαλής τρόπος χορήγησης είναι διαδερμικά, με θετικά φορτισμένα μόρια κεταμίνης που διαπερνούν το φραγμό της κερατίνης στιβάδας του δέρματος και διαχέονται στην τοπική κυκλοφορία, χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες (πιθανή εμφάνιση ερυθήματος) (Vranken et al. 2005).

3.6 Τοπικά αναισθητικά

Η ικανότητα ορισμένων τοπικών αναισθητικών, σε μικρές συγκεντρώσεις, να προκαλούν διαφορετικού τύπου αποκλεισμό της αισθητικής και κινητικής

δραστηριότητας αποτελεί σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό τους. Αυτό σχετίζεται άμεσα με το είδος, την πυκνότητα και τη δόση του τοπικού αναισθητικού και ίσως οφείλεται στη διαφορετική ευαισθησία των ποικίλων νευρικών ινών (Αργυρά & συν. 2006). Τα περισσότερα τοπικά αναισθητικά είναι ασθενείς βάσεις, που με την έγχυσή τους κοντά σε κάποιο νεύρο, τα ρυθμιστικά συστήματα των ιστών αυξάνουν το pH με αποτέλεσμα αύξηση της μη ιονισμένης μορφής και δίοδο της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου χωρίς ηλεκτρικά φορτία για να εισέλθει στον ενδοκυττάριο χώρο. Όταν βρεθεί μέσα στο κύτταρο μέρος της μη ιονισμένης μορφής, λόγω χαμηλότερου ενδοκυττάρου pH, ιονίζεται ξανά και σχηματίζει πάλι ένα μίγμα ιονισμένης και μη ιονισμένης μορφής, οι οποίες βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία. Η ιονισμένη μορφή είναι εκείνη που διαχέεται στο εσωτερικό τμήμα των διαύλων νατρίου, όπου συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς, τους οποίους αποκλείει (Αργύρα & συν. 2006). Η λιδοκαΐνη είναι τοπικό αναισθητικό, με αντιαρρυθμικές ιδιότητες, μεταβάλλει τη διαμεμβρανική αγωγιμότητα των κατιόντων, το νάτριο, το κάλιο και το ασβέστιο και χρησιμοποιείται επίσης ενδοφλεβίως για διάφορους σκοπούς, όπως περιφερική αναισθησία, ως αντι-αρρυθμικός παράγοντας, στην ανακούφιση του περιφερικού και κεντρικού νευροπαθητικού πόνου. Σε μια διπλή τυφλή μελέτη το 2000, μείωσε την ένταση του συνεχιζόμενου πόνου σε ποσοστό 62%, αλλά και την ένταση της μηχανικής υπεραλγησίας και αλλοδυνίας, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μέτριες. Δεν παρουσιάστηκε βελτίωση στη θερμική αλλοδυνία και υπεραλγησία (Attal 2000).

3.7 Προποφόλη

Η υψηλή λιποδιαλυτότητα και ο ταχύς χρόνος ανακατανομής της προποφόλης προκαλούν ταχεία έναρξη και βραχεία διάρκεια δράσης. Ο μηχανισμός με τον οποίο η προποφόλη προκαλεί αναισθησία βασίζεται στη δράση της στο σύμπλεγμα των υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), αυξάνει την ανασταλτική δράση του ΚΝΣ και επιδρά στους διαύλους χλωρίου με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Προκαλεί αναπνευστική καταστολή, βραχείας δράσης και χρησιμοποιείται στην εισαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας. Η προποφόλη μειώνει την εγκεφαλική αιματική ροή και την ενδοκράνια πίεση. Αποτελέσματα από πειραματική έρευνα σε ασθενείς με

συνεχιζόμενο πόνο και αλλοδυνία από CPSP αναδεικνύουν ότι η ενδοφλέβια προποφόλη οδήγησε στη μείωση της έντασης του πόνου και της μηχανικής και ψυχρής αλλοδυνίας. Σε μερικές περιπτώσεις, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν παροδικό αίσθημα καύσους κατά τη χορήγηση και ελαφριά ζάλη (Canavero & Bonicalzi 2004).

3.8 Κορτικοστεροειδή

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη εισάγει τη μεθυλπρεδνιζολόνη ως πιθανή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που πάσχουν από CPSP. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής δικαιολογούν ότι ο CPSP και ο CRPS μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να συνυπάρχουν ή να έχουν κοινά σημεία στην παθοφυσιολογία και τη θεραπεία και αυτή η πεποίθηση ενισχύεται και από το ότι ασθενείς που διαγνώστηκαν αρχικά με CPSP ανέπτυξαν αργότερα CRPS. Οι παραπάνω ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη. Επίσης παρατηρήθηκε βελτίωση στην αριθμητική κλίμακα για τον πόνο (Numerical Rating Scale) στην ομάδα αυτών που έλαβαν στεροειδή, έναντι όσων έλαβαν άλλη φαρμακολογική θεραπεία με παράγοντες όπως αμιτριπτυλίνη, γκαμπαπεμπτίνη, πρεγκαμπαλίνη και λαμοτριγίνη σε ποικίλους συνδυασμούς (Pellicane & Milis 2013). Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα κορτικοστεροειδή μπορούν να ρυθμίζουν τα επίπεδα των διεγερτικών νευροπεπτιδίων που συμβάλλουν στην κεντρική ευαισθητοποίηση και την υπερδραστηριότητα των νευρώνων, είναι πιθανό η χρήση τους να προλαμβάνει την εξέλιξη των κεντρικών συμπτωμάτων του CPSP.

3.9 Δ⁹-Τετραδρϋοκανναβινόλη

Η μαριχουάνα έχει χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση του πόνου για περισσότερους από τέσσερις αιώνες, αλλά ο αναλγητικός μηχανισμός της έγινε αντιληπτός μόνο κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, αφού ανακαλύφθηκαν οι υποδοχείς κανναβινοειδών CB₁ και CB₂. Η νομιμότητα της κάνναβης για τη γενική

ή ψυχαγωγική χρήση ποικίλλει ανάλογα με το νομοθετικό πλαίσιο κάθε χώρας. Το κύριο ενεργό συστατικό της μαριχουάνα είναι Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ⁹-THC), η οποία ασκεί πολλές φαρμακολογικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένης αναλγησίας, ακινητοποίηση, αυξημένη αισθητήρια συνειδητοποίηση, ευφορία, υποθερμία, δυσλειτουργία της βραχυπρόθεσμης μνήμης, και η καταστολή των άνοσων αποκρίσεων (Chiou et al. 2013). Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, οι CB₁ υποδοχείς είναι πυκνά κατανεμημένοι στο μετωπιαίο φλοιό του εγκεφάλου, τα βασικά γάγγλια, στην παρεγκεφαλίδα, τον ιππόκαμπο, τον υποθάλαμο, τον πρόσθιο φλοιό, αλλά σπάνια στο εγκεφαλικό στέλεχος (Chiou et al. 2013) εύρημα που δικαιολογεί τη χαμηλή τους τοξικότητα.

Οι CB₂ υποδοχείς διανέμονται περιφερικά κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και σε μικρότερο βαθμό σε μικρογλοιακά κύτταρα του νωτιαίου μυελού, στην παρεγκεφαλίδα και το στέλεχος και μπορούν να ενεργοποιηθούν έντονα σε περιπτώσεις νευροπαθητικού και φλεγμονώδους πόνου. Τα ενδοκανναβινοειδή μιμούνται το μηχανισμό των κανναβινοειδών, συντίθενται, απελευθερώνονται τοπικά και ρυθμίζονται από τον υποδοχέα. Σε μια διπλή τυφλή δοκιμή ελέγχου τριάντα εννέα ασθενών με κεντρικό και περιφερικό νευροπαθητικό πόνο υποβλήθηκαν σε εισπνοή μέτριας δόσης (συγκέντρωση 3,53%), χαμηλής δόσης κάνναβης (συγκέντρωση 1,29%) ή εικονικού φαρμάκου με μείωση του πόνου κατά 30% στην οπτική αναλογική κλίμακα έντασης πόνου, τόσο στη μέτρια όσο και στη χαμηλή δόση, με ελάχιστα ψυχοδραστικά αποτελέσματα (Wilsey et al. 2013). Σε μια αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με χρόνια πόνο σημειώθηκαν βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής, καθώς και μειώσεις στη χρήση οπιοειδών (Whiting et al. 2015). Ωστόσο ως προς την τυποποίηση, η φαρμακευτική κάνναβη δεν έχει υποχρεωτική επισήμανση για συγκέντρωση ή καθαρότητα (Licensing And Regulatory Affairs). Τελικά, η παραγωγή κάνναβης μπορεί να υποβληθεί σε ποιοτικά μέτρα ελέγχου και τυποποίηση μέσω ρυθμίσεων ώστε να είναι αξιόπιστη και η ποσοτική συνταγογράφηση.

3.10 Συνδυασμοί φαρμακευτικής θεραπείας

Σε μια έρευνα 57 ατόμων με περιφερική διαβητική νευροπάθεια και μεθερπητική νευραλγία ο συνδυασμός γκαμπαπεντίνης και μορφίνης πέτυχε καλύτερη αναλγησία με χαμηλότερες δόσεις από ότι κάθε ουσία μόνη της (Gilron et

al., 2005). Καλά αποτελέσματα είχε η μελέτη των Vick & Lamer (2001) με χορήγηση κεταμίνης από το στόμα αρχικά 50mg μία φορά την ημέρα και κατόπιν 50mg τρεις φορές την ημέρα με ταυτόχρονη χορήγηση διαζεπάμη 5mgx 3. Σε μια πρόσφατη μελέτη περίπτωσης γυναίκας με έμφρακτο μέσου και ανιόντος κλάδου αριστερής εγκεφαλικής αρτηρίας εφαρμόστηκε συνδυαστική θεραπεία με αντιεπιληπτικό (γκαμπαπεντίνη 100mg) σε χαμηλή δοσολογία και κορτιζόνη (πρεδνιζόνη) σε μια προσπάθεια να μειωθεί η νευρωνική υπερδραστηριότητα και ο πόνος με θετικά αποτελέσματα. Αυτή η προσπάθεια μπορεί να οδηγήσει στη σκέψη ότι μικρότερες δόσεις φαρμάκων έχουν λιγότερες παρενέργειες και καλύπτουν όλες τις πτυχές ενός πολύπλοκου μηχανισμού που αναπτύσσεται παράλληλα με τον CPSP (Batlle et al. 2016) και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

4.1 Επεμβατική διέγερση του πρωτογενούς κινητικού εγκεφαλικού φλοιού

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επισκληρίδιου αιματώματος και τη διευκόλυνση των ηλεκτροφυσιολογικών τεχνικών, γίνεται τοποθέτηση ενός ή δύο ηλεκτροδίων διαμέσου μετωπιαίας κρανιοτομής (40-50 χιλιοστών), με μαγνητική απεικόνιση, υπό γενική αναισθησία, στην περιοχή της κεντρικής αύλακας (σχισμή του Rolando). Αυτή η περιοχή του εγκεφάλου διαχωρίζει το βρεγματικό από το μετωπιαίο λοβό και τον πρωτογενή κινητικό φλοιό από τον πρωτογενή σωματοαισθητικό φλοιό. Στο σημείο αυτό μέσω των ηλεκτροδίων προκαλούνται δυναμικά ενέργειας χαμηλής τάσης (0,5 έως 5 Volt) συχνότητας μεταξύ 30 έως 80 Hertz, με αφετηρία μια υποδόρια εμφυτευμένη γεννήτρια που αποτελεί τον διεγέρτη. Στόχος είναι να τονωθεί ο κινητικός φλοιός ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι σωματοαισθητικές παραστάσεις του πόνου (Nutti et al. 2005). Η μέθοδος (Motor Cortex Stimulation) πρόσφερε καλή ανακούφιση από τον πόνο σε ποσοστό περίπου 40%, αμελητέα σε 13% ενώ μειώθηκε η πρόσληψη αναλγητικών φαρμάκων μειώθηκε κατά 52%, με πλήρη απομάκρυνση αναλγητικών φαρμάκων στο 36% των ασθενών.

4.2 Μη επεμβατική επαναλαμβανόμενη μαγνητική διέγερση του εγκεφαλικού φλοιού

Η μαγνητική διέγερση του εγκεφαλικού φλοιού είναι αναίμακτη, δεν απαιτεί άμεση επαφή με το τριχωτό της κεφαλής, είναι μη επεμβατική, εύκολη στη χρήση και ανώδυνη μέθοδος. Χρησιμοποιείται ένας διεγέρτης του φλοιού που λειτουργεί με υψηλό ρυθμό επανάληψης μέχρι ένα παλμό κάθε 3 δευτερόλεπτα και ένα νευρικό ερέθισμα που παραδίδεται με έως και διπλάσια ένταση. Γίνεται εφαρμογή μαγνητικού πεδίου που οδηγεί σε διέγερση του ιστού. Το ερέθισμα εφαρμόζεται μέσω επίπεδου πηνίου, εξωτερικής διαμέτρου 100 χιλιοστών, περνάει από ένα σύστημα εκκένωσης πυκνωτών υψηλής τάσης και προκαλεί σύντομο παλμό ρεύματος, συχνότητας 1-10 Hertz. Η μαγνητική διέγερση του φλοιού επηρεάζει την κεντρική δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών, στην επεξεργασία του πόνου. Ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα πρωτόκολλα για την εφαρμογή της μεθόδου και υπάρχει ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών σχετικά με την τάση και τη συχνότητα του ερεθίσματος (Leung et al. 2009).

4.3 Ηλεκτρική εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση και διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος

Μετά από γενική αναισθησία και κρανιοτομία, εμφυτεύεται επισκληριδώς ένα διεγερτικό ηλεκτρόδιο (10 χιλιοστών με τέσσερις πόλους), πρόσθια και παράλληλα με την κεντρική αύλακα, σωματοαισθητήρας που προκαλεί δυναμικά ενέργειας πάνω από την κυρτότητα της προ-κεντρικής έλικας (pre-central gyrus). Σε κάποιους ασθενείς με πόνο στα άνω και κάτω άκρα τοποθετείται υποδόρια ένα δεύτερο ηλεκτρόδιο στο μέσο του προσθιο-κεντρικού εγκεφαλικού φλοιού. Τα καλώδια που ενώνονται με το ηλεκτρόδιο περνούν κάτω από το δέρμα στην πλάγια επιφάνεια του τραχήλου και συνδέονται με την κεραία του συστήματος (ένας παθητικός δέκτης που ενεργοποιείται από εξωτερικό πομπό ραδιοσυχνότητας), σε θέση κάτω από την κλείδα. Αν και η ηλεκτρική διέγερση της κεντρικής έλικας παρουσιάστηκε ως μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για τον έλεγχο του πόνου, ο μηχανισμός δράσης παραμένει ασαφής και εφαρμόζεται περισσότερο εμπειρικά.

Χρησιμοποιώντας τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) μελετήθηκε αν υπάρχουν περιφερειακές αλλαγές στην αιματική εγκεφαλική ροή (regional Cerebral Blood Flow) σε 10 ασθενείς που υποβλήθηκαν στη μέθοδο αυτή για τον έλεγχο του πόνου και διαπιστώθηκε αύξηση στην αιματική ροή του μέσου θαλάμου που πιθανόν να μεταβάλλει τις θαλαμο-φλοιώδεις συνδέσεις (García-Larrea et al. 1999). Διαφαίνεται ότι η διέγερση μπορεί να οδηγήσει σε άμεση αναστολή των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη συναισθηματική απόκριση του πόνου ή προκαλούν μηχανισμούς οι οποίοι ενεργοποιούν το μονοπάτι αναστολής του.

Η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (transcranial Direct Current Stimulation) είναι μια δημοφιλής μέθοδος εγκεφαλικής διέγερσης, που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση της φλεγμονώδους λειτουργίας του φλοιού, παράγοντας διευκόλυνση ή αναστολή. Η tDCS περιλαμβάνει την εκπομπή ηλεκτρικού ρεύματος χαμηλής ισχύος, μέσω δύο ηλεκτροδίων που εφάπτονται στο κρανίο. Σε αυτή την διάταξη, ένα ηλεκτρόδιο είναι γνωστό ως ηλεκτρόδιο στόχος και το άλλο ηλεκτρόδιο αναφοράς. Σε κάποιες περιπτώσεις το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετείται εκτός του κρανίου, για παράδειγμα στον άνω βραχίονα (Thair et al. 2017).

4.4 Θερμική αιθουσαία διέγερση

Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στην μαγνητική απεικόνιση περιοχών του φλοιού του εγκεφάλου που λαμβάνουν αιθουσαίες προσαγωγές. Αποκαλύφθηκε ότι ένα φλοιώδες δίκτυο που περιλαμβάνει τη νήσο, την πρόσθια και μετα-κεντρική έλικα, το βρεγματικό λοβό, το κοιλιακό τμήμα, τον ινιακό λοβό και το κατώτερο τμήμα της κεντρικής αύλακας, εμπλέκεται στην επεξεργασία του αιθουσαίου σήματος (Fasold et al. 2002). Επίσης ο κεντρικός πόνος είναι μια θερμορυθμιστική διαταραχή που προκύπτει από την απώλεια της κεντρικής αναστολής του πόνου. Αυτό συμβαίνει επειδή οι χαμηλές θερμοκρασίες, κάτω από 15 βαθμούς Κελσίου, ενεργοποιούν τους ψυχρούς θερμοηλεκτρικούς υποδοχείς (ίνες Aδ καθώς και C) καθώς και

αλγοϋποδοχείς με αποτέλεσμα να θεωρούνται πόνος και ωθούν τον οργανισμό να λάβει διορθωτικά μέτρα, εξισορροπώντας τη θερμική ανισορροπία. Μιά διπλή τυφλή πειραματική μελέτη αναδुकνεύει ότι σε 9 ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ΑΕΕ και τους τοποθετήθηκε ένα παγάκι στο πτερύγιο του ωτός, παρουσιάστηκε μείωση του πόνου στην αξιολόγηση με αριθμητική κλίμακα (McGeoch et al. 2008). Στο πεδίο αυτό απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

4.5 Θεραπεία καθρέπτη

Η ανακάλυψη της επίδρασης της θεραπείας του καθρέπτη στους νευρώνες του εγκεφάλου και οι αναφορές των αντιληπτικών συσχετίσεων της φλοιώδους αναδιοργάνωσης μετά από ακρωτηριασμό, παρείχε μια λογική για τη λειτουργία της θεραπείας αυτής σε ασθενείς με ημιπάρεση ή χρόνιο νευροπαθητικό πόνο μετά από ΑΕΕ (Vural et al. 2016). Η MT (MirrorTherapy) είναι μη επεμβατική θεραπευτική αγωγή αποκατάστασης που επικεντρώνεται στην εκτέλεση κινήσεων του άρτιου άκρου ενώ βλέποντας την αντανάκλαση του καθρέπτη έχει την εικόνα του ανεπηρέαστου άκρου στη θέση του προσβεβλημένου, δημιουργώντας έτσι μια οπτική ψευδαίσθηση της ικανότητας μετακίνησης του προσβεβλημένου άκρου (Yang et al. 2018). Η MT είναι ελκυστική επειδή παρέχει πρόσβαση σε τμήμα σώματος που δεν είναι προσπελάσιμο με άλλο τρόπο. Εκτός αυτού, η MT είναι σχετικά φθηνό, απλό και βολικό εργαλείο γιατί θα μπορούσε να εκτελεστεί στο σπίτι, το νοσοκομείο και το κέντρο αποκατάστασης. Η MT εφαρμόζεται ευρέως στην αποκατάσταση του ΑΕΕ, σε περιφερικό τραυματισμό του νευρικού συστήματος, διαταραχή του συντονισμού και μείωση του πόνου στους ασθενείς με παράλυση των άκρων και CRPS (Ramachandran & Altschuler 2009). Μια μελέτη περίπτωσης σε ασθενή με CPSP υποδηλώνει ότι η MT μπορεί να επηρεάσει την αντίληψη του πόνου που προκύπτει από βλάβες του ΚΝΣ και θα μπορούσε να θεωρηθεί ως πρόσθετη προσέγγιση για τη θεραπεία των ατόμων που παρουσιάζουν CPSP (Corbetta et al. 2018).

4.6 Γνωστική Συμπεριφορική Θεραπεία

Η κατάθλιψη συχνά περιπλέκει το πρόβλημα του χρόνιου πόνου και μειώνει περαιτέρω την ποιότητα ζωής (Chen et al. 2004). Η βελτίωση της ικανότητας των ατόμων με χρόνια πόνο να τον διαχειριστούν βοηθούν τα άτομα αυτά να αισθάνονται πιο σίγουρα και ικανά να προσαρμοστούν και να συμμετέχουν στη διαδικασία θεραπείας ή αποκατάστασης, βελτιώνοντας έτσι τη δική τους υγειονομική περίθαλψη και αυξάνοντας περαιτέρω την αυτο-αποτελεσματικότητά τους (Nash et al. 2013). Η CBT (Cognitive Behavioral Therapy) χρησιμοποιείται στη θεραπεία των συναισθηματικών διαταραχών και λειτουργεί με βάση την ιδέα ότι οι σκέψεις επηρεάζουν τα συναισθήματα και τις συμπεριφορές επομένως βοηθώντας τους ασθενείς να βελτιώσουν την αυτοεκτίμησή τους μπορεί να συμβάλουμε στη βελτίωση της ικανότητάς τους να διαχειριστούν τον πόνο και την κατάθλιψη (Wells, Federman et al. 2002). Η μελέτη που αφορά 134 ασθενείς με χρόνια πόνο, οι οποίοι συμμετείχαν σε πρόγραμμα εντατικής διεπιστημονικής αποκατάστασης σε κέντρο αποκατάστασης πόνου διάρκειας τριών εβδομάδων, ανέδειξε ότι η CBT είναι ένα κατάλληλο βήμα προς τη βελτίωση της κλινικής πρακτικής, δεν είναι όμως δυνατό να δηλωθεί ξεκάθαρα, λόγω των πολλών περιορισμών της μελέτης, σε ποιο βαθμό η διαφορά στις βαθμολογίες αυτο-αποτελεσματικότητας οφείλεται στη CBT.

4.7 Ύπνωση

Υπολογίζοντας τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας η ύπνωση είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για χρόνια πόνο, με ελάχιστες παρενέργειες για την καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια πόνο (Jensen et al. 2006). Η ύπνωση μπορεί επίσης να προστεθεί σε παρεμβάσεις όπως η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (Dillworth et al. 2012) και να ενισχύσει την αποτελεσματικότητά της. Η ύπνωση μπορεί να επικεντρωθεί στη βελτίωση διαφορετικών στοιχείων του πόνου αισθητήρια, συναισθηματικά, νοητικά, στοχεύοντας στο αντίστοιχο σημείο του εγκεφάλου (Jensen 2008). Όταν επικεντρώνεται στο σωματο-αισθητικό φλοιό μπορεί να έχει στόχο την άμεση μείωση της έντασης του πόνου, όταν στοχεύει στο προμετωπιαίο φλοιό επηρεάζει θετικά τη συναισθηματική απόκριση στον πόνο. Μπορεί επίσης να επιδρά σε πολλούς λειτουργικούς τομείς όπως ποιότητα ύπνου, σωματική δραστηριότητα,

κατάθλιψη (Dillworth et al. 2012). Η υπνωτική επαγωγή έχοντας ως στόχο να μειώσει τον πόνο μπορεί να αυξήσει την ποιότητα ζωής, την επιστροφή στην εργασία και στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (Turk 1999). Οι παρούσες μελέτες έχουν δείξει ότι η ύπνωση λειτουργεί θετικά περισσότερο σε νευροπαθητικό παρά σε μυοσκελετικό πόνο (Dillworth et al. 2012).

4.8 Βελονισμός του κρανίου

Ο βελονισμός της κεφαλής (Scalp acupuncture), μια από τις θεραπείες για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην Παραδοσιακή Κορεατική Ιατρική, περιλαμβάνει την εισαγωγή βελόνων σε μέρη του τριχωτού της κεφαλής που αντιστοιχούν λειτουργικά σε φλοιώδεις περιοχές. Τα αντίστοιχα μέρη στο τριχωτό της κεφαλής είναι περιοχές που χαρακτηρίζονται ως ζώνες διέγερσης του βελονισμού γιατί η ζώνη του κίνησης, την αισθητήρια ζώνη, τη γλωσσική ζώνη, τη ζώνη ισορροπίας και την αναπαραγωγική ζώνη, σύμφωνα με τις αντίστοιχες θέσεις στον εγκεφαλικό φλοιό. Υπάρχουν 14 μεσημβρινοί που συνδέουν τα σημεία βελονισμού με όργανα και κάθε μεσημβρινός αντιστοιχεί σε διάφορα όργανα (WHO 1991). Οι μεσημβρινοί χωρίζονται σε Γιν (Yin) και Γιανγκ (Yang). Η μέθοδος αυτή επικεντρώνεται στην ισορροπία του ανάμεσα στα δύο και διατηρεί τη λειτουργία των ζωτικών οργάνων μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και της ενέργειας (chi) (Tsay 2004). Η χρήση του βελονισμού για ασθένειες που σχετίζονται με τον εγκέφαλο επιβεβαίωσε ότι η μέθοδος αυτή είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία ορισμένων ασθενειών του νευρικού συστήματος που η ζώνη προβολής τους στο τριχωτό της κεφαλής αντιστοιχεί σε συγκεκριμένη λειτουργική περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού. Οι επιδράσεις του βελονισμού στον κεντρικό πόνο μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν αναφερθεί, οι οποίες αφορούν μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις, γεγονός που δυσχεραίνει την πρόσβαση στη συνολική αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Μια μετα-ανάλυση του 2018 σε 2231 ασθενείς με ΑΕΕ που αφορά το βελονισμό αναδύει ότι αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά για θεραπεία των επακόλουθων από τα ΑΕΕ, ανεξάρτητα από το χρόνο εμφάνισης του εγκεφαλικού επεισοδίου (You et al. 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΑΡΧΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

5.1 Συνέπειες πόνου

Δεδομένου ότι ο πόνος επηρεάζει τις ψυχαγωγικές δραστηριότητες, την επαγγελματική κατάσταση και την ποιότητα του ύπνου, μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην ποιότητα ζωής, τη διάθεση και την αποκατάσταση (Onat et al. 2016). Σε μια πρόσφατη πρωτότυπη έρευνα με 75 ατόμων μετά από ΑΕΕ η ποιότητα ζωής (QoL) και η κατάσταση του ύπνου αξιολογήθηκαν συγκριτικά ανάλογα με την παρουσία και το επίπεδο του πόνου σε ασθενείς με και χωρίς CPSP (Alagöz et al. 2018). Στα άτομα με CPSP ήταν υψηλότερα τα ποσοστά πόνου σε αριθμητική κλίμακα. Επίσης διαπιστώθηκε ότι η QoL ήταν χαμηλότερη στην ομάδα με αυξημένη ένταση πόνου, από ό, τι στην ομάδα με μικρότερα ποσοστά πόνου. Ο πόνος εξάλλου αυξάνεται, όσο αυξάνονται τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης.

Είναι γνωστό ότι επώδυνα σύνδρομα όπως το CPSP προκαλούν διαταραχές ύπνου (Kishimoto et al. 2016). Διαταραχές ύπνου και λειτουργικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη και το άγχος, είναι συνθήκες που συνοδεύουν τον CPSP (Irdesel 2005). Αυτές οι διαταραχές που αναπτύσσονται σε άτομα με CPSP επιδεινώνουν περαιτέρω την QoL. Μια έγκαιρη και σωστή διάγνωση θα μπορεί να

ανακουφίσει τα άτομα από τον πόνο και τις δυσχέρειες που συνοδεύουν τον CPSP. Ο CPSP είναι ένα είδος πόνου που χρήζει έγκαιρης και αποτελεσματικής αποκατάστασης.

5.2 Αρχές Αποκατάστασης

Η αποκατάσταση είναι ένα σύνολο παρεμβάσεων που αποσκοπούν στη βελτιστοποίηση της λειτουργίας σε άτομα με συνθήκες υγείας και τη μείωση της αναπηρίας, σε αλληλεπίδραση με το περιβάλλον τους. Υγειονομικές συνθήκες που περιλαμβάνουν ασθένεια (οξεία ή χρόνια), διαταραχές, τραυματισμούς ή τραύμα. Ανάγκη αποκατάστασης μπορεί να έχει οποιοσδήποτε πάσχει από προβλήματα υγείας που αφορούν την κινητικότητα, την όραση ή τη γνώση. Αφορά αποτυχίες, περιορισμούς δραστηριότητας και περιορισμούς συμμετοχής και απευθύνεται σε προσωπικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένης της βοήθειας από την τεχνολογία) που επηρεάζουν τη λειτουργία. Η αποκατάσταση έχει μια πολύ υψηλή στρατηγική για την υγεία που επικεντρώνεται στον άνθρωπο, με θεραπεία που να καλύπτει τις υποκείμενες συνθήκες υγείας, καθώς και τους στόχους και προτιμήσεις του χρήστη (WHO 2018). Αποκατάσταση απαιτείται σε όλες τις βαθμίδες Υγείας (πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια φροντίδα), για την αναγνώριση των αναγκών και για να υπάρχει αποτελεσματική συνέχεια της φροντίδας, ώστε το άτομο να παραπέμπεται τυποποιημένα σε κάθε βαθμίδα και μηχανισμοί συντονισμού που συμβάλλουν στη διασφάλιση των καλύτερων αποτελεσμάτων στην περίθαλψη (WHO 2017).

Η διεπιστημονική αποκατάσταση ενισχύει τη συνεργασία με τον ασθενή, βελτιώνει την ικανοποίηση του ατόμου και των μελών της ομάδας αποκατάστασης, μειώνει τη θνητότητα, το διάστημα παραμονής και τελικά το κόστος (Rubenfeld & Scheffer 2009). Όλα τα μέλη της ομάδας συμμετέχουν στο σχεδιασμό των στόχων, στη λήψη αποφάσεων, την επίλυση των προβλημάτων και τις προτιμήσεις του χρήστη (WHO 2018). Οι υπηρεσίες αποκατάστασης που αναφέρονται στα

συστήματα υγείας περιλαμβάνουν διάφορες ειδικότητες που απαρτίζουν μαζί με τον ασθενή και την οικογένεια τη διεπιστημονική ομάδα. Μέλη της διεπιστημονικής ομάδας είναι οι κλινικοί νοσηλευτές, οι εξειδικευμένοι νοσηλευτές, οι γιατροί φυσικής ιατρικής και αποκατάστασης φυσικοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, λογοθεραπευτές, ψυχολόγοι, μάνατζερ, κοινωνικοί λειτουργοί, διαιτολόγοι και ιερείς (Behm & Gray 2012). Μπορούν επίσης να παρέχονται παρεμβάσεις αποκατάστασης από ακτινολόγους, ορθοτικούς και προσθετικούς τεχνικούς (Krug & Cieza 2017).

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην αποκατάσταση είναι να συνεργάζεται και να φροντίζει καθημερινά τον ασθενή, να εκπαιδεύει το άτομο και την οικογένεια, σχετικά με θέματα ιατρικά και υγείας και να αναπτύσσει δεξιότητες που διασφαλίζουν την υγεία. Ο εξειδικευμένος νοσηλευτής αποκατάστασης διεξάγει ολιστική αξιολόγηση του ατόμου. Επιπλέον ενσωματώνει την εκπαίδευση, την έρευνα και τη διαβούλευση στην κλινική πρακτική (Behm & Gray 2012).

Η καλή λειτουργία και η αποτελεσματικότητα της ομάδας έχει άμεση σχέση με την κατανόηση των ρόλων και των αρμοδιοτήτων τους. Τα μέλη της ομάδας χρειάζεται να δίνουν έμφαση στην οικοδόμηση συνεργασίας με τον ασθενή και την οικογένεια με καθημερινό σχεδιασμό έως την έξοδο του ατόμου. Περιγράφονται μια σειρά από προκλήσεις που απαντώνται στην αποτελεσματική λειτουργία της διεπιστημονικής ομάδας: εμπιστοσύνη, σεβασμός, επικοινωνία, συνεργασία, γνώσεις και μοιρασμένη υπευθυνότητα (Secrest 2007).

Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που δίνουν αποτελέσματα με βάση το πρόγραμμα της αποκατάστασης. Σε μια μελέτη περίπτωσης γυναίκας 40 ετών με αιμορραγία στα βασικά γάγγλια, που ανέπτυξε CPSP 1.5 μήνες μετά το ΑΕΕ, η διεπιστημονική προσέγγιση ήταν αποτελεσματική στη μείωση του πόνου σε διάρκεια 2 ετών (Chiou & Nguyen 2008). Εκτός από τις αναγνωρισμένες επιπλοκές του εγκεφαλικού επεισοδίου, το περιστατικό έχρηζε αντιμετώπιση και των συνοδών επιπτώσεων του ΑΕΕ, της κατάθλιψης, του άγχους, της αϋπνίας, της διαταραχής προσαρμογής και των λειτουργικών βλαβών. Η συγκεκριμένη

πάθηση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται από εξειδικευμένα μέλη μιας ομάδας επιστημόνων. Αυτή η πολύπλευρη ομαδική προσέγγιση φαίνεται να προσφέρει τη μεγαλύτερη πιθανότητα για επιτυχημένη διαχείριση του πόνου, γεγονός στο οποίο πρέπει να δίνει έμφαση η μελλοντική έρευνα προσανατολισμένη ειδικά για τον CPSP.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να διερευνήσει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις απέναντι στον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο μετά από ΑΕΕ και στη συνέχεια να παρουσιάσει τα αντίστοιχα ευρήματα με απώτερο στόχο τη βελτίωση των γνώσεων και των στάσεων των επαγγελματιών υγείας σε ένα πρόβλημα που απαιτεί αποτελεσματική αποκατάσταση, προκειμένου να αποφευχθούν οι αρνητικές επιδράσεις στην προσωπική και κοινωνική ζωή των ατόμων που πάσχουν και η έκπτωση της ποιότητας ζωής τους.

Ο σκοπός αυτός θέτει δύο επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα:

1. Ποιά είναι η αποτελεσματικότερη θεραπεία για την αντιμετώπιση του πόνου και την κατάλληλη αποκατάσταση των ατόμων;
2. Ο συνδυασμός θεραπευτικών προσεγγίσεων οδηγεί σε καλύτερο αποτέλεσμα;

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για να εξασφαλιστεί συνέπεια στην αναφορά των αποτελεσμάτων σε αυτή τη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν οι κατευθυντήριες γραμμές όπως ορίζονται στο PRISMA (Προτιμώμενα Στοιχεία αναφοράς για συστηματικές αναθεωρήσεις και μετα-αναλύσεις) δήλωση των Liberati, et al. (2009). Συμπεριλήφθηκαν πλήρη άρθρα που δημοσιεύθηκαν από το Νοέμβριο του 1998 έως το Νοέμβριο του 2018 σε διεθνή περιοδικά αναγνωρισμένου

κύρους. Χρησιμοποιήθηκαν μελέτες παρατήρησης, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, μονές και διπλές τυφλές πειραματικές έρευνες, συγκριτικές δοκιμές που αφορούν ένα είδος θεραπείας ή περισσότερα, και μελέτες περιπτώσεων που απαντούν στα ερευνητικά ερωτήματα. Οι θεραπευτικές μέθοδοι που θεωρήθηκαν κατάλληλες για να συμπεριληφθούν διεξήχθησαν σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας > 18 ετών), που νοσηλεύτηκαν με ΑΕΕ τα τελευταία 20 έτη σε οποιοδήποτε τμήμα αντιμετώπισης ΑΕΕ, ή μονάδα, σε νοσοκομεία, κλινικές και στην κοινότητα.

Εξαιρέθηκαν οι έρευνες που αφορούσαν πειράματα σε υγιείς ενήλικες ή στον παιδιατρικό πληθυσμό, μελέτες στις οποίες δεν αναφέρεται σύγκριση μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, οι ποσοτικές έρευνες που δεν αφορούν τουλάχιστο μια θεραπεία και έρευνες με χορήγηση πλασματικής ουσίας (placebo) χωρίς σύγκριση με ενεργό φαρμακευτική θεραπεία. Αποκλείστηκαν μέθοδοι θεραπείας που δεν αναφέρουν στατιστικά στοιχεία για την αξιολόγηση δύο μεθόδων, ή στοιχεία που να επιβεβαιώνουν την ακρίβεια των αποτελεσμάτων όσον αφορά τη σύγκριση της υπό δοκιμή θεραπείας με την καθιερωμένη μέθοδο. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση δε συμπεριλήφθηκαν άλλες ανασκοπήσεις ή μετααναλύσεις. Δεν συμπεριλήφθηκαν ερευνητικά προγράμματα που εφάρμοσαν πειραματικές δοκιμές σε ζώα ή σε πάσχοντες από ψυχιατρικό νόσημα. Στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων από τη συγγραφέα δεν τηρήθηκε μεροληπτική στάση και δηλώνεται απουσία συμφερόντων.

Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση σε άρθρα της διεθνούς βιβλιογραφίας που έχουν δημοσιευθεί την τελευταία εικοσαετία, στην ελληνική και αγγλική γλώσσα στις: Pubmed, GoogleScholar, Cochrane, Scopus, CINAHL, Web of Science σχετικά με την αποκατάσταση του CPSP, εξετάζοντάς τον μέσα από το πρίσμα της του χρόνιου πόνου και του κεντρικού πόνου που είναι νευροπαθητικός, έγινε σύνθεση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας ώστε να προσανατολιστούμε στη διερεύνηση της αποτελεσματικότερης θεραπείας του. Ως λέξεις - κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν: «κεντρικός πόνος μετά από αγγειακό

εγκεφαλικό επεισόδιο», «χρόνιος πόνος μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο», «κεντρικός νευροπαθητικός πόνος», «αποκατάσταση» και «θεραπεία κεντρικού πόνου μετά από ΑΕΕ». Ο όρος «αποκατάσταση» χρησιμοποιήθηκε επίσης σε συνδυασμό με το ΑΕΕ, τον κεντρικό πόνο από ΑΕΕ, το νευροπαθητικό πόνο και τέλος το χρόνιο πόνο από ΑΕΕ. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν άτομα που έχουν νοσήσει από ΑΕΕ (αιμορραγικό ή ισχαιμικό) και αντιμετώπισαν κεντρικό νευροπαθητικό πόνο την τελευταία εικοσαετία σε νοσοκομεία, κλινικές και στην κοινότητα.

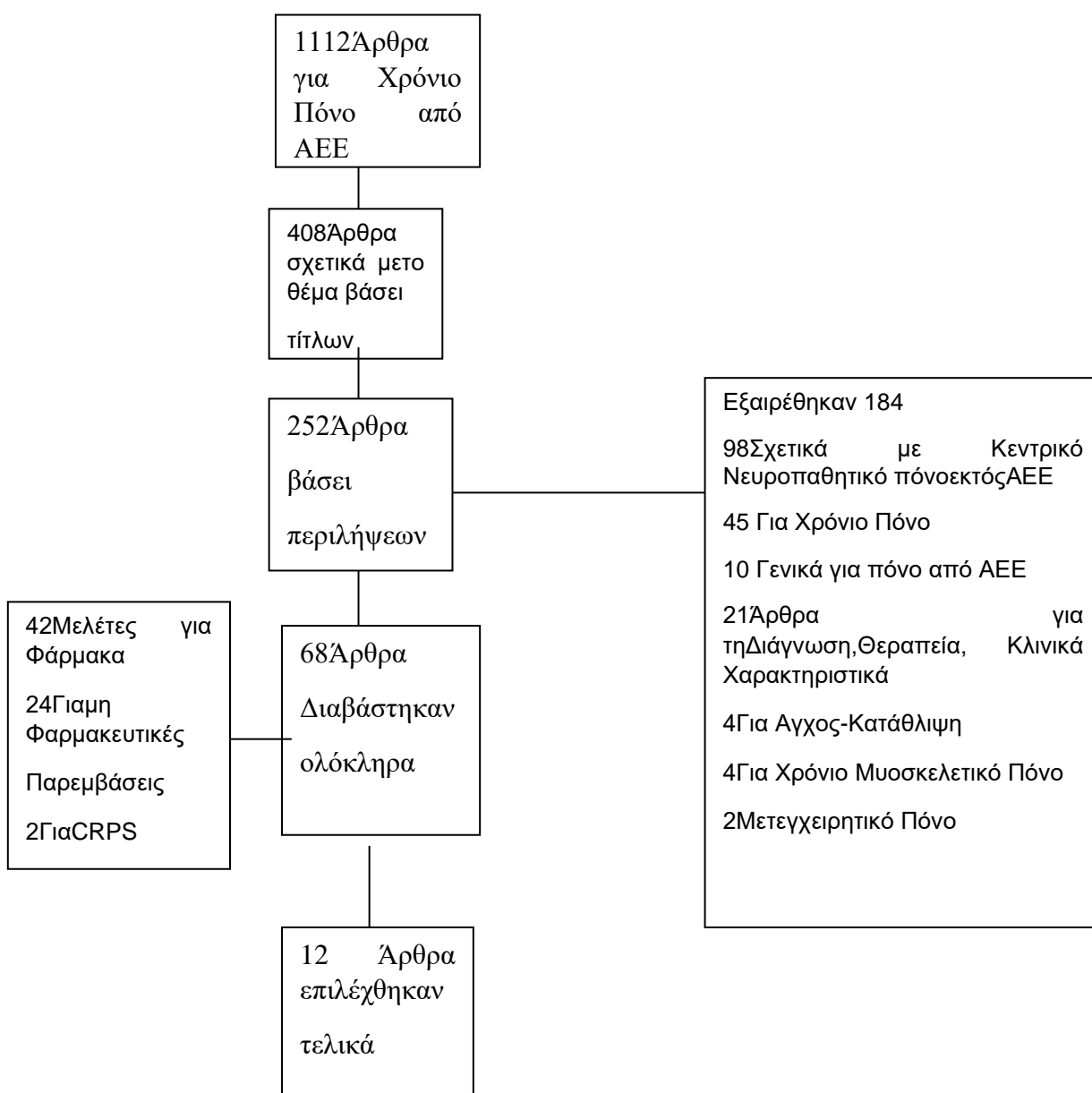
Η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων ξεκίνησε στις αρχές Οκτωβρίου του 2018 και ενημερώθηκε την τρίτη εβδομάδα του Νοεμβρίου του 2018. Τέλη Νοεμβρίου του 2018 υποβλήθηκε το σχετικό πρωτόκολλο προς έγκριση στην αρμόδια επιστημονική επιτροπή του ΠΜΣ «Επιστήμες Αποκατάστασης», έγινε δεκτό και προχώρησε η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η διαδικασία συμπερίληψης των άρθρων στην ανασκόπηση ακολούθησε τρία στάδια. Στο πρώτο στάδιο, ανακτήθηκαν οι σχετικές μελέτες και υποβλήθηκαν σε διαλογή σύμφωνα με τους τίτλους. Στο δεύτερο στάδιο, λήφθηκαν υπόψη οι περιλήψεις των επιλεγμένων άρθρων. Τέλος στο τρίτο στάδιο επιλογής διαβάστηκε το πλήρες κείμενο για τον τελικό προσδιορισμό όσον αφορά την επιλεξιμότητα για συμπερίληψη. Στο τρίτο στάδιο δόθηκε έμφαση στα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά και την ποιοτική ανάλυση των ευρημάτων των ερευνητικών άρθρων που θα οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα. Στην τελική επιλογή των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν και βάσει του πλήρους κειμένου συμμετείχε ο Επόπτης Καθηγητής Δρ. Π. Κιέκκας.

Δόθηκε έμφαση στο είδος του πόνου, κεντρικός νευροπαθητικός πόνος προερχόμενος από ΑΕΕ, στη δειγματοληπτική μέθοδο (τυχαιοποίηση), στον τύπο της παρέμβασης (φαρμακευτική ουσία, εναλλακτική παρέμβαση ή συνδυασμός αυτών). Παρόλο που η ένταξη των μελετών σε αυτή την ανασκόπηση ήταν ανεξάρτητη από τη μεθοδολογική ποιότητα, η ποιότητα των επιλεγμένων μελετών αξιολογήθηκε κριτικά. Έγινε διάκριση βάσει του μεγέθους του

συμπεριλαμβανόμενου δείγματος, της προηγηθείσας ανάλυσης ισχύος, της αξιοπιστίας των εναλλακτικών μεθόδων και της πληροφόρησης για τη συμμετοχή των ασθενών.

Λαμβάνοντας υπόψη την ετερογενή φύση των συμπεριλαμβανόμενων μεθόδων αλλά και τις διαφορές στην ακρίβεια των μετρήσεων σημασία δόθηκε στην αξιολόγηση του πόνου πριν και μετά την παρέμβαση με αξιόπιστες κλίμακες, που παρατίθενται στο Παράρτημα. Εντοπίστηκαν 1112 ερευνητικά άρθρα σχετικά με το χρόνιο πόνο από ΑΕΕ, από το 1998 έως σήμερα. Από αυτά 408 τίτλοι ερευνητικών άρθρων αφορούσαν τον κεντρικό πόνο μετά από ΑΕΕ. Από τα δυνητικά σχετικά με το θέμα επιλέχθηκαν 252 και διαβάστηκαν οι περιλήψεις τους. Τέλος επιλέχθηκαν 68 άρθρα που διαβάστηκαν ολόκληρα, όπως αναφέρεται στο διάγραμμα ροής και 12 επιλέχθηκαν τελικά (Διάγραμμα3). Η βιβλιογραφική ανασκόπηση εξάλλου ανέδειξε την ύπαρξη 9 συστηματικών ανασκοπήσεων για τη βιβλιογραφία της εικοσαετίας, με την τελευταία για το CPSP να φθάνει έως το 2014, που ήταν βοηθητικές στη δημιουργία του γενικού μας μέρους.

Στη συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε το επιστημονικό έργο που είναι διαθέσιμο από το Δεκέμβριο του 1998 και έως το Δεκέμβριο του 2018 περικλείοντας μια εικοσαετία. Συμπεριλήφθηκαν τελικά 12 πρωτότυπες έρευνες η πιο πρόσφατη του 2016 και η αρχαιότερη του 2001. Από τις μελέτες που κρίθηκαν κατάλληλες να συμπεριληφθούν πέντε πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ, μία στην Τουρκία, άλλη στην Ιαπωνία, στη Βραζιλία, στην Ολλανδία, στην Κορέα, στη Γαλλία και μια πολυκεντρική με συμμετοχή από 10 χώρες. Σε αυτές πήραν μέρος άτομα που υπέστηκαν ΑΕΕ αιμορραγικό, ή ισχαιμικό, έμφρακτο εγκεφάλου και κεντρικού τύπου βλάβες και ανέπτυξαν κεντρικό νευροπαθητικό πόνο. Τα άτομα αυτά αντιμετωπίστηκαν σε Νευρολογικές Κλινικές, σε Μονάδες Αποκατάστασης, σε Νευροχειρουργικές Κλινικές και Κέντρα Πόνου. Όλα τα άτομα εξετάστηκαν κλινικά, έκαναν διαγνωστικό έλεγχο και εκτιμήθηκαν με γνωστές και έγκυρες κλίμακες. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν ημερολόγια καταγραφής πόνου που συμπληρώθηκαν από τους ίδιους τους ασθενείς ή από τους ερευνητές, επιτόπιες συνεντεύξεις ή μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας στην παρακολούθηση σε βάθος χρόνου.



Διάγραμμα 3. Διάγραμμα ροής

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν έχουν ως εξής: 1 μελέτη περίπτωσης για συνδυασμό φαρμάκων, συγκεκριμένα πρεδνιζόνης και γκαμπαπεντίνης (Battle et al. 2016), 1 τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη πειραματική δοκιμή για τη θεραπεία καθρέπτη (Vural et al. 2016), 1 μελέτη περίπτωσης για τη διακρανιακή διέγερση

συνεχούς ρεύματος (tDCS) (Morishita et al. 2015), 1 διπλή τυφλή δοκιμή σύγκρισης της επαναλαμβανόμενης μαγνητικής διέγερσης με πλασματική θεραπεία (Oliveira et al. 2014), 1 πρωτότυπη τυχαιοποιημένη όχι τυφλή πειραματική συγκριτική δοκιμή με χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης έναντι άλλων φαρμακευτικών ουσιών (Pellicane & Millis 2013), 1 τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή αναδρομική έρευνα σύγκρισης θεραπείας με ντουλοξετίνη σε σχέση με εικονικό φάρμακο (Vranken et al. 2011), 1 τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή πολυκεντρική συγκριτική δοκιμή χορήγησης πρεγκαμπαλίνης έναντι εικονικού φαρμάκου (Kim et al. 2011), 1 πρωτότυπη μονή τυφλή ποσοτική έρευνα για θεραπεία με οξυκωδόνη (Cho et al. 2007), 1 μελέτη περίπτωσης για την παρεντερική χρήση λιδοκαΐνης (Bharadwaj & Danilychev 2006), 1 τυχαιοποιημένη μονή τυφλή αναδρομική ποσοτική έρευνα με εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (Nutti et al. 2005), 1 τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ποσοτική μελέτη θεραπευτικής αντιμετώπισης λεβορφανόλη σε υψηλή και χαμηλή συγκέντρωση (Rowthboam et al. 2003) και τέλος 1 μελέτη περίπτωσης με χορήγηση από του στόματος κεταμίνης (Vick & Lamer 2001).

Πίνακας2. Χαρακτηριστικά των Μελετών

Συγγραφέας (έτος) Χώρα Τόπος	Περίοδος συλλογής των στοιχείων	Χαρακτηριστικά του δείγματος	Σχεδιασμός έρευνας
Battle et al. (2016) ΗΠΑ	7 Ημέρες	1 Άτομο με έμφρακτο ΑΡ Μετωπιαίου & Βρεγματικού Λοβού ΑΕΕ&CPSP	Μελέτη Περίπτωσης
Vural et al.(2016) Τουρκία	4 Εβδομάδες	28 Άτομα με ΑΕΕ , Ημιπάρεση &CPSP	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη, Μονή Τυφλή Πειραματική Δοκιμή

Morishita et al. (2015) Ιαπωνία	2 Εβδομάδες	1 Άτομο με Αρ. Θαλαμιαία Αιμορραγία & CPSP	Μελέτη Περίπτωσης
Oliveira et al. (2014) Βραζιλία	4 Εβδομάδες	23 Άτομα με ΑΕΕ& CPSP	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Διπλή τυφλή Πειραματική Συγκριτική Έρευνα
Pellicane & Millis (2013) Ινστιτούτο Αποκατάστασης Μίσιγκαν, ΗΠΑ	6 ημέρες θεραπείας	12 Άτομα με Α ΕΕ & CPSP	Τυχαιοποιημένη Όχι τυφλή, Πειραματική συγκριτική
Vranken et al. (2011) Άλκμααρ Ολλανδία	8 εβδομάδες	48 Άτομα με SCI ΑΕΕ & CPSP	Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή συγκριτική δοκιμή
Kim et al. (2011) Φιλιππίνες, Ινδονησία, Ταϊβάν, Χόνγκ Κόνγκ, Αυστραλία, Ινδία Κίνα, Πακιστάν, Ταϊλάνδη Νότιος Κορέα	13 εβδομάδες	219 Άτομα με CPSP (183 Άτομα ολοκλήρωσαν)	Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή πολυκεντρική παράλληλη συγκριτική δοκιμή
Cho et al. (2007) Νταεγκού Κορέα	Μέση διάρκεια θεραπείας 3.9 μήνες	107 Άτομα με με κεντρικό πόνο 9 Άτομα με PSP	Τυχαιοποιημένη μονή τυφλή ποσοτική έρευνα

Bharadwaj & Danilychev(2006) Καλιφόρνια, ΗΠΑ	2 εβδομάδες	1 Άτομο με ΔΕ κροταφικοβρεγματική αιμορραγία &CPSP	Επιστολή στον Εκδότη μελέτη περίπτωσης
Nuti et al. (2005) Σεν Ετιέν Γαλλία	4 χρόνια	31 Άτομα με ΑΕΕ ή κεντρικού τύπου βλάβες &CPSP	Τυχαιοποιημένη αναδρομική, μονή τυφλή ποσοτική έρευνα
Rowbotham et al. (2003) Σαν Φρανσίσκο ΗΠΑ	12 εβδομάδες	81 Ασθενείς με κεντρικό ή περιφερικό πόνο 10 Άτομα με CPSP 2 Άτομα ολοκλήρωσαν	Τυχαιοποιημένη Διπλή τυφλή Ποσοτική Έρευνα
Vick & Lamer (2001) Βόρεια Καρολίνα, ΗΠΑ	9 μήνες	1 Άτομο με CPSP	Μελέτη περίπτωσης

ΑΕΕ=Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, CPSP=Central Post Stroke Pain,
SCI=Spinal Cord Injury

Στη μελέτη των Cho et al. (2007) με χορήγηση μιας μόνο φαρμακευτικής ουσίας, οπιοειδούς και συγκεκριμένα οξυκωδόνης για αποκατάσταση του κεντρικού

πόνου, ο πληθυσμός ήταν 107 άτομα από τα οποία 9 υπέφεραν από CPSP. Ο πόνος μετρήθηκε με NRS. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 3,9 μήνες με μέση δοσολογία 30,6 mg την ημέρα. Τα 4 από τα 9 άτομα που έλαβαν θεραπεία με οξυκωδόνη εμφάνισαν καλή ανταπόκριση στον πόνο και αυτά ολοκλήρωσαν την έρευνα, 1 άτομο παρουσίασε καλή ανταπόκριση στον πόνο με ανεπιθύμητες ενέργειες, μέτρια ανταπόκριση και διακοπή από 1 άτομο στα 9 και 2 είχαν πτωχά αποτελέσματα και διέκοψαν. Στο σύνολο των 107 μικρότερη από 50% ανακούφιση από τον πόνο είχαν οι 19 (17,8%), πάνω από 50% ανακούφιση είχαν οι 56 (52,3%), 4 (3,7%) δήλωσαν έλλειψη ανακούφισης αλλά παρέμειναν στην έρευνα και 12 (12,2%) συνέχισαν τη χορήγηση οξυκωδόνης για 12 μήνες.

Ποσοτική έρευνα για την εξακρίβωση της αποτελεσματικότητας οπιοειδούς, συγκεκριμένα λεβορφανόλης στον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο από ΑΕΕ έκαναν προηγουμένως οι Rowbotham et al. (2003). Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 81 άτομα. Δύο ομάδες ατόμων με κεντρικού ή περιφερικού τύπου νευροπαθητικό πόνο έλαβαν λεβορφανόλη, στην πρώτη των 43 ατόμων δόθηκε σε υψηλή συγκέντρωση 8,9mg την ημέρα (11,9 κάψουλες των 0,75mg) και στη δεύτερη ομάδα των 38 ατόμων δόθηκε λεβορφανόλη σε χαμηλή συγκέντρωση 2,7mg ημερησίως (18,3 κάψουλες των 0,15mg). Την 1^η εβδομάδα ο πόνος εκτιμήθηκε στα 67.0mm στη VAS ενώ την 8^η εβδομάδα στα 60.1mm με μείωση στην ομάδα υψηλής κατανάλωσης 16% έναντι 6% στην ομάδα χαμηλής κατανάλωσης. Από τα 81 άτομα που συνολικά ξεκίνησαν 59 ολοκλήρωσαν και από τα 10 άτομα της έρευνας που διαγνώστηκαν με CPSP τα 7 αποχώρησαν μετά την 4^η εβδομάδα λόγω παρενεργειών και 3 παρέμειναν μέχρι την ολοκλήρωσή της για διάστημα 8 εβδομάδων. Τα 3 άτομα αυτά που ολοκλήρωσαν την 1^η εβδομάδα αξιολογήθηκαν με 61.9mm στη VAS ενώ την 8^η με 49.5 mm και μείωση στην ομάδα υψηλής κατανάλωσης 23% έναντι 14% στην ομάδα χαμηλής κατανάλωσης. Η μείωση στα άτομα που ολοκλήρωσαν την έρευνα και είχαν κακώσεις σπονδυλικής στήλης ήταν 13% με 31%, με πολλαπλή σκλήρυνση -9% με 6%, αυτά που ολοκλήρωσαν και αντιμετώπιζαν μεθερπητική νευραλγία είχαν μείωση 10% με 42% και όσοι ολοκλήρωσαν από τα άτομα με περιφερικού τύπου νευροπάθεια εμφάνισαν μείωση 46% με 55% ανάμεσα στην ομάδα χαμηλής και υψηλής συγκέντρωσης λεβορφανόλης.

Η μελέτη των Vranken et al. (2011) εξέτασε την επίδραση στον CPSP της θεραπείας με έναν εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης - νορεπινεφρίνης, με διαφορετική δοσολογία ανά ασθενή. Ο πληθυσμός της μελέτης 48 άτομα που αντιμετώπιζαν ΑΕΕ ή κάκωση σπονδυλικής στήλης και κεντρικό νευροπαθητικό πόνο. Προηγήθηκε ανάλυση ισχύος και τυχαιοποίηση που συστάθηκε σε τρία διαδοχικά βήματα από τμήμα βιοστατιστικής και πληροφορικής αρχικά με τυχαιοποίηση των ασθενών, κατά δεύτερον με τυχαία δειγματοληψία μέσω υπολογιστή και καταγραφή διαδοχικών ασθενών που πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης και τέλος τυχαία χορήγηση θεραπείας με εικονικό φάρμακο ή ενεργό ουσία. Ο πόνος μετρήθηκε με VAS και Pain Disability Index ενώ αξιολογήθηκε η επίδραση των αλλαγών από τη νόσο με την κλίμακα Patients Global Impression Change και η ικανότητα για αυτοεξυπηρέτηση με Short Form-36. Σε περιπτώσεις που είναι αναποτελεσματική η θεραπευτική αντιμετώπιση με αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά και τοπικά αναισθητικά κάθε φαρμακευτική ουσία που είναι βοηθητική αξίζει να μελετηθεί. Σε δύο ισοδύναμες ομάδες των 24 ατόμων η καθεμιά, χορηγήθηκε είτε ντουλοξετίνη από 60mg έως 120mg είτε εικονικό φάρμακο από 1 έως 2 κάψουλες την ημέρα. Η μέση ένταση πόνου στη VAS και η τυπική απόκλιση πριν και μετά από οκτώ εβδομάδες, στο τέλος της δοκιμής άλλαξε από 7,2 (\pm 0,8) σε 6,1 (\pm 1,7) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (δηλαδή 15% μείωση του πόνου) και από 7,1 (\pm 0,8) έως 5,0 (\pm 2,0) στην ομάδα ντουλοξετίνης (VAS 29,6% μείωση του πόνου ανά άτομο) μείωση που με βάση τον έλεγχο στατιστικής ισχύος δεν επιφέρει σημαντικό αποτέλεσμα (ανά άτομο Number Needed to Treat 30% μείωση). Η ντουλοξετίνη ανακούφισε ωστόσο τη δυναμική ($p=0,035$) και την ψυχρή αλλοδυνία ($p<0,001$) σημαντικά καλύτερα από το εικονικό φάρμακο. Ο ουδέτερος πόνος και τα όρια πόνου πίεσης δεν βελτιώθηκαν σημαντικά. Η ομάδα ντουλοξετίνης παρουσίασε σημαντική βελτίωση στον τομέα του σωματικού πόνου στην SF36 ($p= 0,035$).

Η πολυκεντρική μελέτη των Kim et al. (2011) εξέτασε την αποτελεσματικότητα ενός αντιεπιληπτικού, ειδικότερα της πρεγκαμπαλίνης σε 219 άτομα με CPSP. Προηγήθηκε ανάλυση ισχύος για τη στατιστική σημαντικότητα των

αποτελεσμάτων. Τα επίπεδα του πόνου εκτιμήθηκαν με τη VAS, NRS, McGill Pain Questionnaire αλλά και με Daily Pain Rating Scale, Neuropathic Pain Symptom Inventory και Quantitative Assessment of Neuropathic Pain. Η δοκιμή κράτησε για συνολικά 13 εβδομάδες με τους ασθενείς να διαχωρίζονται στην ομάδα πρεγκαμπαλίνης 110 ατόμων (1 με 4 κάψουλες) με χορήγηση από 150mg έως 600mg την ημέρα και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου 109 ατόμων (1 με 4 κάψουλες). Ένα ποσοστό 83.5% διέτρεξε ολόκληρη τη μελέτη, 183 άτομα, αυτοί που έφυγαν δε σταμάτησαν εξαιτίας του φαρμάκου. Η ομάδα της πρεγκαμπαλίνης αξιολογήθηκε με 6.5 στην οπτική αναλογική κλίμακα στην αρχή και η ομάδα του εικονικού φαρμάκου με 6.3. Στο τέλος της έρευνας όσοι δέχτηκαν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη μετρήθηκαν με 4.9 στη VAS και όσοι πήραν εικονικό φάρμακο με 5. Η μέση διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν $-0,2$ με $p=0,578$, όχι στατιστικά σημαντικό και μείωση του πόνου στην πλειονότητα των ασθενών κάτω από 30% ή 50% με βάση τους υπολογισμούς για στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στην κλίμακα άγχους (HADS), στη στατική μηχανική αλλοδυνία, τη δυναμική μηχανική αλλοδυνία και την ψυχρή αλλοδυνία.

Η μελέτη ατομικής περίπτωσης με χορήγηση τοπικού αναισθητικού, λιδοκαΐνης ενδοφλεβίως για την αντιμετώπιση του κεντρικού πόνου, αφορά γυναίκα 45 ετών με αιμορραγία δεξιού κροταφικού και βρεγματικού λοβού και CPSP πραγματοποιήθηκε από τους Bharadwaj & Danilychev (2006). Η κλίμακα αξιολόγησης μας είναι άγνωστη. Η δοκιμή ξεκίνησε με χορήγηση ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης με ρυθμό 2mg/kg για 20 λεπτά και κατόπιν με ρυθμό 1mg/kg την ώρα. Η ασθενής είχε βεβαρημένο κλινικό ιστορικό και πτωχή πρόγνωση, ενώ είχε λάβει προηγουμένως κορτιζόνη 20mg την ημέρα χωρίς αποτέλεσμα και είχε ξεκινήσει θεραπεία με υδρομορφόνη 24mg ανά ώρα, που προκάλεσε στην ασθενή υπνηλία αλλά δε μείωσε τα επίπεδα πόνου. Μετά την έναρξη της λιδοκαΐνης μειώθηκε η χορήγηση υδρομορφόνης σε ποσοστό 50% και υπήρξε πλήρης ανακούφιση από τον πόνο.

Την επίδραση της φαρμακευτικής αυτής ουσίας που ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων της δράσης των NMDA υποδοχέων σε άτομο με κεντρικό

νευροπαθητικό πόνο εξέτασε μια μελέτη περίπτωσης των Vick & Lamer (2001). Το περιστατικό αφορούσε 68 γυναίκα που είχε αντιμετωπιστεί χειρουργικά μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία και 6 μήνες μετά εμφάνισε κεντρική σπονδυλική στένωση, πόνο στη μια πλευρά του σώματος, καυστικό πόνο, αλλοδυνία και υπεραλγησία. Την περίοδο εισαγωγής της η ασθενής λάμβανε βραδείας αποδέσμευσης μορφίνη 450 mg την ημέρα, γκαμπαπεντίνη 300mg, νοτριπτυλίνη 100mg καθώς και άμεσης αποδέσμευσης μορφίνη. Η ένταση του πόνου μετρήθηκε με 9 στα 10 στη VAS. Ακολούθησε δοκιμή με χορήγηση 7mg κεταμίνης ενδοφλεβίως (0.1mg/kg) και ενδοφλέβιας μιδαζολάμης 1mg για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών με καλά αποτελέσματα και διπλασιάστηκε η δόση σε 14mg κεταμίνης (0.2mg/kg) και 2mg μιδαζολάμης αντίστοιχα. Η ασθενής παρουσίασε ανακούφιση από τον πόνο και μείωση της αλλοδυνίας και υπεραλγησίας. Έγινε έναρξη χορήγησης κεταμίνης από το στόμα αρχικά 50mg μία φορά την ημέρα και κατόπιν 50mg τρεις φορές την ημέρα με ταυτόχρονη χορήγηση διαζεπάμης 5mgx3. Η θεραπεία είχε διάρκεια 9 μήνες, κατά τη διάρκεια των οποίων μειώθηκε σταδιακά η μορφίνη και μετά από μείωση έγινε διακοπή της γκαμπαπεντίνης. Ο πόνος εκτιμήθηκε με κλίμακα ως 3 στα 10 και υπήρξαν βελτιώσεις στον ύπνο, τη διάθεση και τη δραστηριότητα.

Η ερευνητική προσπάθεια με ταυτόχρονη χορήγηση δύο φαρμακευτικών ουσιών που πρότειναν για θεραπεία κεντρικού νευροπαθητικού πόνου οι Battle et al. (2016) παρουσίασε ένα πρωτόκολλο θεραπείας βασισμένο σε στεροειδή, στα πρώτα στάδια εμφάνισης του κεντρικού πόνου, σε συνδυασμό με αντεπιληπτική αγωγή, γκαμπαπεντίνη για την κατάλληλη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών που δυσχεραίνουν τη θεραπεία. Στη μελέτη αναφέρεται ότι στην ασθενή δεν δόθηκε η θεραπεία πρώτης γραμμής (αμιτριπτυλίνη) διότι υπήρχε καρδιολογικό ιστορικό ούτε και καρβαμαζεπίνη όπως συνηθίζεται, λόγω κινδύνου ηλεκτρολυτικών διαταραχών ή μυοκαρδίτιδας. Το περιστατικό γυναίκα 40 ετών με έμφρακτο AP μετωπιαίου και βρεγματικού λοβού, ημιπάρεση και αλλοδυνία. Το επίπεδο πόνου τη στιγμή της κλινικής διάγνωσης ήταν 9 από τα 10 στην αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (NRS) για τον πόνο. Πέντε ημέρες μετά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, η ασθενής βίωσε σημαντική ανακούφιση του πόνου, τεκμηριωμένη με 5 στα 10. Η γκαμπαπεντίνη συνεχίστηκε στην ίδια δόση μετά τη διακοπή της

πρεδνιζόνης. Το επίπεδο πόνου της βελτιώθηκε περαιτέρω και αξιολογήθηκε με 2 στα 10 μία ημέρα μετά την ολοκλήρωση της πρεδνιζόνης και συνέχισε να βελτιώνεται έως ότου δεν υπήρχε πόνος. Η ασθενής ήταν σε θέση να συνεχίσει τις συνεδρίες φυσιοθεραπείας και ολοκλήρωσε το πρόγραμμα αποκατάστασής της χωρίς καμία υποτροπή πόνου.

Προηγούμενη πειραματική δοκιμή αποδεικνύει την αξία της θεραπείας ενός ασθενούς με τη χρήση ενός συνδυασμού μεθυλοπρεδνιζολόνης και γκαμπαπεντίνης σε Μονάδα Οξείας Αποκατάστασης σε 12 ασθενείς με CPSP που ξεκίνησε λαμβάνοντας υπόψη, ότι τα κορτικοστεροειδή μπορούν να ρυθμίσουν τα επίπεδα των διεγερτικών νευροπεπτιδίων που συμβάλλουν στην κεντρική ευαισθητοποίηση και στην υπερδραστηριότητα των νευρώνων (Pellucane & Millis 2013). Η τυχαίοποιημένη αυτή όχι τυφλή πειραματική δοκιμή επιχείρησε να συγκρίνει τη δράση ενός κορτικοστεροειδούς, μεθυπρεδνιζολόνης έναντι κλασικών θεραπειών για τον πόνο. Η μελέτη αφορούσε 146 ασθενείς από τους οποίους οι 12, ποσοστό 8.2%, ήταν άτομα με AEE και CPSP. Εστιάζοντας στα 12 αυτά άτομα, τα 7 έλαβαν μεθυλπρεδνιζολόνη 24mg ημερησίως, την ημέρα της έναρξης της δοκιμής δόση που μειώθηκε στα 4mg ημερησίως εντός 6 ημερών και οι υπόλοιποι 5 έλαβαν αμιτρυπιλίνη, φλουβοξαμίνη, γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη και λαμοτριγίνη σε διαφορετικούς συνδυασμούς. Όσοι έλαβαν μεθυλπρεδνιζολόνη αποτέλεσαν την ομάδα των στεροειδών και όσοι έλαβαν άλλη φαρμακευτική ουσία την ομάδα των μη στεροειδών. Όλοι αξιολογήθηκαν για τον πόνο με τη NRS πριν, 1 ημέρα μετά την έναρξη και 1 ημέρα πριν την έξοδο από τη Μονάδα Αποκατάστασης. Η μέση τιμή του πόνου και η τυπική απόκλιση πριν την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα των στεροειδών ήταν 6.1 ± 2.3 έναντι της ομάδας των μη στεροειδών με 5.7 ± 1.6 , $P= 0.77$. Μία μέρα μετά την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα των στεροειδών μετρήθηκε με 1.7 ± 2.1 έναντι 5.0 ± 1.9 , $P= 0.03$ και μια ημέρα πριν την έξοδο στο 0.3 ± 0.9 έναντι 4.1 ± 3.2 , $p= 0.01$.

Σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ταυτόχρονα CRPS, η προσθήκη θεραπείας καθρέπτη των Vural et al. (2016) παρείχε σημαντική

βελτίωση στη λειτουργικότητα του άνω άκρου και την αντίληψη του πόνου σε σύγκριση με τη συμβατική αντιμετώπιση χωρίς θεραπεία καθρέπτη. Προηγήθηκε ανάλυση ισχύος για την επιλογή του κατάλληλου δείγματος με έλεγχο αριθμού ατόμων για ασφάλεια των αποτελεσμάτων και πραγματοποιήθηκε έρευνα με δείγμα ευκολίας 150 ατόμων που νοσηλεύτηκαν στο κέντρο αποκατάστασης και θα ήταν πιθανά για ανάπτυξη του συνδρόμου κεντρικού πόνου. Από τα άτομα επιλέχθηκαν 38 και από αυτά η έρευνα πραγματοποιήθηκε με 30 άτομα. Ακολούθησε τυχαιοποίηση των ατόμων σε δύο ομάδες με επιλογή τυχαίων αριθμών μέσω του υπολογιστή από τον κατάλογο όσων πληρούσαν τα κριτήρια για CRPS μετά από ΑΕΕ. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα των αξιολογήθηκαν με κοινή μέθοδο και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα με 15 άτομα ακολούθησε συμβατική θεραπεία αποκατάστασης 4 εβδομάδων (5 ημέρες την εβδομάδα, 2 με 4 ώρες την ημέρα) και η δεύτερη ομάδα με άλλα 15 άτομα, την ίδια θεραπεία σε συνδυασμό με την εφαρμογή θεραπείας καθρέπτη για μισή ώρα την ημέρα. Μέχρι το τέλος της έρευνας παρέμειναν 28. Στην ομάδα θεραπείας καθρέπτη, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων στην ανάκαμψη του άνω άκρου (βραχίονας, καρπός, άκρα χείρα) τεκμηριωμένη με κλίμακες Brunnstrom, FIM για την ανεξάρτητη κίνηση και VAS για το επίπεδο πόνου ($p < 0.001$). Επιπλέον, η βελτίωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας καθρέπτη για τα αποτελέσματα της κίνησης και του πόνου με σημαντικά μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο με μέσο όρο εύρους παραμονής 30 ημερών αντί 41 ημερών.

Στη μελέτη των Oliveira et al. (2014), ελέγχθηκε η υπόθεση ότι η μαγνητική διέγερση μπορεί να μειώσει τον CPSP. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 40 άτομα με CPSP μετά από ΑΕΕ, 21 άτομα διέτεξαν ολόκληρη την έρευνα. Προηγήθηκε ανάλυση ισχύος για τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων. Τα άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες όπου 11 ασθενείς έλαβαν θεραπεία επαναλαμβανόμενης μαγνητικής διέγερσης 10 ημερών και 10 ασθενείς έλαβαν πλασματική διέγερση. Η διαλογή των ατόμων και η κατάταξή τους στις δύο ομάδες, μετά από νευρολογική εκτίμηση μαγνητική απεικόνιση, πραγματοποιήθηκε τυφλά ενώ η εξαγωγή των κλινικών αποτελεσμάτων δε συμμετείχε στη χορήγηση των θεραπειών. Η ενεργός διέγερση περιλάμβανε 25 σειρές παλμών των 10 Hz για 5΄,

ανάπαυση 5'' και σύνολο 1.250 παλμών ανά συνεδρία ενώ η πλασματική ίδια διαστήματα εικονοκής διέγερσης. Ο κάθε ασθενής και ο αξιολογητής δε γνώριζαν το είδος της διέγερσης που δινόταν. Η μελέτη rTMS του αριστερού προμετωπιαίου κινητικού φλοιού(Prefrontal Motor Cortex) / οπίσθιο-πλάγιου προ μετωπιαίου (Dorsolateral PreFrontal Cortex)τερματίστηκε λόγω της σημαντικής έλλειψης αποτελεσματικότητας της μεθόδου αφού 21 ασθενείς διέτρεξαν ολόκληρη τη φάση της θεραπείας και παρακολούθησης. Η rTMS του αριστερού PMC / Το DLPFC δεν επέδειξε βελτίωση στον CPSP. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη VAS μεταξύ των 2 ομάδων σε διαφορετικά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της μελέτης. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η καθημερινή διακύμανση της VAS (πριν και αμέσως μετά από κάθε περίοδο διέγερσης) έδειξε μια σημαντική σταθερή έλλειψη μείωσης του πόνου στις 5 από τις 10 ημέρες διέγερσης, αλλά και 1, 2 έως και 4 εβδομάδες μετά την παρέμβαση.

Στη μελέτη περίπτωσης των Morishita et al. (2015) ασθενής με αριστερή θαλαμιαία αιμορραγία και δεξιά ημιπληγία, δέχτηκε θεραπεία με tDCS. Τρεις μήνες μετά την εμφάνιση της αιμορραγίας μετρήθηκε με 60/100 στην κλίμακα αξιολόγησης του πόνου. Η ασθενής εντός εβδομάδων δέχτηκε 10 θεραπείες με ηλεκτρική διέγερση 2.500 mA για 20 με 25 λεπτά την ημέρα σε σύγκριση με 10 πλασματικές διεγέρσεις ίδιας διάρκειας. Η ασθενής και ο αξιολογητής του πόνου δε γνώριζαν αν η διέγερση ήταν ενεργός ή πλασματική. Μετά την ολοκλήρωση της έρευνας, σε περίοδο 2 εβδομάδων το μέγεθος του πόνου ήταν σημαντικά χαμηλότερο μετά από 10 θεραπείες ενεργού ηλεκτρικής διέγερσης, από ότι στις 10 θεραπείες με πλασματική διέγερση με ποσοστό 26,9 έναντι 39,5 ($p = 0,006$). Η κινητική λειτουργία βελτιώθηκε, όπως και η ισορροπία.

Απόπειρα ανακούφισης του CPSP με την εφαρμογή της MCS έγινε από τους Nuti et al. (2005). Πραγματοποιήθηκε υπό γενική αναισθησία και προσθιοπλάγια κρανιοτομή τοποθέτηση 1 ηλεκτροδίου σε 13 ασθενείς παράλληλα με την κεντρική αύλακα που διαχωρίζει το μετωπιαίο από το βρεγματικό λοβό, ή 2 ηλεκτροδίων στο ύψος του πρωτογενούς κινητικού φλοιού του εγκεφάλου σε 18 ασθενείς, με CPSP

μετά από ΑΕΕ. Η ένταση της διπολικής διέγερσης ήταν αρχικά χαμηλή και αυξήθηκε προοδευτικά εντός 1 εβδομάδας για την αποφυγή παρενεργειών, από 0.5 έως 5V με συχνότητα 30 έως 80Hz εύρους 60 έως 330μs ενεργή διέγερση διαστήματος 30 έως 120 λεπτά την ημέρα, με διακοπή από 15 λεπτά έως 24 ώρες. Ο πόνος αξιολογήθηκε πριν την επέμβαση με 6 στα 10 στη VAS καθώς και στις 10 ημέρες, σε 1 μήνα, 1 φορά το μήνα για 4 μήνες, στο δάμηνο και έως 4 χρόνια μετά. Άριστη ανταπόκριση (70 με 100%) στον πόνο είχαν οι 3 ποσοστό 9.7% στο σύνολο των ατόμων της έρευνας, καλή ανταπόκριση (40 με 69%) είχαν 13 ασθενείς ποσοστό 42% στο σύνολο, πτωχή ανταπόκριση στον πόνο (10 με 39%) εμφάνισαν οι 11 ποσοστό 35.4% και αρνητική ανταπόκριση (0 με 9%) παρουσίασαν 4 δηλαδή ποσοστό 12.9%. Από την ομάδα των 13 ατόμων με καλή ανταπόκριση τα 8 άτομα μείωσαν ή αποσύρθηκαν από τη φαρμακευτική αγωγή ενώ στην ομάδα με την πτωχή ανταπόκριση μείωσαν ή δέκοψαν τη φαρμακευτική αγωγή τα 7 άτομα από τα 11.

Πίνακας3. Είδος παρέμβασης και αποτέλεσμα

Συγγραφέας (έτος) Παρέμβασης	Τόπος	Είδος	Κλίμακες Πόνου	Αποτέλεσμα
Battle et al. (2016)	Μονάδα Αποκατάστασης	Γκαμπαπεντίνη 100mgx3 και Πρεδνιζόνη 70mgx1	NRS	Πόνος από 9 στα 10 5 στα 10 την 5 ^η ημέρα 2 στα 10 την 7 ^η ημέρα 0 στα 10 από την 8 ^η Πλήρης ανακούφιση από τον πόνο
Vural et al. (2016)	Μονάδα Φυσικής Ιατρικής & Αποκατάστασης	CT αποκατάσταση έναντι CT σε συνδυασμό με MT	FMA MAS VAS	Πριν / Μετά VAS Ομάδα Ελέγχου 5 (3-9)/ 5 (2-8) Ομάδα MT 6 (2-9)/ 3 (1-6) Μείωση του πόνου

Morishita et al.(2015)	Τμήμα Νευροχειρουργικής	DCS	VAS	Πόνος πριν 60 / 100 μετά από Πλασματική διέγερση 39.5 Μετά από DCS 26.9 Μείωση του πόνου
		2500 mA συνεχούς διέγερσης για 20 ή 25 λεπτά διέγερση		

Oliveira et al. (2014)	Νευρολογική Κλινική	rTMS	VAS	Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στο επίπεδο του πόνου
		Έναντι εικονικής 25 σειρές παλμών των 5 '' των 10 Hz-ανάπαυση25 '' 1.250 παλμοί ανάσυνεδρία.		

Pelican& Millis (2013)	Ινστιτούτο Αποκατάστασης	μεθυλπρεδνιζολόνη 24mg με σταδιακή μείωση εντός 6 ημερών στα 4mg έναντι αμιτριπυλίνης, φλουβοξαμίνης, γκαμπαπεντίνης, πρεγκαμπαλίνης και λαμοτριγίνης	NRS	Μέση Τιμή /Τυπική Απόκλιση Πριν Ομάδα Στεροειδών/Άλλο Φάρμακο 6.1 ± 2.3 έναντι 5.7 ± 1.6, p=0.77 1 ημέρα Μετά Ομάδα Στεροειδών/Άλλο Φάρμακο 1.7 ± 2.1 έναντι 5.0 ± 1.9 p=0.03 1 ημέρα πριν την Έξοδο Ομάδα Στεροειδών/Άλλο Φάρμακο 0.3 ± 0.9 έναντι 4.1 ± 3.2 p=0.01 Μείωση του πόνου
---------------------------	-----------------------------	--	-----	---

Vranken et al. (2011)	Ιατρικό Κέντρο	ντουλοξετίνη 60 mg Και ως 120mg Έναντι φαρμάκου	VAS PDI SF36 PGIC	Μέση Τιμή/Τυπική Απόκλιση Πριν Εικονικό Φάρμακο 7.2 (±0.8) Μετά 8 εβδομάδες 6.1 (±1.7) Πριν Ντουλοξετίνη 7.1 (±0.8) Μετά 8 εβδομάδες 5.0 (±2.0) Ποσοστό 29.6%((NNT 30%) Μη στατιστικά σημαντική
-----------------------	-------------------	---	----------------------------	--

Kim et al. (2011)	Νοσοκομεία και κλινικές	πρεγκαμπαλίνη 150mg-600mg	VAS SF-MPQ DPRS NPSI QANeP	Μέση Τιμή / Πριν Πρεγκαμπαλίνη 6.5 Μέση Τιμή / Μετά 4.9 Μέση Τιμή/Πριν Πλασματική ουσία 6.3 Μέση Τιμή / Μετά 5 Μέση διαφορά= -0.2, p= 0.578 Μη στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου
-------------------	-------------------------	------------------------------	--	---

Cho et al. (2007)	Τμήμα Νευροχειρουργικής	οξυκωδόνη κατά μέση δοσολογία 30.6 mgτην ημέρα	NRS	Καλή ανταπόκριση και ολοκλήρωση 4 Άτομα στους 9 (44.4%). Καλή ανταπόκριση με ανεπιθύμητες ενέργειες 1 Άτομο στους 9 (11.1%) Καλή ανταπόκριση αλλά συνέχιση 1 Άτομο στους 9 (11.1%) Μέτρια ανταπόκριση αλλά συνέχιση 0 Μέτρια ανταπόκριση και διακοπή 1 Άτομο στους 9 (11.1%) Πτωχή ανταπόκριση και διακοπή
-------------------	----------------------------	---	-----	--

Bharadwaj & Danilychev (2006)	Κέντρο Παρηγορητικής Φροντίδας	λιδοκαΐνη 2 mg/kg για 20 λεπτά κατόπιν 1mg/kg την ώρα	άγνωστη	Πλήρης ανακούφιση από τον πόνο
-------------------------------	--------------------------------------	--	---------	--------------------------------

Nuti et al. (2005)	επεμβατική MCS	Συχνότητα 30 to 80 Hz Εύρος 60 to 330 ms Ενεργή 30 ως 120 λεπτά Διακοπή από 15 λεπτά ως 24 h	VAS	Άριστη (άνω από 70%) στο 10 % Καλή ανταπόκριση (40-69 %) στο 42% Πτωχή (10-39 %) στο 35 % Αρνητική (0-9 %) στο 13 %
--------------------	----------------	---	-----	--

Rowbotham et al. (2003)	Νευρολογική Κλινική	Ομάδα υψηλής κατανάλωσης Λεβορφανόλη 11.9 κάψουλες την ημέρα (0,75mg) Ομάδα χαμηλής κατανάλωσης (8.9 mg ημερησίως) 18.3 κάψουλες την ημέρα (0.15m) (2.7 mg ημερησίως)	VAS MPI	Τα 10 άτομα VAS 1 ^η εβδομάδα 67.0mm στη 8 ^η εβδομάδα 60.1mm στη Ομάδα υψηλής κατανάλωσης Μείωση 16% Ομάδα χαμηλής κατανάλωσης Μείωση 6% Τα 3 άτομα που ολοκλήρωσαν 1 ^η εβδομάδα 61.9mm στη VAS 8 ^η εβδομάδα 49.5mm στη VAS Ομάδα υψηλής κατανάλωσης Μείωση 23% Ομάδα χαμηλής κατανάλωσης Μείωση 14% Χαμηλή αποτελεσματικότητα με 7 στα 10 άτομα να αποχωρούν από την έρευνα
-------------------------	------------------------	---	------------	---

Vick & Lamer (2001)	Κέντρο πόνου	αρχική δόση Κεταμίνη 50mgx 1 Κατόπιν Κεταμίνη 50 mgx 3 σε συνδυασμό με Διαζεπάμη 5mgx 3	VAS	Πριν την παρέμβαση 9 στα 10 στη VAS Μετά την παρέμβαση 3 στα 10 στη VAS Μείωση του πόνου
---------------------	--------------	--	-----	--

NRS= Numerical Rating Scale, CT= Computerised Tomography, VAS= Visual Analog Scale,
MAS=Motor Assesment Scale, FMA=Fugji Meyer Assesment, MT= Mirror Therapy,
DCS= Direct Current Stimulation, rTms= repetitive Transcranial Stimulation,

MCS=Motor Cortex Stimulation SF 36=Short Form 36, PGIC=Patient Global Impression of Change, PDI=Pain Disability Index, SF MPQ=Short Form McGill Pain Questionnaire, DPRS=Disability Pain Rating Scale, QANEP=Quality Assessment of Neuropathic Pain, NPSI=Neuropathic Pain Symptom Inventory,

Δ.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για τη θεραπεία του CPSP όπως και για άλλους τύπους νευροπαθητικού πόνου, βρέθηκε ότι είναι χρήσιμη μια ποικιλία από φάρμακα που επιδρούν στη διαμόρφωση του νευρικού συστήματος ή και ψυχοδραστικές ουσίες. Η γκαμπαπεντίνη και η νοτριπυλίνη είναι δύο από τα φάρμακα που παρουσιάζονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για CPSP, ωστόσο, όταν χορηγούνται αποκλειστικά, μειώνουν τα ποσοστά της έντασης του πόνου έως το 60%, λόγω ελλιπούς αποτελεσματικότητας και περιορισμού της δόσης, εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών, σε ποσοστό ασθενών 40-60% (Dworkin et al. 2007). Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται γενικά για τον πόνο των επιζώντων από ΑΕΕ, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως αμιτριπυλίνη, λαμοτριγίνη, γκαμπαπεντίνη, τοπιραμάτη, πρεγκαμπαλίνη και SSRI's, που χρησιμοποιούνται ως φάρμακα πρώτης γραμμής, βελτιώνουν τον πόνο στο 70% (Delpont et al. 2018, Widar & Ahlstrom 2002). Λίγες μελέτες ασχολούνται ειδικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε περιπτώσεις ΑΕΕ (Paolucci et al. 2016). Στην παρούσα ανασκόπηση επικεντρωθήκαμε στην αναζήτηση της ασφαλέστερης και αποτελεσματικότερης θεραπείας για την αποκατάσταση του CPSP, όπως προκύπτει από έρευνες της τελευταίας 20αετίας. Διαφαίνεται ότι είναι δύσκολη η πλήρης ανακούφιση του ασθενούς με CPSP λαμβάνοντας ένα μόνο είδος θεραπείας, φαρμακευτική ουσία ή εναλλακτική μέθοδο

Η χρήση των οπιοειδών σε χρόνιο πόνο λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών και της ανάπτυξης ανοχής είναι αμφιλεγόμενη. Τα οπιοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη μεθερπητική νευραλγία και σε περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου

που οφείλεται σε τραυματικές βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα και που η διαχείρισή τους από τους επιστήμονες υγείας είναι δύσκολη. Η χρήση της οξυκωδόνης στη θεραπεία μη καρκινικού χρόνιου κεντρικού πόνου είχε θετικά αποτελέσματα σε 4 άτομα από τα 9 με AEE και CPSP, όμως δεν είναι το ίδιο αποτελεσματική σε περιπτώσεις καταστροφής νεύρου, διότι ο μηχανισμός δράσης των οπιοειδών στη σπονδυλική στήλη ανακόπτεται ή διότι η μηχανική αλλοδυνία και η υπεραλγησία μπορεί να οφείλεται στην υπερδραστηριότητα των νευρώνων λόγω της δράσης των NMDA υποδοχέων που ακολουθεί ένα τραυματισμό νεύρων. Η οξυκωδόνη ήταν περισσότερο αποτελεσματική σε δόσεις άνω των 30mg ημερησίως σε διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών γεγονός που εμπνέει ανησυχία για ανάπτυξη εθισμού και ανθεκτικότητας. Υψηλότερες δόσεις οπιοειδών (λεβορφανόλης) είναι πιο αποτελεσματικές από τις χαμηλές στη μείωση της έντασης του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου που προέρχεται από το κεντρικό ή περιφερικό νευρικό σύστημα, αλλά σε πολλούς ασθενείς, η ανακούφιση του πόνου δεν επιτυγχάνεται ή υπάρχουν αξιοσημείωτες παρενέργειες (Rowbotham 2003). Ειδικά στα άτομα με CPSP η λεβορφανόλη είχε τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητα με 7 άτομα από τα 10 να διακόπτουν τη θεραπεία λόγω παρενεργειών.

Η ευεργετική επίδραση της ντουλοξετίνης σε διαφορετικές μορφές νευροπαθητικού πόνου όπως στην ινομυαλγία, έχει μελετηθεί. Μια τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη των Vranken et al. (2011) για την επίδραση της ντουλοξετίνης, ενός εκλεκτικού αναστολέα πρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης σε ευέλικτες δόσεις, αν και παρουσίασε λίγες παρενέργειες απέτυχε να αναδείξει στατιστικά σημαντική βελτίωση στα άτομα με κεντρικό ή περιφερικό νευροπαθητικό πόνο. Επιπλέον η ντουλοξετίνη δεν επέδρασε στη μείωση της ανικανότητας και δεν επηρέασε θετικά την ποιότητα της ζωής των ατόμων. Υπάρχουν πολλές τυχαίοποιημένες δοκιμές με θετικά αποτελέσματα της πρεγκαμπαλίνης στο νευροπαθητικό πόνο που προέρχεται κυρίως από, μεθερπητική νευραλγία, διαβητική νευροπάθεια, και μετά από κακώσεις στη σπονδυλική στήλη. Αυτό το αντιεπιληπτικό έχει εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα, ασφαλές προφίλ, με ελάχιστες παρενέργειες και δεν επηρεάζει την ηπατική λειτουργία. Η τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή πολυκεντρική συγκριτική δοκιμή των Kim et al. (2011) για την αποτελεσματικότητα της πρεγκαμπαλίνης σε διαφορετικές

δόσεις, ανέδειξε ότι η θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη δε βελτίωσε σημαντικά τα επίπεδα πόνου σε σχέση με την πλασματική ουσία. Η αυξημένη ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο μπορεί να εξηγηθεί λόγω της ποικιλίας των συμπτωμάτων του CPSP, αυξημένων προσδοκιών των ιατρών και των ασθενών, αυξημένου αίσθηματος ασφάλειας από τη νοσηλεία, λόγω της παλινδρόμησης στις μέσες τιμές (regression to mean) καθώς και εξαιτίας περιβαλλοντικών παραγόντων (Vestergaard et al. 2001).

Η μελέτη ατομικής περίπτωσης που πρότεινε την ενδοφλέβια λιδοκαΐνη ως φάρμακο ενάντια στον CPSP των Bharadwaj & Danilychev (2006) είχε θετικά αποτελέσματα σε ασθενή με πολλαπλά προβλήματα και αιμορραγικό ΑΕΕ προς το τέλος της ζωής σε Κέντρο Παρηγορητικής Φροντίδας. Η λιδοκαΐνη έχει ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στο νευροπαθητικό όσο και στον αλγαισθητικό πόνο, καθώς λειτουργεί μπλοκάροντας τους διαύλους νατρίου, σε περιοχές που τα οπιοειδή δεν δρουν. Μετά τη χορήγηση λιδοκαΐνης μειώθηκε στο μισό η χρήση οπιοειδών. Η απόπειρα ανακούφισης του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου με χορήγηση κεταμίνης από το στόμα στη μελέτη περίπτωσης των Vick & Lamer (2011) παρουσίασε θετικό αποτέλεσμα με μείωση της αλλοδυνίας και του αλγαισθητικού πόνου, σταδιακή μείωση της γκαμπαπεπτίνης και διακοπή των οπιοειδών. Η κεταμίνη από το στόμα δεν έχει τυποποιηθεί και δεν είναι ευρείας κυκλοφορίας λόγω και των παρενεργειών που μπορεί να περιλαμβάνουν δυσλειτουργίες νευρικού συστήματος, γνωστικά ελλείματα, ζάλη, οπτικές στρεβλώσεις, αυταπάτες, ψευδαισθήσεις, παρανοϊκά συναισθήματα και διαταραχές ισορροπίας. Για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών από το κεντρικό νευρικό σύστημα, δόθηκε παράλληλα διαζεπάμη.

Ακόμη και αν έχει δοθεί η διάγνωση του CPSP η απόφαση για την ορθή θεραπεία, λόγω της φύσης του παραμένει πολύ δύσκολη. Ο συνδυασμός πρεδνιζόνης και γκαμπαπεντίνης στη μελέτη περίπτωσης των Battle et al. (2016) ανακούφισε τον πονο ασθενούς με CPSP που ακολουθούσε πρόγραμμα αποκατάστασης. Η ασθενής δεν έλαβε τη θεραπεία πρώτης γραμμής όπως αμιτρυπτιλίνη λόγω καρδιολογικού ιστορικού, ούτε καρβαμαζεπίνη λόγω του

κινδύνου ανάπτυξης ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με γκαμπαπεντίνη και πρεδνιζόνη η ασθενής βίωσε σημαντική ανακούφιση του πόνου της. Είναι χαρακτηριστικό ότι η ασθενής δεν είχε υποτροπές, δεν ανέφερε πόνο κατά τη διάρκεια του προγράμματος αποκατάστασης γεγονός που είναι ελπιδοφόρο για πλήρη κάλυψη του κεντρικού πόνου από φαρμακευτική άποψη. Ο ρόλος ενός φλεγμονώδους συστατικού στην ανάπτυξη του πόνου στο CPSP χρησιμεύει ως δυνητικός στόχος για θεραπεία, εκτός από τις προηγούμενες θεωρίες που αφορούν την κεντρική ευαισθητοποίηση για την οποία υπάρχουν επιλογές φαρμακοθεραπείας. Οι Pellicane & Millis (2013) επιχείρησαν να συγκρίνουν σε 12 άτομα μετά από ΑΕΕ και CPSP την επίδραση της χορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης έναντι της χορήγησης φλουβοξαμίνης, γκαμπαπεντίνης, πρεγκαμπαλίνης και λαμοτριγίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό πόνου ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα των ατόμων που έλαβε θεραπεία με στεροειδή σε σχέση με τα άτομα που έλαβαν άλλο φάρμακο, 1 ημέρα μετά την έναρξη της μελέτης και 1 ημέρα πριν την έξοδο από την Αποκατάσταση. Ο αριθμός των ασθενών που συμπεριέλαβε η δοκιμή ήταν μικρός όμως μας έδειξε ότι υπάρχει μια τάση που προτείνει τα στεροειδή ως μια αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση του CPSP.

Εκτός της φαρμακευτικής αντιμετώπισης προτάθηκαν και εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις προκειμένου να αντιμετωπιστεί ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος μετά από ΑΕΕ. Ο CRPS είναι μια επιπλοκή που παράγει αιφνίδιο, παροξυσμικό και φλεγμονώδη πόνο. Η χρήση της θεραπείας καθρέπτη είναι γνωστή στον πόνο μέλους φάντασμα και στον τραυματισμό περιφερικού νεύρου. Η θεραπεία καθρέπτη ενταγμένη σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης βελτιώνει τον πόνο και την κινητικότητα στο πληγέν μέλος και είναι αποτελεσματική στο CRPS (Vural et al. 2016). Η προοπτική ελεγχόμενη δοκιμή με τη χρήση θεραπείας καθρέπτη συμπληρωματικά στη συμβατική θεραπεία Αποκατάστασης ατόμων με κεντρικό πόνο σε σχέση με μόνη τη συμβατική θεραπεία, πρόσφερε μεγαλύτερη ανακούφιση και βελτίωσε τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και το δείκτη ανεξάρτητης διαβίωσης Barthel Index (MBI). Μια μετά-ανάλυση 37 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων πειραματικών δοκιμών για τη θεραπεία καθρέπτη σε ασθενείς με ΑΕΕ, έδειξε βελτίωση στην κινητική λειτουργία και στην αίσθηση του

φλεγμονώδους πόνου στο πάσχον μέλος. Επιπλέον η ομάδα καθρέπτη είχε σημαντικά μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου τον πόνο των ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς μειώθηκε η βαθμολογία στην οπτική αναλογική κλίμακα (Yang et al. 2018). Ωστόσο, υπάρχουν μικρά δείγματα, σφάλματα στις μελέτες, χαμηλή ισχύς και διαφορετικού τύπου και διάρκειας παρεμβάσεις.

Η μη επεμβατική διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) είναι ενθαρρυντική μέθοδος (Morishita et al. 2015) καθώς ρυθμίζει διάφορες δομές και νευρωνικά μονοπάτια που εμπλέκονται στον έλεγχο του πόνου (HyunSoo & WhaSook 2015), αλλά σημείωσε μεγάλες διαφορές στο βαθμό της ανακούφισης από τον πόνο και αποτέλεσε μια αποτελεσματική θεραπεία σε ποσοστό 70% για ασθενείς με CPSP (Owen et al. 2006). Αυτό θα μας οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση της αιτιολογίας του CPSP. Η tDCS βελτίωσε την ανισοροπία ανάμεσα στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου και βελτίωσε τη λειτουργία του προκινητικού φλοιού. Για μελλοντική κλινική διερεύνηση της εγκεφαλικής διέγερσης έχει προταθεί η δημιουργία μιας βάσης δεδομένων μητρώου καταγραφής κλινικά σημαντικών μεταβλητών που περιλαμβάνουν εκτός της ανατομικής θέσης της βλάβης, το χρόνο μεταξύ της έναρξης του ΑΕΕ και της έναρξης του CPSP, αξιολόγηση του πόνου, λεπτομέρειες σχετικά με τις μεθόδους και τις παραμέτρους διέγερσης καθώς και κλινικές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών μετά τη θεραπεία και των ανεπιθύμητων συμβάντων.

Η επαναλαμβανόμενη μαγνητική διέγερση (rTMS) δεν είχε το αναμενόμενο αποτέλεσμα στην ανακούφιση από τον πόνο σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη (Oliveira et al. 2014) ενώ μια σύγκριση επεμβατικής και μη διέγερσης ανέδειξε ότι τα αναλγητικά αποτελέσματα της rTMS περιορίζονται και στο μέγεθος και τη διάρκεια (Moisset & Lefaucheur 2018). Η μελέτη των Oliveira et al. (2014) είχε αρκετούς περιορισμούς όπως την επιλογή της θέσης του πηνίου, το γεγονός ότι η νευροδιαβίβαση δε στόχευσε με ακρίβεια στο σημείο, ότι ο ερευνητής που την εφάρμοσε δεν είχε τυφλοποιηθεί απέναντι στην ομάδα των ασθενών και τέλος το γεγονός ότι η ενεργός μαγνητική διέγερση δεν έχει την ίδια αίσθηση στο

τριχωτό της κεφαλής σε σχέση με την πλασματική διέγερση. Η MCS προτείνεται ως θεραπεία τελευταίας ευκαιρίας σε άτομα που οι προηγούμενες προσπάθειες έχουν αποτύχει. Γνώση των νευροφυσιολογικών μηχανισμών των αναλγητικών επιδράσεων της MCS θα βοηθούσε σαφώς στη βελτίωση της επιλογής των ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη χειρουργική επέμβαση. Τα επίπεδα ανακούφισης από τον πόνο ένα μήνα μετά την παρέμβαση παρέχουν μια ισχυρή πρόγνωση για ένα μακρόχρονο αποτέλεσμα. Η MCS αποτελεί μια ικανοποιητική παρέμβαση και αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδο για τους ασθενείς με αποφρακτικό πόνο μετά από ΑΕΕ που δεν αντιμετωπίστηκε με τη φαρμακευτική αγωγή.

Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία περισσότερες μελέτες χρειάζονται για τη θερμική αισουσαία διέγερση που φαίνεται να προσφέρει αποτελέσματα και είναι απλή μέθοδος (Harrison & Field 2015) ειδικά στον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο. Μια μετα-ανάλυση για το βελονισμό της κεφαλής τόνισε τις σημαντικές βελτιώσεις στο συνολικό ποσοστό αποτελεσματικότητας της μεθόδου, στην κινητική και νευρολογική εικόνα (You 2018) ενώ εξαιρετικά βοηθητικές είναι οι ψυχολογικές παρεμβάσεις, η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (Klit et al. 2009) και η ύπνωση (Dillworth 2012). Η χειρουργική παρέμβαση όπως συμπαθεκτομή, κορδοτομή και θαλαμοτομή θεωρούνται ξεπερασμένες μέθοδοι που δε συνιστώνται λόγω της μικρής διάρκειας των αποτελεσμάτων, των επιπλοκών και της αυξημένης θνητότητας (Kim 2009).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ: Έγινε προσπάθεια να προσεγγιστεί ένα αρκετά εξειδικευμένο θέμα που μοιάζει περίπλοκο στην κατανόηση λόγω της φύσης του. Για να αναλύσουμε σε βάθος και να κατορθώσουμε να παρουσιάσουμε μια ολοκληρωμένη εκδοχή του CPSP και την αποτελεσματικότερη θεραπεία για την αποκατάστασή του, έγινε ανασκόπηση σε άρθρα που δημοσιεύτηκαν την τελευταία εικοσαετία. Στους περιορισμούς της μελέτης αυτής είναι ότι τα άρθρα που είχαμε στη διάθεσή μας είχαν μικρό αριθμό πληθυσμού. Είναι σαφές ότι άρθρα με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών θα μπορούσαν να βοηθήσουν περισσότερο στην επιλογή της καλύτερης θεραπείας. Υπάρχει ενδεχόμενο να παραλήφθηκαν

κάποιες βάσεις δεδομένων ή να έχουν δημοσιευτεί άρθρα που δεν έχουν μεταφραστεί στην αγγλική γλώσσα. Δεν περιλήφθηκαν μελέτες που το περιεχόμενό τους γινόταν γνωστό με καταβολή αντιτίμου και κάποιες που κατά τη διάρκεια της ανασκόπησης ήταν σε εξέλιξη.

E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Επιλέγοντας θεραπεία με οπιοειδή για την ανακούφιση των ατόμων με CPSP μετά από ΑΑΕ πρέπει να γνωρίζουμε ότι με την έναρξη των οπιοειδών υπάρχει πάντα η πιθανότητα αρκετοί ασθενείς να εγκαταλείψουν λόγω παρενεργειών, παρά την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση του πόνου. Ως εκ τούτου μια θεραπεία περισσότερο προσαρμοσμένη στον ασθενή θα έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και υψηλότερη αποτελεσματικότητα. Η θεραπεία με λεβορφανόλη σε υψηλή δόση ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της έντασης του πόνου. Πολλοί ασθενείς ωστόσο δε βρήκαν ανακούφιση από τον πόνο και αρκετοί ακόμη αποσύρθηκαν.

Η ντουλοξετίνη δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο είχε αποτελέσματα στη δυναμική και ψυχρή αλλοδυνία. Περισσότερη έρευνα απαιτείται προκειμένου να αξιολογηθεί ο ρόλος της ντουλοξετίνης στη διαμόρφωση των συμπτωμάτων του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου. Παρά το γεγονός ότι η πρεγκαμπαλίνη δεν επέδειξε στατιστικά σημαντική ανακούφιση του πόνου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο παρουσίασε όμως βελτίωση στην κλίμακα άγχους και στις συνήθειες του ύπνου στοιχεία που συμβάλλουν στη χαμηλή ποιότητα ζωής των ατόμων με CPSP γεγονός που αποδुकνεύει κάποια κλινική χρησιμότητα της πρεγκαμπαλίνης στα άτομα αυτά. Η λιδοκαΐνη έχει προταθεί ως αποτελεσματική θεραπεία για τον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο που ακολουθεί το ΑΑΕ όμως η δράση της περιορίζεται στην ενδοφλέβια χρήση και λόγοι πρακτικότητας εμποδίζουν την ευρεία χρήση της. Θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση του πόνου επέδειξε η κεταμίνη με ταυτόχρονη χορήγηση διαζεπάμης για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών από

το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η μεθυλπρεδνιζολόνη ήδη έχει φανεί χρήσιμη στο CPSP. Ένας συνδυασμός στεροειδούς και αντιεπιληπτικού υπογραμμίζει το πιθανό πλεονέκτημα της αντιμετώπισης του CPSP με ένα επιθετικό πρωτόκολλο φαρμακευτικής αγωγής στην αποκατάσταση ασθενών που αποτρέπει τις ιατρικές επιπλοκές από τη θεραπεία. Περαιτέρω μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν αυτό το συνδυασμό καθώς είναι σχεδόν βέβαιο ότι ο CPSP δεν ανταποκρίνεται σε μία μόνο φαρμακευτική αγωγή.

Σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ταυτόχρονα σύνθετο σύνδρομο περιφερειακού πόνου προσθήκη θεραπείας καθρέπτη σε συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης παρέχει βελτίωση της κινητικότητας και της αντίληψης του πόνου από τη συμβατική θεραπεία (Conventional Therapy) χωρίς θεραπεία καθρέπτη. MT σε συνδυασμό με την ηλεκτρική διέγερση (Electrical Stimulation) για λιγότερο από 4 εβδομάδες μαζί με τη συμβατική θεραπεία αποκατάστασης και MT σε συνδυασμό με CT για λιγότερο από 4 εβδομάδες θα μπορούσαν να είναι οι πιο κατάλληλες παρεμβάσεις για τη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας της ανεξάρτητης διαβίωσης και του πόνου, αντίστοιχα.

Η DCS προσφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα από τις εναλλακτικές μη επεμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης. Η rTMS του PMC/ DLPFC δεν είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση του CPSP. Νέοι στόχοι και άλλες παραμέτροι διέγερσης θα πρέπει να αξιολογηθούν σε αυτή την εξαιρετικά ανθεκτική ομάδα ασθενών. Έχουν διεξαχθεί φαρμακολογικές δοκιμές με στόχο την ορθή επιλογή των ασθενών που θα δεχτούν θεραπεία με επεμβατική εν τω βάθει διέγερση και έχει προταθεί ότι μόνο ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίνονται σε αναλγησία κεταμίνης ή στεροειδών (αλλά όχι σεμορφίνη) θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την MCS αλλά αυτά τα αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί. Συνολικά, παρατηρείται ότι οι αισθητηριακές ανωμαλίες των ατόμων μπορεί να είναι ανασταλτικός παράγοντας της αποτελεσματικότητας της MCS. Ο τακτικός επαναληπτικός κλινικός έλεγχος ίσως διαφωτίσει πολλές πτυχές που οι περισσότεροι ασθενείς αδυνατούν να περιγράψουν με σαφή και αξιόπιστο τρόπο.

Η ποιότητα ζωής είναι χαμηλότερη σε ποσοστό 40% ένα χρόνο μετά το ΑΕΕ (Alagöz 2018). Έχει τονιστεί ότι ειδικά οCPSP μειώνει την ποιότητα της ζωής και οδηγεί σε κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή του ύπνου, εξάρτηση από οπιοειδή μειωμένη κοινωνική αλληλεπίδραση (Kumar & Soni 2009) και επηρεάζει το αποτέλεσμα της αποκατάστασης (Harrison & Field 2015). Η φροντίδα μόνο των σωματικών πτυχών του ΑΕΕ και η παραμέληση του CPSP αποκαλύπτει αδυναμία στην αντιμετώπιση και χαμηλής ποιότητας φροντίδα.Ο πόνος των ασθενών με ΑΕΕ δεν αξιολογείται επαρκώς και δεν καταγράφεται με πιθανό αποτέλεσμα να λάβουν ανεπαρκή αναλγησία (Nesbitt & Moxham 2015), γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη ανησυχία και απροθυμία να εμπλακούν στο πρόγραμμα αποκατάστασης (Zogowitz et al. 2005). Η ανάπτυξη του πόνου μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έχει πολλαπλούς μηχανισμούς και αίτια, γεγονός που εξηγεί γιατί είναι δύσκολο να χαρακτηριστεί κάθε σύνδρομο και να θεραπευτεί κάθε ασθενής με τον ίδια αποτελεσματικότητα. Η ανάγκη για διαχείριση του CPSP θα γίνει πιο επιτακτική όσο συνεχίζει να αυξάνεται η γήρανση του πληθυσμού. Φυσικά και γνωστικά ελλείματα, συναισθηματικές διαταραχές από την πλευρά του ασθενή μετά το ΑΕΕ, φόρτος εργασίας, μη κατάλληλη εκπαίδευση, προβλήματα στην επικοινωνία των Επαγγελματιών Υγείας αλλά και ελλιπής διασύνδεση των Υπηρεσιών Υγείας μεταξύ τους μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπαρκή αντιμετώπιση του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου και σε κατάσταση μόνιμης αναπηρίας.

ΣΤ. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ:ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ

Για να ξεπεραστούν τα εμπόδια που σχετίζονται με τη διαχείριση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου οφείλουμε να ασχοληθούμε με τη λειτουργική και την ψυχολογική κατάσταση του ασθενή, επομένως, ένα πολυδιάστατο σχέδιο διαχείρισης στον νευροπαθητικό πόνο είναι απαραίτητο. Ο νευροπαθητικός πόνος είναι ένα σημαντικό πρόβλημα εξαιτίας του σύνθετου φυσικού ιστορικού, της ασαφούς αιτιολογίας και των πτωχών απαντήσεων σε τυπικές φυσιοθεραπευτικές μεθόδους και προκαλεί σοβαρή αναπηρία (Akyuz & Kenis 2013). Η παροχή εμπειριστατωμένης φροντίδας στα άτομα με αναπηρία δεν μπορεί να γίνει με ένα μονόπλευρο μοντέλο ιατρικής φροντίδας και οι ανάγκες των ατόμων αυτών

μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο αν πολλοί Επαγγελματίες Υγείας συνεργαστούν αποτελεσματικά. Η ολοένα αυξανόμενη πολυπλοκότητα στη Φροντίδα Υγείας και οι προκλήσεις της καθημερινότητας που αναγκάζουν τον ασθενή να επιστρέψει στην παραγωγικότητα απαιτούν αντιμετώπιση από όλους τους Επαγγελματίες Υγείας μαζί (Behm & Gray 2012), με συμμετοχή του ασθενή και της οικογένειας. Απαιτείται μια πολυεπιστημονική προσέγγιση με συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή για την κατάθλιψη, το άγχος, τον ύπνο, τη διαταραχή προσαρμογής και τον πόνο. Αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να συμπεριλάβει κινησιοθεραπεία, με έμφαση στην αυτονομία στις καθημερινές δραστηριότητες (Chiou & Nguyen 2008), ψυχοκοινωνική υποστήριξη, εναλλακτικές παραδοσιακές μεθόδους (θεραπεία καθρέπτη), εναλλακτικές σύγχρονες θεραπείες όπως εικονική πραγματικότητα ταυτόχρονα με κοινωνική υποστήριξη και επαγγελματική συμβουλευτική ώστε να επιτραπεί η ταυτόχρονη διαχείριση ξεχωριστών ζητημάτων που συμβάλλουν στον CPSP.

Για την επίτευξη του πρωταρχικού στόχου που είναι η αποκατάσταση του ασθενή χρειάζεται συνεργασία των Επαγγελματιών Υγείας στην κλινική πράξη και περισσότερη έρευνα για να διαφανούν τα αποτελέσματα της πολύπλευρης ομαδικής προσέγγισης στον ασθενή με CPSP. Προκύπτουν δεοντολογικά ζητήματα για τη διαχείριση των πόρων που σχετίζονται με την παροχή φροντίδας υγείας και τη διαχείριση των ασθενών με πόνο. Τα Υπουργεία Υγείας έχουν δώσει προτεραιότητα στην προληπτική και θεραπευτική φροντίδα και έχουν επικεντρωθεί στη θνησιμότητα, με αντίστοιχα περιορισμένη υπεράσπιση στο σχεδιασμό της αποκατάστασης και αδυναμία αναγνώρισης της συμβολής της στην υγεία του πληθυσμού. Η αποκατάσταση συχνά εξαιρείται από τις διαδικασίες χρηματοδότησης και προγραμματισμού της υγείας, λόγω μη ισχυρής ηγεσίας, πολιτικής υποστήριξης σε εθνικό επίπεδο, καθώς και μη ανάπτυξης και υλοποίησης στρατηγικών σχεδίων και πλαισίων παρακολούθησης. Χρειάζεται ένας οργανωμένος σχεδιασμός διασύνδεσης ήδη από την πρωτοβάθμια φροντίδα που θα συντονίζει την επικοινωνία και τη σύνδεση με τις Μονάδες Αποκατάστασης στις οποίες θα παραπέμπονται όλοι οι ασθενείς ισότιμα και χωρίς διακρίσεις.

Οι επιζώντες από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να πάσχουν από οριακές σωματικές διαταραχές καθώς και από γνωστικές και συμπεριφορικές δυσκολίες. Πολλοί εργάζονται για την επανένταξή τους μέσω των Μονάδων Αποκατάστασης με σκοπό να επιστρέψουν πάλι στο σπίτι τους, στην εργασία και στις συνθήκες ζωής πριν το ΑΕΕ. Αν αναλογιστούμε ότι ο CPSP μπορεί να εμφανιστεί μετά από 1, 3 ή 6 μήνες μετά το επεισόδιο, αντιλαμβανόμαστε ότι μπορεί να εμφανιστεί όταν ο ασθενής έχει επιστρέψει στο σπίτι, επομένως πρέπει να υπάρχει συνέχεια στη φροντίδα και την επικοινωνία με τις Μονάδες Αποκατάστασης ώστε να αντιμετωπίζονται έγκαιρα σωματικές, γνωστικές και συμπεριφορικές παρενέργειες από τη νόσο. Συνδετικός κρίκος μπορεί να είναι ο Κοινοτικός νοσηλευτής που θα εφαρμόζει τακτικές επισκέψεις προκειμένου να παρακολουθεί σε βάθος χρόνου τον ασθενή και να ενημερώνει τη Μονάδα Φυσικής Αποκατάστασης. Απαιτείται περισσότερη αυτονομία του νοσηλευτή, επάρκεια στην εκπαίδευση στο θέμα του πόνου, εξοικείωση με την εφαρμογή των κλιμάκων πόνου, για την αξιολόγηση και μέτρηση του πόνου και γνώσεις στη χρήση των νέων τεχνολογιών.

Η τηλεϊατρική και η ηλεκτρονική υγεία είναι οι όροι που χρησιμοποιούνται συχνά και γενικά αναφέρονται στη χρήση ηλεκτρονικών επικοινωνιών (e-Health) για την παροχή βοήθειας ή για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και στην Ελλάδα σε κάποια μορφή. Η τηλεϊατρική αναφέρεται σε τηλεπικοινωνιακά συστήματα και περιλαμβάνει τη χρήση της τεχνολογίας για την υποβοήθηση, παράδοση και υποστήριξη των Υπηρεσιών Υγείας (π.χ. τηλεφωνικά κέντρα, κινητά τηλέφωνα, βιντεοδιασκέψεις και πλατφόρμες στο διαδίκτυο), καθώς και σε εξελίξεις στον τρόπο καταγραφής, αποθήκευσης (π.χ. ηλεκτρονικά αρχεία / ημερολόγια και τεχνολογίες ανίχνευσης). Μια τέτοια σύγχρονη προσέγγιση θα μπορούσε να συμπεριλάβει όλες τις τεχνολογίες επικοινωνίας και πληροφόρησης και να τις ενσωματώσει ειδικά στον τομέα διαχείρισης του πόνου.

Το νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να σχεδιάσει μελλοντική έρευνα για την αξιολόγηση, μέτρηση και θεραπεία του CPSP. Έρευνα στο συνδυασμό των χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών ουσιών, των διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπειών και στους παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόληψη των παρενεργειών από το ΑΕΕ. Τέλος απαιτείται περισσότερη έρευνα που θα αξιολογεί το σχεδιασμό και την υλοποίηση του προγράμματος αποκατάστασης με γνώμονα την αποτελεσματικότητα στο άτομο σε όλες τις πτυχές της ζωής του.

Ελληνική βιβλιογραφία

Αργύρα Ε., Βαδαλούκα Α., Σιαφάκα Ι., Αναστασίου Ε., Παπαδόπουλος Γ. (2006). Αντιμετώπιση Οξέος και Χρόνιου Πόνου. Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων και Περιοδικών, ΕΦΥΡΑ, Ιωάννινα.

Βασιλάκος Δ. (2008). Ο Πόνος και η Αντιμετώπισή του. Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων και Περιοδικών, ΕΦΥΡΑ, Ιωάννινα.

Ιατρού Χ. (2003). Όσα πρέπει να γνωρίζουμε για τον αλγαισθητικό πόνο. Ελληνικό Περιοδικό Περιεγχειρητικής Ιατρικής, Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Βορείου Ελλάδας, Θεσσαλονίκη.

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Alagöz A. N., Acar B. A., Acar T. (2018). The Relationship Between Pain Level and Quality of Life And Sleep Disorder in Patients with Central Post-Stroke Pain. Istanbul Medicine Journals, 19 (4) 281-4.

Akyuz G., Kenis O. (2013). Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Treatment of Neuropathic Pain. International Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, (1)4.

Angst M. S., Clark J. D. (2006). Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. Anesthesiology, (104) 570–87.

Appelros P. (2006). Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population -based study. International Journal of Rehabilitation Research, December; 29 (4) 329 - 33.

Arbor C.,Gélinas C. (2014).Behavioral and physiological indicators of pain in non-vertebrates with traumatic brain injury. Integrated overview,Nursing Pain Management, 15(2), 506-518.

Aretha D.,KaranikolasM., SwarmR.,MonanteraG., KiekkasP.,TsolakisI., FilosK. (2010). Optimized Perioperative Analgesia Reduces Phantom Pain Frequency and Intensity in Lower - Limb Amputation. A Prospective, Randomized, Double – Blind Clinical Trial.(PW 416), 13th World Congress on Pain (IASP Meeting), Montreal.

Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T. S.,NurmikkoT. (2010).EFNSguidelinesontheparmacologicaltreatmentofneuropathicpain: RevisionEuropeanJournals ofNeurology,17:1113–1188.

AttalN., GaudéV., Brasseur L., Dupuy M., Guirimand F., Parker F., Bouhassira D. (2005). Intravenous lidocaine in central pain. A double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. Neurology, 54 (3) 564-74.

BatlleL., MattieR.,IrwinR. (2016).A Medication Combination for the Treatment of CentralPoststroke Pain via the Adjuvant Use of Prednisone WithGabapentin: A Case Report. Physical Medicine and Rehabilitation, 8: 278-281.

Behm J., Gray N.(2012). Rehabilitation nursing: a contemporary approach to practice. Jones & Bartlett Learning, 5th Edition, 51-62.

Bharadwaj P., Danilychev M. (2006).Central Post-Stroke SyndromeTreatedwith Parenteral Lidocaine. Pain, 32: 5.

BoivieJ. (2006). Central post -stroke pain. Handbook of Clinical Neurology, 48 (81) 715–730.

BowsherD. (2001). Stroke and central poststroke pain inan elderly population. Journal of Pain 2: 258–261.

Bowsher D.(2005). Allodynia in relation to lesion site in central post-stroke pain. *Journal of Pain*, 6(11) 736–740.

Canavero S., Bonicalzi V. (2007). Central pain of brain origin: epidemiology and clinical features. *Central pain syndrome: pathophysiology, diagnosis and management*. 1 edition, Cambridge University Press, 9–99.

Canavero S., Bonicalzi V. (2004). Intravenous subhypnotic propofol in central pain: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clinical Neuropharmacology*, 27:182–86.

Chen B., Stitik T. P., Foye P. M., Nadler S. F., DeLisa J. A. (2002). Central post-stroke pain syndrome: Yet another use for gabapentin? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 81(9) 718–720.

Chen P., Wong T. C., Chu M. C. (2004). Chronic pain management: A paradigm change. *The Hong Kong Practitioner*, 26(6) 277–284.

Chiou H., Nguyen M. M. (2008). Poster 223: A Multidisciplinary Approach to Management of Central Post-Stroke Pain: A Case Report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89 (11)93.

Chiou Lih., Chu Hu., Sherry Shu-Jung, Ho Yu-Cheng, (2013). Targeting the cannabinoid system for pain relief? *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 51: 161-170.

Corbetta D., Sarasso E., Agosta F., Filippi M., Gatti R. (2018). Mirror therapy for an adult with central post-stroke pain: a case report *Archives of Physiotherapy*, 8(4).

Costigan M., Scholz J., Woolf C. J. (2009). Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annual Review of Neuroscience*, 32: 1 – 32.

Creutzfeldt C. J., Holloway R. G., Walker M. (2012). Symptomatic and palliative care for stroke survivors. *Journal of General Internal Medicine*, 27(7) 853–860.

Delpont B., Blanc C., Osseby G. V., Hervieu-Be`gue M., Giroud M. (2018). Pain after stroke: A review. *Be`jot b. revue neurologique*, 174: 671–674.

Dickenson A. (1996). Pharmacology of pain transmission control. In: James N Cambell (Edition), *Pain, An updated review*. IASP press, Seattle 1996, 113-21.

Dillworth T., Mendoza M. M., Jensen M. P. (2012). Neurophysiology of pain and hypnosis for chronic pain. *Translational Behavioral Medicines*, 2(1) 65–72.

Dworkin R. H., Backonja M., Rowbotham M. C., Allen R. R., Argoff C. R., Bennett G. J., Bushnell M. C., Farrar T. J., Galer S. B., Haythornthwaite A. J., Hewitt J. D., Loeser D. J., Max B. M., Saltarelli M., Schmader E. K., Stein Ch., Thompson D., Turk D., Wallace S. M., Watkins R. L., Weinstein M. Sh. (2003). Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Archives of Neurology*, 60:1524–34.

Dworkin R., O'Connor A., Backonja M., Farrar J., Finnerup N., Troels N., Jensen S., Kalso E. Loeser E., Miaskowski C., Nurmikko T., Portenoy R., Rice A., Stacey B., Treede R.-D., I, Turk D., Wallace M. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*, 132 :237–251.

Fasold O., Von Brevern M., Kuhberg M., Ploner C. J., Villringer A., Lempert T., Wenzel, R. (2002). Human Vestibular Cortex as Identified with Caloric Stimulation in Functional Magnetic Resonance Imagin. *Neuro Image*, 17:1384–1393.

Finnerup N. B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R. H., Gilron I, Haanpaa M., Hansson P., Jensen T.S., Kamerman P. R., Lund K., Moore A., Raja S. N., Rice A. S., Rowbotham M., Sena E., Siddall P., Smith B. H., Wallace M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurology*, 14:162–173.

Fitzek S., Baumgartner U., Fitzek C., Magerl W., Urban P., Thömke F., Marx J., Treede R.D., Stoeter P., Hopf H.C. (2001). Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction. *Annals of Neurology*, 49: 493–500.

Flaster M., Meresh E., Rao M., Biller J. (2013). Central poststroke pain: Current diagnosis and treatment. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 20(2), 116–123.

Gahimer J., Wernicke J., Yalcin I., Ossanna M. J., Wulster – Radcliffe M., Viktrup L. (2007). A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Current Medical Research and Opinion*, 23:175–184.

García-Larrea L., Peyron R., Mertens P., Gregoire M. C., Lavenne F., Le Bars D., Convers P., Mauguie Á. M., Sindou M., Laurent B., (1999). Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET scan and electrophysiological study. *Pain*, 83 ;259-273.

Gilron, I., Bailey, J., Tu, D., Holden, R., Weaver, D., Houlden, R. (2005) Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. *The New England Journal of Medicine*, 352:1324-34.

Greenspan J. D., Ohara S., Sarlani E., Lenz F.A. (2004). Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain*, 109:357–66.

Haanpaa M., Treede F. D., (2010). Diagnosis and classification of neuropathic pain. *International Association for the Study of Pain, Clinical Updates*, 18:1–6.

Haanpaa M., Attal N., Backonja M., Baron R., Bennett M., Bouhassira D., Cruccu G., Hansson P., Haythornthwaite J. A., Iannetti G.D., Jensen T.S., Kauppila T., Nurmikko T. J., Rice A. S., Rowbotham M., Serra J., Sommer C., Smith B. H., Treede R. D., (2011) NeuPSIG, guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 152:14-27.

Hadjitsravropoulos T., Craig K. D.(2004). An Introduction to Pain. Psychological Perspectives. New Jersey, USA: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.

Hansen A. P., Marcussen N. S., Klit H., Andersen G., Finnerup N. B., Jensen T. S. (2012). Pain following stroke: A prospective study. *European Journal of Pain*, 16(8), 1128–1136.

Harrison R., A., Field T., S. (2015). Post Stroke Pain: Identification, Assessment, and Therapy. *Cerebrovascular Diseases*, 39:190–201.

Hellenic Society of Algology (2017). Greek Chapter of IASP & EFIC, Θέματα Συνεχζόμενης Εκπαίδευσης Στην Αλγολογία.

Hojsted J., Sjogren P. (2007). Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *European Journal of Pain*, 11:490–518.

Hong J. H., Bai D. S., Jeong J. Y., Choi B. Y., Chang C. H., Kim S. H., Ahn S. H., Jang S. H. (2010). Injury of the spino-thalamo-cortical pathway is necessary for central post stroke pain. *European Neurology*, 64 (3), 163–168.

HyunSoo Oh., WhaSookSeo, (2015). A Comprehensive Review of Central Post-Stroke Pain, *Pain Management Nursing*, 16, (5) October, 804-818.

İrdesel J. (2005). Central Post-Stroke Pain: Diagnosis and Treatment. *Turkish Journals of Physical Medicine and Rehabilitation*, 51: 19-22.

Jensen M. P., Chodroff M. J., Dworkin R. H. (2007). The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*, April; 68 (15): 1178 – 82.

Jensen M. P., McArthur K. D., Barber J., Hanley M. A., Engel J. M., Romano J. M., Cardenas D. D., Kraft G. H., Hoffman A. J., Patterson D. R.(2006). Satisfaction with, and the Beneficial Side Effects of, Hypnotic Analgesia. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 54: 432-447.

Jensen M. P. (2008).The neurophysiology of pain perception and hypnotic analgesia: implications for clinical practice. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 51(2):123–148.

Jonsson A. C., Lindgren I., Hallstrom B., Norrving B., Lindgren A., (2006). Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 77:590–95.

Kim J. H., Park C. G. (2014).A Case Report of Central Post-stroke Pain Patient Treated with Scalp Acupuncture (MS6 and MS7) and Usual Treatment of Korean Medicine. *Journal of Acupuncture Research*, 31 (3): 57-65.

Kim J. S., Bashford G., Murphy, T.K., Martin A., Dror V., Cheung R. (2011).Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain*, 152:1018-1023.

Kim J. S. (2009). Post -stroke pain. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(5), 711–721.

Kim J. S.(2003).Central post-stroke pain or paresthesia in lenticulocapsular hemorrhages. *Neurology*, Sep 9;61(5):679–82.

Kim J.S., Choi-Kwon S. (1999).Sensory sequelae of medullary infarction: differences between lateral and medial medullary syndrome. *Stroke*, 30(12):2697–703.

Kishimoto, Y., Okamoto, N., Saeki, K., Tomioka, K., Obayashi, K., Komatsu, M., Kurumatani, N., (2016) Bodily pain, social support, depression symptoms and stroke history are independently associated with sleep disturbance among the

elderly: a cross-sectional analysis of the Fujiwara-kyo study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 21: 295-303.

Klit H., Finnerup N. B., Jensen T. S. (2009) Central post-stroke pain. Clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurology*, 8(9), 857–868.

Kong K. H., Woon V.-C., Yang S.-Y.,(2004). Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85:35-40.

Kremer M., Salvat, E.,Muller, A., YalcinI.,BarrotM. (2016). Antidepressants and Gabapentinoids in Neuropathic Pain: Mechanistic Insights in *Neuroscience*, 338: 183–206.

Krug E., Cieza A. (2017). Strengthening health systems to provide rehabilitation services. *European Journals of Physical Rehabilitation and Medicine*, 53(2):153–4.

KumarB., KalitaJ., KumarG., MisraU. K. (2009).Central poststroke pain: A review of pathophysiology and treatment. *Anesthesia and Analgesia*,108: 1645-1657.

Kumar G., Soni C. R. (2009). Central post-stroke pain. Current evidence: *Journal of the Neurological Sciences*, 284, 10–17.

Kuptniratsaikul V., Kovindha A., Suethanapornkul S., ManimmanakornN., Archongka Y. (2009). Complications during the rehabilitation period in Thai patients with stroke: a multicenter prospective study. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88: 92–99.

Landerholm A. H., Hansson, P. T. (2011). Mechanisms of dynamic mechanical allodynia and dysesthesia in patients with peripheral and central neuropathic pain. *European Journal of Pain*, 15 (5), 498–503).

LARA. Department of Licensing and Regulatory Affairs: MAPS Statistics. Available at: http://www.michigan.gov/lara/0,4601,7-154-72600_72603_55478_55484.

Leung A., Donohue M., Xu R., Lee R., Lefaucheur J. -P., Khedr E. M., Saitoh Y., Andre´ - Obadia L., Rollnik J., Wallace M., Chen, R. (2009). rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis *The Journal of Pain*, 10, 12 (December), 1205-1216.

Lewis P. R., Kriukelyte I. (2016). Complex neuropathic pain states. *Pain, Anaesthesia And Intensive Care Medicine*, 17:11.

Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62: 1–34.

Loeser J. D., Treede R. D. (2008). The Kyoto Protocol of Basic Pain Terminology of IASP for Pain. 137 (3), Pp 473-477.

Masanori O., Mitsuhiro Y. (1990). Pain and Neurotransmitters *Cellular and Molecular Neurobiology*, 10:293-302.

McGeoch P. D., Williams L.E., Lee R. R., Ramachandran V. S. (2008). Behavioral evidence for vestibular stimulation as a treatment for central post-stroke pain *Journals of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 79;1298-1301.

Meschia J. F., Bruno A. (1998). Post-stroke complications: Epidemiology and prospects for pharmacological intervention during rehabilitation (Review). *Central Nervous System Drugs*, 9(5), 357–370.

Misra U. K., Kalita J., Kumar B. (2008). A study of clinical, magnetic resonance imaging, and somatosensory-evoked potential in central post-stroke pain. *Journal of Pain*, 9:1116–22.

Moisset X., Lefaucheur J. P. (2018). Non pharmacological treatment for neuropathic pain: Invasive and non-invasive cortical stimulation. *Revue neurologique*, Elsevier Masson France. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.014>

Morishita T., Hyakutake K., Saita K., Takahara M., Shiota E., Inoue T. (2015). Pain reduction associated with improved functional interhemispheric balance following transcranial direct current stimulation for post-stroke central pain: a case study. *Journal of Neurological Sciences*, 358: 484–485. doi:10.1016/j.jns.2015.08.1551

Mozaffarian D., Benjamin E., Blaha M., Chiuve S., Cushman M., Sandeep R. D., Rajat D., Ferranti S., Floyd S., Fornage M., Gillespie C., Isasi C., Jiménez M., Jordan L. C., Judd S., Lackland S., Matsushita K., Mussolino D. E., Nasir K., Neumar R., Palaniappan L., Pandey D., Thiagarajan R., Reeves M., Ritchey M., Rodriguez C., Roth G., Rosamond, W., Sasson C., Towfighi A., Tsao C., Turner M., Virani, S., Voeks J., Willey, J., Wilkins J., Wu, J., Alger H., Wong S., Muntner P. (2014) Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4):29–322.

Nandi D., Smith H., Owen S., Joint C., Stein J., Aziz T., (2002). Peri-ventricular grey stimulation versus motor cortex stimulation for post stroke neuropathic pain. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9(5), 557–561.

Nash V. R., Ponto J., Townsend C., Nelson P., Bretz M. N. (2013). Cognitive Behavioral Therapy, Self-Efficacy, and Depression in Persons with Chronic Pain. *Pain Management Nursing*, 14, 4 (December), 236-243.

Nesbitt J., Moxham S. (2015). *BMJ Quality Improvement Reports; Improving pain assessment and management in stroke patients* u203375.w3105 doi: 10.1136/bmjquality.u203375.w3105

Nicholson B. D., (2004). Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology*, 9 (62), 30–36.

Nuti C., Peyron R., Garcia-Larrea L., Brunon J., Laurent B., Sindou M., Mertens P. (2005). Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* ,118:43–52.

Oliveira R. A., Andrade D. C., Mendonc M., Barros R.,Luisoto T., Myczkowski M. L., Marcolin M. A.,Teixeira M. J. (2014).Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Premotor/Dorsolateral Prefrontal Cortex Does Not Have Analgesic Effect onCentral Poststroke Pain. *The Journal of Pain*, 15 (12), 1271-1281.

OliveiraR. A., AndradeD. C., MachadoA.G., TeixeiraM. J.(2012)Centralpoststrokepain: Somatosensoryabnormalitiesandthepresenceofassociatedmyofascialpainsyndrom e. *Biological and Medical Center of Neurology*, 12:89.

Omuigui S. (2007). The Biochemical Origin of Pain – Proposing a new law of Pain: The originof all Pain is Inflammation and the Inflammatory Response PART 1 od 3 – A unifyinglaw of pain. *Medical Hypotheses*,69(1), 70 – 82.

Onat Ş. Ş., Delialioğlu S. Ü., Kulaklı F., ÖzelS. (2016).The effects of central poststroke pain on quality of life and depression in patients with stroke. *JournalofPhysical Therapy and Science*, 28: 96-101.

Owen S., Green A., Stein J., Aziz T. (2006). Deep brain stimulation for the alleviation of post stroke neuropathic pain. *Pain*, 120(1–2), 202–206.

Paolucci S., Iosa M., Toni D., Barbanti P., Bovi P., CavalliniA., CandeloroE., Mancini A., Mancuso M., Monaco S., Pieroni A., Recchia S., Sessa M., Strambo D., Tinazzi M., Cruccu G., Truini A., Prevalence and time course of post-stroke pain: a multicenter prospective hospital-based study. *Pain andMedicine*, 2016;17(5):924–30.

Pellicane A. J., Millis S. R. (2013) Efficacy of methylprednisolone versus other pharmacologic interventions for the treatment of central poststroke pain: A retrospective analysis. *Journal of Pain Research* ,6:557-563.

Pickering A. E., Thornton S. R., Love-Jones S. J., Steeds C., Patel N. K. (2009). Analgesia in conjunction with normalization of thermal sensation following deep brain stimulation for central post-stroke pain. *Pain*, 147(1–3), 299–304.

Poreisz C., Boros K., Antal A., Paulus W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72:208-214. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.01.004

Porreca F., Ossipon M. H., Gebhart G. F. (2002). Chronic pain and medullary facilitation. *Trends in Neuroscience*, 25:319-325.

Rainville, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Current Opinion in Neurobiology*, 12:195-204.

Ramachandran V. S., Altschuler E. L. (2009). The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*, 132:1693–1710.

Riedel W., Neck, G. (2001). Nociception pain, and antinociception: current concepts. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 60:404-415.

Rowbotham M. C., Twilling L., Davies P. S., Reisner L., Taylor K., Mohr D. (2003). Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *New England Journal of Medicine*, 348:1223-32.

Rubinfeld M. G., Scheffer B. (2009). *Critical Thinking TACTICS for Nurses: Achieving the IOM Competencies* Jones & Bartlett Learning, 2nd Edition, 180-200.

Secret J. (2007). Rehabilitation and rehabilitation nursing. In K. I., Mauk (E.d.) *The specialty practice of rehabilitation nursing. A core curriculum* (5th edition, 2-12). Glenview, IL. : Association of Rehabilitation Nurses.

Seghier M. L., Lazeyras F., Vuilleumier P., Schnider A., Carota A. (2005). Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in a case of central post stroke pain. *Journal of Pain*, 6(3), 208–212.

Seifert C. L., Mallar Chakravarty M., Sprenger T. (2013). The complexities of pain after stroke: A review with a focus on central post-stroke pain. *Pain Medicine*, 55(1-10).

Sindrup S. H., Otto M., Finnerup N. B., Jensen, T. S. (2005). Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology*, 96, 399–409.

Siniscalchi A., Gallelli L., De Sarro G., Malferrari G., Santangelo E. (2012). Antiepileptic drugs for central post-stroke pain management. *Pharmacological Research*, 65 171– 175.

Skelton K., Ressler K. J., Norrholm S. D., Jovanovic T., Bradley-Davino B. (2012). "PTSD and gene variants: New pathways and new thinking. *Neuropharmacology*, 62 (2): 628–637.

Tasker R. R. (2001). Micro electrode findings in the thalamus in chronic pain and other conditions. *Stereotactic Functional Neurosurgery*, 77(1–4):166–8.

Thair H., Holloway L. A., Newport R., Smith, D. A. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. *Frontiers in Neuroscience*, 11: 641.

Thienhaus O., Cole B. E. (2002). Classification of pain. In: Weiner RS. Pain management: a practical guide for clinicians, 6th edition, Chemical Rubber Company Press, New York.

Tsay S. (2004). Acupressure and fatigue in patients with end-stage renal disease – A randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 41(1), 99–106.

Turk D. C., Flor H. (1999). Chronic pain: a biobehavioral perspective. *Turk RJGDC, Psychosocial factors in pain: critical perspectives*. New York: Guilford Press, 18–34.

Vestergaard K., Andersen G., Gottrup H., Kristensen B. T., Jensen T. S. (2001). Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*, 56:184–90.

Vick P. G., Lamer T. J. (2001). Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain*, 92 :311-313.

Vranken J. H., Dijkgraaf M. G. W., Kruis M. R., van Dassel N. T., van der Vegt M. H. (2005). Iontophoretic administration of S(C)-ketamine in patients with intractable central pain: A placebo-controlled trial. *Pain*, 118; 224–231

Vural P. S., Nakipoglu Yuzer, F. G., Ozcan S. D., Ozgirgin N., Sibel Demir Ozbudak D. S. (2016). Effects of Mirror Therapy in Patients with Stroke with Complementary Regional Pain Syndrome Type 1: A randomized controlled trial, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97, 575-81.

Walco G., Dworkin R., Krane E., LeBel A., Treede R-D. (2010). Neuropathic pain in children: special considerations. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3), 33–41.

Wells-Federman C., Arnstein, P., Caudill M. (2002). Nurse-led management program: Effect on self-efficacy, pain intensity, pain-related disability, and depressive symptoms in chronic pain patients. *Pain Management Nursing*, 3(4),131–140.

Whiting P. F., Wolff R.F., Deshpande S., Di Nisio M., Duffy S., Hernandez A.V., Keurentjes J.C., Lang S., Misso K., Ryder S., Schmidtkofer S., Westwood M., Kleijnen J. (2015). Cannabinoids for medical use. *Journal of AmericanMedicalAssociation*, 313: 2456-2473

Widar M., Ahlstrom G. (2002). Disability after a stroke and the influence of long-term pain on everyday life. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, September, 16(3):302–10.

WidarM., Ahlstrom G. (2004). Coping with Long-Term Pain After a Stroke. *Journal of Pain and Symptom Management*, 27, 3.

WidarM., Samuelsson L., Karlsson S., Tivenius,Ahlstro¨m, G. (2002).Long-TermPainCondition After A Stroke. *JournalRehabilitationMedicine*, 34: 165–170.

Widerstrom-Noga E.,Loeser Jensen S. T.,Finnerup N. (2017). The Journal of Pain, AAPT Diagnostic Criteria for Central Neuropathic Pain.18 (12) 1417-1426.

Wilsey B.,MarcotteT., Deutsch R.,Gouaux B., Sakai S. T., Donaghe H. (2013). Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain, *The Journal of Pain*, 14, 2: 136-148.

WorldHealthOrganization(2018).WHO/HIS/SDS/2018.40.Access rehabilitation in primary health care: an ongoingchallenge.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325522>.

World Health Organization (WHO 2017). *Rehabilitation in health systems*. Geneva.

World Health Organization, (2012) *Guidelines on the pharmacological treatment of persistingpain in children with medical illnesses*. (ΕλληνικήΈκδοση, Μέριμνα, (2013), ΕκδόσειςΓκόννη, Αθήνα).

World Health Organization (1991). A proposed standard international acupuncture nomenclature: Report of a WHO scientific group. Retrieved 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40001/1/9241544171_eng.pdf.

Yang Y., Zhao Q., Zhang Y., Wu Q., Jiang X. Cheng G. (2018). Effect of Mirror Therapy on Recovery of Stroke Survivors: A Systematic Review and Network Meta-analysis *Neuroscience*, 97: 318–336.

You Y.-N., Song M.-Y., Park Gw.-Ch., N., Ch.-Su Han J.-Y., Cho M.-R., Kim J.-H. (2018). Meta-analysis on randomized controlled trials for scalp acupuncture treatment of stroke: A systematic review. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 15; 38(4), 465-479.

Zorowitz R. D., Smout R. J., Gassaway J. A., Horn S. D. (2005). Usage of pain medications during stroke rehabilitation: the Post-Stroke Rehabilitation Outcomes Project (PSROP). *Top Stroke Rehabilitation*, 12 (4), 37–49.


ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Κλίμακες Πόνου

a **Verbal Rating Scale (VRS)**

0. No pain	1. Mild pain	2. Moderate pain	3. Severe pain	4. Extreme pain	5. Worst possible pain
------------	--------------	------------------	----------------	-----------------	------------------------

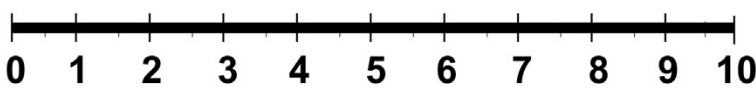
b **Visual Analogue Scale (VAS)***

No pain  Worst possible pain

0 10


**A 10-cm baseline is recommended for VAS scales.*

c **0-10 Numeric Pain Intensity Scale**

No pain  Worst possible pain

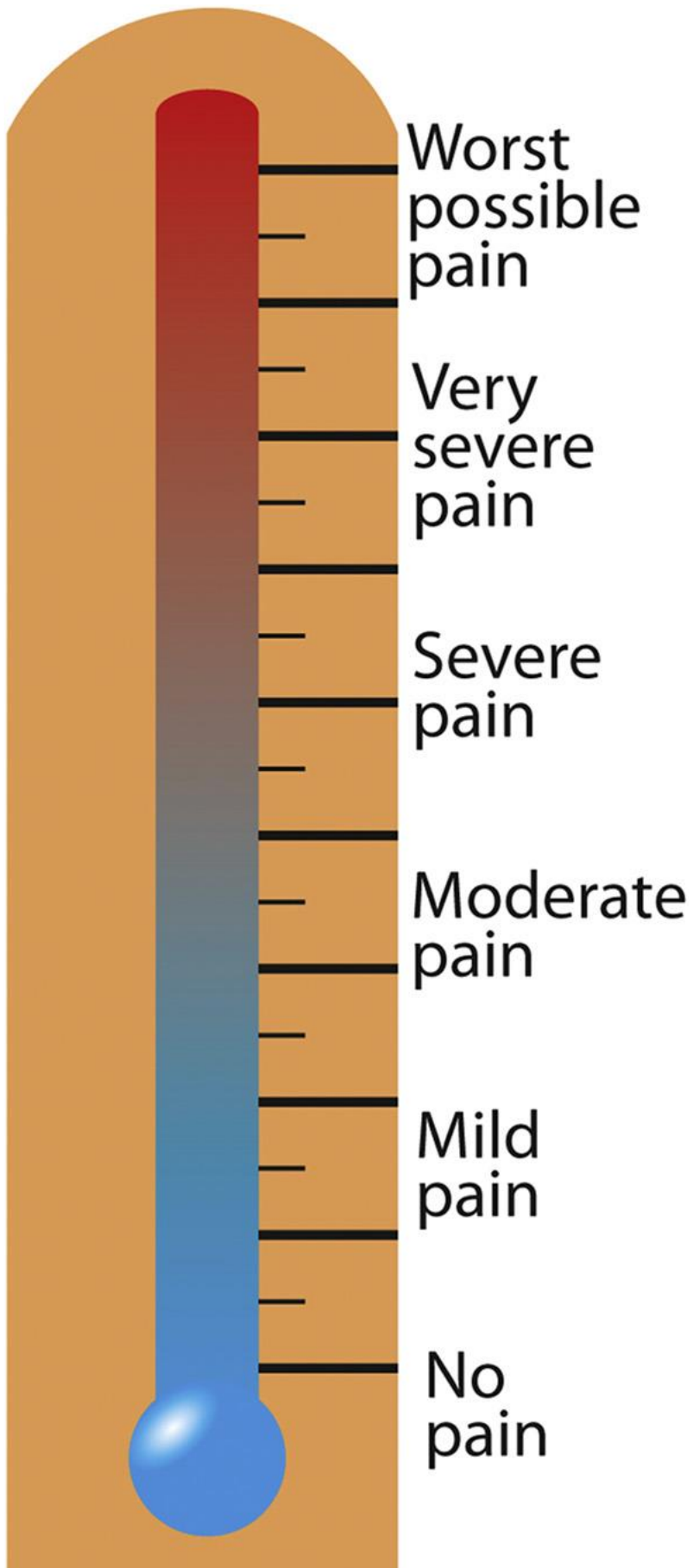
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

d **Faces Pain Rating Scale**

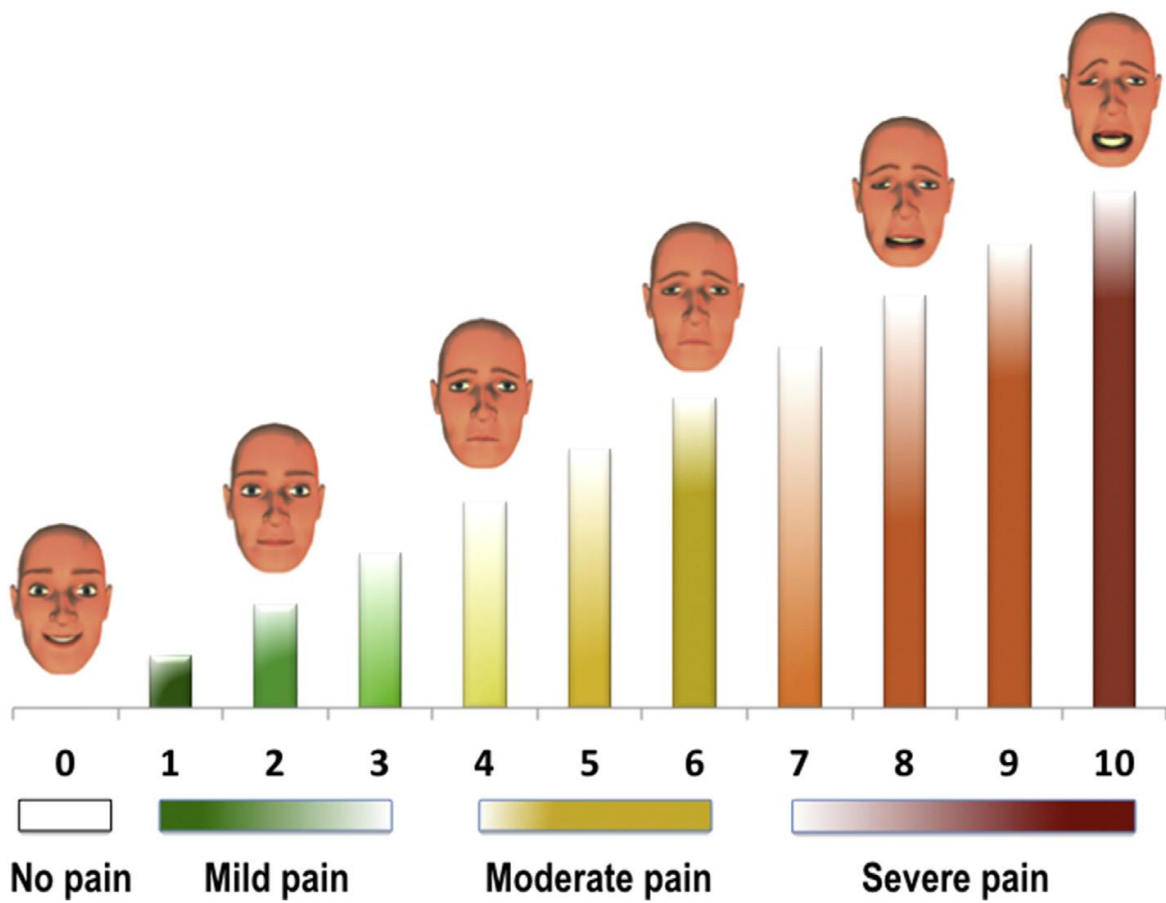


0 1 2 3 4 5 6

Θερμόμετρο πόνου



Παράδειγμα Visual Numerical Scale



Παράδειγμα Self Assesment Pain Scale

The diagram shows a human figure from the front and back, with 14 red dots indicating pain assessment points. Each point is connected to a scale from 0 to 3. The scales are arranged as follows:

Body Part	Scale
Head	0 1 2 3
Chest	0 1 2 3
Left arm	0 1 2 3
Left forearm	0 1 2 3
Abdomen	0 1 2 3
Left buttock	0 1 2 3
Left thigh	0 1 2 3
Left leg	0 1 2 3
Neck	0 1 2 3
Upper back	0 1 2 3
Right arm	0 1 2 3
Right forearm	0 1 2 3
Low back	0 1 2 3
Right buttock	0 1 2 3
Right thigh	0 1 2 3
Right leg	0 1 2 3

Total SAPS