



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ - ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο Ρόλος της Μικρογλοίας στον Χρόνιο
Νευροπαθητικό Πόνο. Επισκόπηση

Καράβης Μιλτιάδης, MD

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ - ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο Ρόλος της Μικρογλοίας στον Χρόνιο Νευροπαθητικό Πόνο. Επισκόπηση.

Καράβης Μιλτιάδης, MD

Διπλωματική Εργασία που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης μεταπτυχιακού τίτλου του Προγράμματος Μεταπτυχιακών σπουδών «ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ»

ΑΘΗΝΑ 2019

© Καραβης Γ. Μιλτιάδης, Αθήνα, Μάιος 2019

Υποψήφιος: Μιλτιάδης Γ. Καραβης

Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας: Ο ρόλος της μικρογλοίας στον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο. Επισκόπηση.

Η παρούσα διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των προαπαιτούμενων υποχρεώσεων για απόκτηση Μεταπτυχιακού Τίτλου σπουδών στην Αλγολογία, στο Κέντρο Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής – Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών και εγκρίθηκε την Τρίτη 21^η Μαΐου 2019 από τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.

Εξεταστική επιτροπή:

Ερευνητικός σύμβουλος / επιβλέπων:

Γεώργιος Γεωργούδης, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

Μέλος επιτροπής:

Ιωάννα Σιαφάκα, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΠΟΝΟΥ, ΕΚΠΑ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΜΠΣ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ

Μέλος επιτροπής:

Αθηνά Βαδαλούκα, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ –
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, ΕΚΠΑ.

Περίληψη

Θεωρητικό πλαίσιο: Τα μικρογλοιακά κύτταρα (ή μικρογλοία) αποτελούν το 10% των κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Είναι εξειδικευμένα μακροφάγα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος υπεύθυνα για τη φυσική ανοσία του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου με ρόλο τοποτηρητή. Κινούνται ανεξάρτητα, χωρίς να συνδέονται με οποιαδήποτε δομή και «περιπολούν» συνεχώς κάθε νωτιαία ή εγκεφαλική περιοχή. Η συνεχής επαγρύπνηση, προστατεύει εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό από εισβολείς, μικρόβια, απομυελίνωση, τραύματα, καθώς και μεταλλαγμένα ή ελαττωματικά κύτταρα. Τα μικρογλοιακά κύτταρα εξετάζουν και αξιολογούν συνεχώς τη χρησιμότητα των συνάψεων, δίνοντας προτεραιότητα στις συχνά χρησιμοποιούμενες συνάψεις. Οι δύο χαρακτηριστικοί μικρογλοιακοί φαινότυποι, ο M1 (προφλεγμονώδης ή νευροτοξική μορφή) και ο M2 (αντιφλεγμονώδης ή νευροπροστατευτική μορφή) αναλαμβάνουν τον δύσκολο ρόλο της αμυντικής ομοιοστασίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Για την επίτευξη τόσο πολύπλοκων ρόλων, η μικρογλοία διαθέτει έναν σημαντικό αριθμό υποδοχέων και χημικών μεσολαβητών μέσω των οποίων επικοινωνεί με τα μακρογλοιακά, νευρικά και υποστηρικτικά κύτταρα του νευρικού ιστού. Έρευνες των τελευταίων ετών έδειξαν ότι η μικρογλοία, πλην της ανοσορρύθμισης, είναι ένας βασικός συντελεστής πρόκλησης και διατήρησης του νευροπαθητικού πόνου, της απτικής αλλοδυνίας και της κεντρικής ευαισθητοποίησης.

Σκοπός: Αντικείμενο της παρούσας διατριβής είναι η ποιοτική και κριτική ανασκόπηση της σχετικής με την μικρογλοία και τον νευροπαθητικό πόνο βιβλιογραφίας. Μελετήσαμε τα αποτελέσματα κάθε δημοσιευμένης έρευνας (από το 2006 έως σήμερα), σε ανθρώπους και ζώα, σε περιφέρεια, νωτιαίο μυελό και εγκέφαλο με στόχο να διερευνηθεί ο ρόλος της μικρογλοίας στον νευροπαθητικό πόνο. Επίσης, εξετάσαμε λεπτομερώς τις έρευνες και τις ανασκοπήσεις, που έχουν εκπονηθεί και περιγράφουν τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς στους οποίους εμπλέκεται η μικρογλοία και σχετίζονται με τον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο. Τέλος, εξετάσαμε τις έρευνες που στοχεύουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας χωρίς να επηρεάζουν τον προστατευτικό της ρόλο (διατήρηση της νευρο-ανοσιακής ομοιοστασίας).

Μέθοδος: Πρόκειται για μία μελέτη (hybrid narrative review), η οποία περιλαμβάνει σχεδόν όλα τα βήματα μιας συστηματικής έρευνας, χωρίς όμως να περιλαμβάνεται εκτίμηση δεδομένων με στατιστική ανάλυση. Χρησιμοποιήσαμε την ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed και άρθρα που προέκυψαν από ελεύθερη αναζήτηση, αν και μόνο αν οι περιλήψεις (abstracts) τους έχουν δημοσιευθεί. Οργανώσαμε την μελέτη μας καταγράφοντας τις πληροφορίες από τα άρθρα αναφοράς σε ένα βιβλίο κωδικών (excel, βλέπε παράρτημα Α) με βάση τέσσερις κατηγορίες περιεχομένου: γενικά χαρακτηριστικά που σηματοδοτούν την ποιότητα των μελετών, τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που διαδραματίζουν

καθοριστικό ενεργό ρόλο στην ενεργοποίηση της μικρογλοίας, την έρευνα με βάση την ανατομική περιοχή ενεργοποίησης της μικρογλοίας και τέλος τις φαρμακολογικές προσπάθειες στόχευσης της μικρογλοίας στον νευροπαθητικό πόνο και σε κάποιες νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

Αποτελέσματα: Η συμμετοχή της μικρογλοίας στον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο πρέπει να θεωρείται δεδομένη. Η μελέτη επιμέρους μηχανισμών σε επίπεδο νωτιαίου μυελού και εγκεφάλου είναι μια ενδιαφέρουσα και ρηξικέλευθη ερευνητική πρόκληση. Η διαδραστικότητα μεταξύ των αλγαισθητικών νευρώνων και των μικρογλοιακών κυττάρων αποδεικνύεται κρίσιμη για τον χρόνιο πόνο και την φλεγμονή. Δείξαμε ότι το ανοσιακό και το σωματοαισθητικό σύστημα είναι εξειδικευμένα και λειτουργικά προσανατολισμένα συστήματα στην αναγνώριση βλαπτικών και απειλητικών για την ακεραιότητα του οργανισμού ερεθισμάτων (απ' όπου και να προέρχονται). Μέσω της συνεργασίας και της αμφίδρομης επικοινωνίας τους διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην οργάνωση της άμυνας των οργανισμών και την καθοδήγηση της απαντητικής αντίδρασης. Είμαστε βέβαιοι ότι τεχνικά προβλήματα θα λυθούν και στο εγγύς μέλλον η μικρογλοία θα αποτελεί έναν νέο θεραπευτικό στόχο για τη θεραπεία συνδρόμων νευροπαθητικού πόνου.

Λέξεις κλειδιά: Μικρογλοία, μικρογλοιακά κύτταρα, νευροπαθητικός, πόνος, νευροφλεγμονή, νευροπλαστικότητα, αναλγησία, κεντρική ευαισθητοποίηση, αποκατάσταση.

Abstract

Background: Microglia cells are highly dynamic immune cells of CNS, accounting for 5-20% of the total glial cell population and 10% of all cells found in the CNS. Microglial cells, serve as the brain's resident macrophage, modulate neural activity and are responsible for the innate immunity of the spinal cord and the brain. These multifunctional cells detect, protect and repair synapses, neural circuits, pathways and networks. They are surveyors of the brain's health, continuously monitor their surroundings and patrol brain and spinal regions. Besides, they control and evaluate the functionality of the synapses, giving priority to the healthy ones that are used more frequently and those protecting more effectively the neural networks. For the fulfilment of these complicated tasks, the microglial cells has in its arsenal an impressive number of receptors and chemical modulators and mediators, which are used to communicate with neurons and the adjacent macroglial cells of the neural tissue. They promptly respond to micro environmental variations and pathological changes. They can selectively modify their polarization (M1, M2 and dark) by altering morphology, phenotype and function. In the last years the emerging roles of microglia are investigated in animals and humans, as well as in healthy and diseased subjects. The research has shown that microglia can impact overall brain function as immune modulator cells, having also an important role in initiating and/or maintaining neuropathic pain, central sensitization and synaptic plasticity (long term potentiation). The contribution of microglia in neuropathic pain challenges conventional concepts toward neurons being the only structure responsible for the pathophysiological changes that drive neuropathic pain. This shift in our understanding, provide us with new research tools, new perspective and hope of new disease modifying therapeutic strategies.

Purpose: The present thesis focuses on and critically review of the bibliography concerning the complex interaction between neurons and microglia during development, neuropathic pain and neuroinflammation. We have studied the results and the key findings of the recent studies published from 2006 till 2018. We have reviewed animal studies, clinical research articles and surveys examining spinal and brain mechanisms of microglia activation and inhibition during a variety of neuropathic pain states, neuroinflammatory and neurodegenerative diseases.

Methods: This is a hybrid narrative review, which consists of almost all essential steps of a systemic research, except the statistical data analysis. We have searched the database on Medline via PubMed using the words neuropathic pain, microglia, neuroplasticity, mechanisms, with no date restriction. Additional articles and prime references were obtained by free internet search, but we used only those articles that were already published. We considered animal studies, experimental and clinical trials and review articles published in English. We organized our articles by inputting the information extracted in a book code (excel file) with four main categories of entry: general features that mark the quality of the studies, articles that ...the way in which cellular and molecular mechanisms alter baseline microglial behavior, according to anatomical region of microglia activation and finally the therapeutic strategies targeting

at microglial priming during neuropathic pain, neuroinflammation and neurodegeneration.

Results / conclusion: Microglial cells are responsible for immune surveillance within the central nervous system. Injury in the peripheral or central nervous system may result in maladaptive changes in neurons and microglial cells along the nociceptive pathway (microgliosis). During the aforementioned changes, in neuropathic pain, microglial cells have an important role in initiating and maintenance of pain and inflammation. More specific, disruption of microglial homeostasis may lead to chronic neuropathic pain, neuroinflammation and neurodegeneration. The groundbreaking mechanisms by which neurons and immune cells interact have been the subject of increasing state of the art research over the last two decades. The former researching trend demonstrated that the immune system in collaboration with somatosensory system are specialized and functionally oriented toward the capacity to protect the body and identify the noxious environmental and micro environmental stimuli. Microglia, through communication, synergy and mutual interaction with the nerve cells contribute to the immune response and immune homeostasis and consequently plays a significant role in the pathogenesis of some neuroimmune disorders. The interaction between neural and microglial cells has been proven extremely crucial for chronic pain, inflammation and neuroinflammation. These results could highlight the beginning for the development of new therapeutic strategies for treating neurodegenerative diseases and neuropathic pain conditions. We are convinced that the technical issues will be solved and in the near future microglia will be the new target in treating neuropathic pain syndromes. Moreover, we are positive that in the near future we will be able to control the excessive activation of the microglial cells without disrupting his homeostatic and immune-protective role.

Key words: Microglia, microglial cells, neuropathic, pain, neuroinflammation, neuroplasticity, antinociception, central sensitization, rehabilitation.

Στους καθηγητές και δασκάλους μου

Στους ασθενείς μου

Στη γυναίκα μου, Αριέττα

Στα παιδιά μου, Τερέζα και Γιάγκο

Στους συνεργάτες μου

Ευχαριστίες

Η μελέτη αυτή είναι το τελικό στάδιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Αλγολογία, που διήρκεσε από τις 3 Φεβρουαρίου του 2017 και τελειώνει ουσιαστικά με την παράδοση και αποδοχή εκ μέρους της επιτροπής της εργασίας αυτής.

Ευχαριστώ θερμά την υπεύθυνη του παρόντος εκπαιδευτικού μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών του ΕΚΠΑ με τίτλο «Αλγολογία: αντιμετώπιση του πόνου, διάγνωση και θεραπεία. Θεραπευτικές παρεμβάσεις και άλλες τεχνικές» καθηγήτρια Δρ. Ιωάννα Σιαφάκα για την ευκαιρία που μου έδωσε, να συμμετάσχω στην πρώτη ομάδα μεταπτυχιακών φοιτητών στην Αλγολογία. Η προσφορά της στον τομέα της αλγολογίας στην Ελλάδα είναι αδιαμφισβήτητη και το έργο της πρωτοποριακό και συνεχές. Στις άοκνες προσπάθειές της οφείλεται η λειτουργία τόσο του ιατρείου πόνου και παρηγορικής φροντίδας του Αρεταίειου νοσοκομείου, όσο και η συνεχής εξέλιξη του επιστημονικού τομέα της αλγολογίας στην Ελλάδα. Τα διαρκή «Συνέδρια Πόνου», τα οποία με «μητρική» φροντίδα διοργανώνει και υποστηρίζει, είναι η απόλυτη απόδειξη της αφοσίωσης της στον συγκεκριμένο τομέα. Όμως, τελικά, οι εκατοντάδες ασθενείς που με αγάπη και αυταπάρνηση περιέθαλψε (και φυσικά συνεχίζει να φροντίζει) έχουν τον τελευταίο λόγο. Αυτοί επιβεβαιώνουν, καθημερινά, το σημαντικό έργο που κατέθεσε όλα αυτά τα χρόνια και μαρτυρούν αυτό που κρύβεται κάτω από την ιατρική της περιβολή: Η αγάπη της για τον άνθρωπο, η αναγνώριση του δικαιώματος των ασθενών στην αξιοπρέπεια και η αγωνία της για επαρκή και διαρκή ιατρική φροντίδα και παρέμβαση σε οποιονδήποτε ασθενή πονά και σε οποιοδήποτε στάδιο, οποιασδήποτε νόσου. Αυτά, θεωρώ, αποτέλεσαν την κινητήρια δύναμη, που την ωθεί να συνεχίζει, επί χρόνια, και να παράγει έργο σπουδαίο και σοβαρό. Η άριστη συνεργασία της με τις άλλες δύο καθηγήτριες, Αθηνά Βαδαλούκα και Ερυφίλη Αργύρα, με τις οποίες είχα την τιμή επί χρόνια να συνεργαστώ, αλλά και να διδαχθώ από αυτές στα πλαίσια του παρόντος μεταπτυχιακού, καθιστούν την «όψιμη» απόφαση μου να (ξανα)γίνω μεταπτυχιακός σπουδαστής, μια από τις σωστότερες στην καριέρα μου.

Ευχαριστώ όλη την συντονιστική επιτροπή των διευθυντών και αναπληρωτών καθηγητών με την σειρά: την Αθηνά Βαδαλούκα, Εριφύλη Αργύρα, Κασσιανή Θεοδωράκη και Αθανασία Τσαρουχά-Δημητροπούλου. Γνωρίζοντας το έργο και την προσφορά τους στον τομέα του πόνου και της παρηγορικής φροντίδας, θεώρησα ότι η παρουσία τους και η ενεργή συμμετοχή τους στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα θα ήταν εγγύηση της υψηλής ποιότητας του.

Ευχαριστώ και εκφράζω τον απεριόριστο σεβασμό στον επιβλέποντα καθηγητή της έδρας μυοσκελετικού πόνου και αναπνευστικής φυσικοθεραπείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, Δρ. Γιώργο Γεωργούδη, για την αμέριστη βοήθεια και συμπαράσταση του. Είναι αυτονόητο ότι χωρίς την βοήθεια του η εργασία αυτή δεν θα είχε ολοκληρωθεί. Η συνεχής συνεργασία μας όλα αυτά τα χρόνια, για θέματα σχετικά με το αντικείμενο της συγκεκριμένης μελέτης, είναι η βάση της απόλυτης εμπιστοσύνης που απολαμβάνει από εμένα, γιατί εκτιμώ απεριόριστα το πλάτος και το

βάθος των γνώσεων του στην αλγολογία. Το ευχαριστώ θερμά για την προσοχή με την οποία επιμελήθηκε την παρούσα εργασία και για τις ακριβείς επισημάνσεις που έκανε σε όλες τις φάσεις τις συγγραφείς. Τα όποια λάθη φυσικά βαρύνουν εμένα, που επέλεξα την τελική μορφή.

Ευχαριστώ την Μπολέτη Χαραλαμπία, βιοχημικό και κυτταρική βιολόγο, διδάκτορα και ερευνήτρια Β' στη μονάδα οπτικής μικροσκοπίας του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ για την καλοσύνη της να ασχοληθεί από πολύ νωρίς με την εργασία αυτή και να με καθοδηγήσει σε βιολογικά μονοπάτια, τα οποία εμείς οι κλινικοί ιατροί δεν γνωρίζουμε επαρκώς. Η βοήθεια που μου προσέφερε, όσον αφορά τη διόρθωση και επεξήγηση των δύσκολων βιολογικών και βιοχημικών όρων, η σωστή μετάφραση των όρων αυτών στα Ελληνικά αλλά και η επεξήγηση διαδικασιών που χρησιμοποιούνται στην έρευνα, θεωρώ ότι καθόρισαν το αποτέλεσμα.

Ευχαριστώ τους δύο, φίλους πια, στατιστικολόγους Ελεονώρα Ρουβέλλα και Χανόπουλο Κώστα και με τους οποίους εργαστήκαμε «σκληρά», ώστε η συστηματική ανάλυση που παρουσιάζουμε να είναι χρήσιμη, όσο χρήσιμο πρέπει να είναι ένα εργαλείο έγκυρης και ψύχραιμης γνώσης. Έγκυρης γιατί προσπαθήσαμε να αναδείξουμε τις καλύτερες ανασκοπήσεις και τις σπουδαιότερες και εγκυρότερες εργασίες, εξάγοντας από αυτές «τους ώριμους καρπούς», που πολλές φορές ήταν κρυμμένοι μέσα σε εκατοντάδες σελίδες τεχνικών κειμένων. Ψύχραιμης, διότι δεν αφήσαμε τον ενθουσιασμό για το θέμα να θολώσει το μυαλό μας και να κατευθύνει την σκέψης μας, αλλά στηριχθήκαμε, κυρίως, σε ενδείξεις και αποδείξεις.

Θα ήθελα να αναφέρω τα ονόματα δύο ιατρών τους οποίους δεν γνωρίζω προσωπικά, οι μεταπτυχιακές τους διατριβές, όμως, που ήταν σχετικές με το θέμα που επεξεργάστηκα και εγώ, με βοήθησαν να προγραμματίσω και να ελέγξω την ύλη μου: την Παπαδημητρίου Χριστίνα, νευρολόγο (διδακτορική διατριβή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, «ο ρόλος της μικρογλοίας στην φαγοκυττάρωση αποπτωτικών κυττάρων σε αυτοάνοσες παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος», 2007) και την Μποζίκη Μαρία Κλεοπάτρα (μεταπτυχιακή διατριβή, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, «πειραματική μελέτη της μικρογλοίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα κατόπιν χορήγησης αντιγόνου του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού», 2015).

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω συναδέλφους και φίλους, που υποστήριξαν την προσπάθεια αυτή, διαβάζοντας τα αρχικά χειρόγραφα, διορθώνοντας τα δεκάδες σχήματα και ελέγχοντας όρους και ερευνητικά βήματα. Την συνεργάτιδά μου και φυσικοθεραπεύτρια Βλάχου Έφη, τον νευρολόγο και επίσης καθημερινό συνεργάτη μου Οδυσσέα Παζιώνη, την «ειδική» σε θέματα βιβλιογραφίας και ανασκόπησης και επιμελή ψυχολόγο Τερέζα Καράβη.

Βεβαίως, την σκέψη μου κλέβουν καθημερινά η γυναίκα μου, Αριέττα και τα δύο παιδιά μου, Τερέζα και Γιάγκος, τους οποίους ευχαριστώ για την διαχρονική υποστήριξη και φροντίδα. Το αντίδοτο στο στρες της ευθύνης και των προθεσμιών είναι η αγάπη αυτών των δικών μου ανθρώπων. Γι' αυτή την τελευταία αναφορά, νομίζω ότι δεν χρειάζεται να παραθέσω βιβλιογραφία.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΠΟΝΟ	σελ.41
1.2.	Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΑΡΧΑΙΟΤΗΤΑ.....	σελ. 42
1.3.	Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ. ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ.....	σελ.47
1.4.	ΣΩΜΑΤΟΑΙΣΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	σελ.49
1.4.1.	Την Μετατροπή ή μεταγωγή.....	σελ. 51
1.4.2.	Την Αγωγή.....	σελ.52
1.4.3.	Τη Μεταβίβαση.....	σελ.52
1.4.4.	Την Τροποποίηση.....	σελ.52
1.4.5.	Την Αντίληψη.....	σελ.52
1.5.	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΝΟΥ.....	σελ.54
1.6.	ΕΙΔΗ ΠΟΝΟΥ.....	σελ.57
1.6.1.	Αλγαισθητικός πόνος.....	σελ.57
1.6.2.	Νευροπαθητικός πόνος.....	σελ.60
1.6.3.	Μικτός πόνος.....	σελ.61
1.6.4.	Ιδιοπαθής (δυσλειτουργικός) πόνος.....	σελ.61
1.6.5.	Ψυχογενής πόνος (psychalgia).....	σελ.62
1.7.	ΔΙΑΠΟΛΙΤΙΣΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	σελ.66

2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1.	ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ (ΝΠ).....	σελ.71
2.1.1.	Επιδημιολογία του νευροπαθητικού πόνου.....	σελ.74
2.1.2.	Συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου.....	σελ.74
2.1.3.	Σύνδρομα πόνου ενισχυόμενα από το Μεταχιακό Σύστημα (LAPS)	σελ.79
2.2.	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.. ..	σελ.82
2.2.1.	Περιφερική Ευαισθητοποίηση.....	σελ.84
2.2.2.	Έκτοπες εκφορτίσεις.....	σελ. 88

2.2.3.	Εμπλοκή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.....σελ.	92
2.2.4.	Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωση των νευρώνων (LTP ή ΜΔΕ) και Κεντρική Ευαισθητοποίηση.....σελ.	98
2.2.5.	Άρση της αναστολής μεταβίβασης.....σελ.	110
2.2.6.	Επιγενετικές αλλαγές.....σελ.	118
2.2.7.	Διαγνωστική προσέγγιση σε ζώα και ανθρώπους.....σελ.	120
2.2.7.1.	<i>Αξιολόγηση ασθενών.....σελ.</i>	<i>120</i>
2.2.7.2.	<i>Έρευνα και Αξιολόγηση του νευροπαθητικού πόνου σε ζώα εργαστηρίου.....σελ.</i>	<i>122</i>
2.3.	ΝΕΥΡΟΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ.....σελ.	124
2.4.	ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ.....σελ.	135
2.5.	ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΜΗ ΝΕΥΡΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ: ΝΕΥΡΟΓΛΟΙΑ.....σελ.	135
2.5.1.	Η συμμετοχή της μικρογλοίας στον φλεγμονώδη πόνο.....σελ.	138
2.5.2.	Νευροφλεγμονή.....σελ.	139
2.5.3.	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός (ΑΕΦ).....σελ.	142

3. **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

3.1.	ΝΕΥΡΟΓΛΟΙΑ. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ.....σελ.	146
3.1.1.	Τα αστροκύτταρα.....σελ.	147
3.1.2.	Τα ολιγοδενδροκύτταρα.....σελ.	148
3.1.3.	Τα επενδυματικά κύτταρα.....σελ.	148
3.1.4.	Τα μικρογλοιακά κύτταρα (μικρογλοία).....σελ.	148
3.2.	ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....σελ.	149
3.2.1.	Περιγράφοντας την μικρογλοία.....σελ.	149
3.2.2.	Χαρτογραφώντας τη μικρογλοία.....σελ.	163
3.2.3.	Ποσοτικοποίηση της μικρογλοιακής ενεργοποίησης μέσω PET.....σελ.	166
3.2.4.	Ο ρόλος της μικρογλοίας στη νευροφλεγμονή.....σελ.	169
3.2.5.	Ενεργοποίηση μικρογλοίας.....σελ.	170
3.2.6.	Χαρακτηριστικά της μικρογλοιακής ενεργοποίησης.....σελ.	174
3.2.6.1.	<i>Ενεργοποίηση της μικρογλοίας στις αναστρέψιμες νευρωνικές βλάβες.....σελ.</i>	<i>177</i>
3.2.6.2.	<i>Ενεργοποίηση της μικρογλοίας στις μη-αναστρέψιμες νευρωνικές βλάβες και σε σχέση με την ηλικία.....σελ.</i>	<i>178</i>
3.2.7.	Παθολογία σχετιζόμενη με τη δυσλειτουργία της μικρογλοίας.....σελ.	182

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1.	ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....σελ.186
4.1.1.	Σκοπός της Μελέτης (The aim of the review).....σελ.187
4.1.2.	Μέθοδοςσελ.187
4.1.3.	Δεδομένα: αναγνώριση των μελετών (Identify Data Sources)...σελ.187
4.1.4.	Κριτήρια επιλογής (Selection Criteria).....σελ.188
4.1.5.	Εξόρυξη και κωδικοποίηση της πληροφορίας (Data Abstraction / Data Coding).....σελ.190
4.1.6.	Ερμηνεία της πληροφορίας.....σελ.191
4.2.	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ.....σελ.192
4.2.1.	Η μικρογλοία στον νωτιαίο μυελό κατά τον χρόνιο πόνο.....σελ.198
4.2.2.	Μηχανισμοί ενεργοποίησης της μικρογλοίας στον νωτιαίο μυελό.....σελ.203
4.2.3.	Η μικρογλοία στον εγκέφαλο σε καταστάσεις χρόνιου πόνου..σελ.211
4.3.	ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΤΗΝ ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑ ΣΤΟΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ.....σελ.220
4.3.1.	Μινοκυκλίνη.....σελ.224
4.3.2.	Παλμιτοϋλαιθανολαμίδη (Palmitoylethanolamide - PEA).....σελ.225
4.3.3.	Bulleyaconitine A (BLA).....σελ.229
4.3.4.	Βοτουλινική τοξίνη τύπου Α (Botulinum toxin type A).....σελ.232
4.3.5.	Δράση των ΜΣΑΦ.....σελ.233
4.3.6.	Μικρογλοία και κανναβινοειδή φάρμακα.....σελ.234
4.3.7.	Πόσο ασφαλής είναι ο έλεγχος (καταστολή;) της μικρογλοίας..σελ.235
4.4.	ΠΡΟΣΘΕΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....σελ.242
4.4.1.	Η επίδραση της άσκησης στη μικρογλοία.....σελ.242
4.4.2.	Η επίδραση του στρες στην νευροφλεγμονή.....σελ.246
4.4.3.	Η μικρογλοία είναι σεξουαλικά διμορφική.....σελ.254
4.4.4.	Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη μικρογλοία.....σελ.258
4.5.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ / ΣΥΖΗΤΗΣΗσελ.260
4.6.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ.263
4.7.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: Χαρακτηριστικά / τελικά σημεία κάθε μελέτης ...σελ.295
4.8.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Περιγραφικά αποτελέσματα μελετών.....σελ.296

Λεζάντες

Σχήματα

Σχήμα 1: Rene Descartes (1596-1650), φιλόσοφος, μαθηματικός. Αναπαράσταση του μοντέλου αντίληψης του πόνου όπως το φαντάστηκε και το περιέγραψε στη βασική εργασία φυσιολογίας που δημοσίευσε το 1664 στο *Traite de l'homme (Treatise of Man)*, Specificity Theory. Στο σύγγραμμά του προσπάθησε να εξηγήσει, μέσω της φυσικής, «όλα τα φαινόμενα του φυσικού κόσμου», μεταξύ αυτών και τον πόνο.

Σχήμα 2: Μοριακή δραστηριότητα στα δύο άκρα του αισθητικού νευρώνα, περιφερικά και κεντρικά (Woolf JC, Costigan M, 1999, Transcriptional and post-transcriptional plasticity and the generation of inflammatory pain, *Proc Natl Acad Sci, USA*, Vol 96(14), page 7728, fig 4, με την άδεια του εκδότη και των συγγραφέων).

Σχήμα 3: Σωματοαισθητικό σύστημα. Σχηματική και αδρή περιγραφή (Καράβης Μ, 2019).

Σχήμα 4: Η επικοινωνία της περιφέρειας με τον εγκέφαλο. Τα τέσσερα στάδια αγωγής του ερεθίσματος (Καράβης Μ, 2019).

Σχήμα 5: Φυσιολογία της αγωγής του ερεθίσματος από την περιφέρεια προς το κεντρικό νευρικό σύστημα (Καράβης Μ, 2019).

Σχήμα 6: Ταξινόμηση των συνδρόμων πόνου (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο από Ε. Αλεξοπούλου Βραχνού, Μηχανισμοί νευροπαθητικού πόνου, ΜΠΣ στην Αλγολογία, 2017).

Σχήμα 7: Ταξινόμηση του πόνου από πλευράς φυσιολογίας (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο από Α. Γεωργιάδη, Χρόνιος πόνος. Ερμηνεία και διαχείριση, Αθήνα 2016, σελ.35).

Σχήμα 9: Το κύκλωμα του Papez (Καράβης Μ, 2019, μεταφρασμένο και τροποποιημένο από Bubb E, Kinnavane L, Aggleton J, Hippocampal – diencephalic – cingulate networks for memory and emotions: An anatomical guide, *Brain and Neuroscience Advances*, Aug 4, Fig 1: Caption: Traditional depiction of Papez circuit, 2017).

Σχήμα 10: Στο κύκλωμα του Papez, οι ίνες από τον ιππόκαμπο προβάλλονται μέχρι τα μαστία του διεγκεφάλου, απ' όπου στη συνέχεια προεκβάλλουν μέσω του μαστιο-θαλαμικού δεματίου στον πρόσθιο θαλαμικό πυρήνα, από εκεί στην έλικα του προσαγωγίου και πάλι πίσω στον ιππόκαμπο (πηγή: [what – when - how.com / neuroscience / the limbic system-integrative systems](http://what-when-how.com/neuroscience/the-limbic-system-integrative-systems)).

Σχήμα 11: Περιγραφή γεγονότων στην περιφέρεια, στο νωτιαίο γάγγλιο, στον νωτιαίο μυελό και στον εγκέφαλο στον νευροπαθητικό πόνο (Meacham K., et al, Neuropathic pain: central vs peripheral mechanisms, Curr Pain Headache Rep 21:28, fig 1, 2017, δημοσιευμένο με την άδεια του εκδότη και των συγγραφέων).

Σχήμα 12: Κεντρική ευαισθητοποίηση στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. 1. **Γλουταμικό / ευαισθητοποίηση υποκεινούμενη από τους NMDA υποδοχείς:** μετά από έντονη διέγερση ή επίμονη (επαναλαμβανόμενη) ιστική βλάβη, η ενεργοποίηση των Αδ και C ινών απελευθερώνει ένα πλήθος νευροδιαβιβαστών μεταξύ των οποίων γλουταμικό, ουσία P, πεπτιδίο συνδεδεμένο με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP) και ATP. Οι ουσίες αυτές ανιχνεύονται στην δεξαμενή της επιφανειακής στιβάδας των νευρώνων του 1^{ου} νωτιαίου πετάλου του οπισθίου κέρατος. Συνεπεία της χημικής αυτής διέγερσης, οι υποδοχείς του γλουταμικού οξέος, γνωστοί ως NMDA υποδοχείς, που βρίσκονται στην μεμβράνη των μετασυναπτικών νευρώνων και είναι συνήθως σιωπηλοί, αρχίζουν και στέλνουν σήματα προς τον εγκέφαλο, αυξάνουν το ενδοκυττάριο ασβέστιο (στον 2^ο αισθητικό νευρώνα) και ενεργοποιούν σηματοδοτικές οδούς εξαρτώμενες από το ασβέστιο συμπεριλαμβανομένων των MAPK, PKC, PKA και Src (βλέπε πίνακα συντμήσεων). Αυτός ο καταγιστικός ρυθμός γεγονότων αυξάνει την ευαισθησία των νευρώνων της περιοχής και διευκολύνει την αγωγή μηνυμάτων πόνου προς τον εγκέφαλο. 2. **Αποστροφή ανασταλτικών μηχανισμών:** Σε φυσιολογικές συνθήκες, ανασταλτικοί διάμεσοι νευρώνες απελευθερώνουν συνεχώς GABA και γλυκίνη, ώστε να μειώνουν την ευαισθησία των νευρώνων της περιοχής και να ρυθμίζουν τον όγκο των σημάτων που κατευθύνονται προς τον εγκέφαλο. Όμως, σε συνθήκες ιστικής βλάβης, αυτοί η ανασταλτική λειτουργία μπορεί να χαθεί, με αποτέλεσμα υπεραλγησία. Επιπρόσθετα, η απώλεια της ανασταλτικής λειτουργίας επιτρέπει στις Αβ ίνες, που άγουν απτικά και μη βλαπτικά ερεθίσματα, να εμπλακούν με τα κυκλώματα και τα δίκτυα αγωγής επώδυνων ερεθισμάτων, μέσω της συμμετοχής της οδού PKCγ (γ ισομορφή της πρωτεϊνικής κινάσης C) των διάμεσων νευρώνων. 3. **Ενεργοποίηση μικρογλοίας:** Η περιφερική νευρική βλάβη πριμοδοτεί την απελευθέρωση ATP και φρακταλκίνης, ουσίες που ενεργοποιούν τα μικρογλοιακά κύτταρα. Ιδιαίτερα οι πουρινεργικοί CX3CR1 και Toll-like υποδοχείς της μικρογλοίας υποδέχονται αυτές τις ουσίες και απελευθερώνουν BDNF παράγοντες, οι οποίοι (μέσω των TrkB υποδοχέων) σχετίζονται με υπεραλγησία και αλλοδυνία. Η ενεργοποιημένη μικρογλοία παράγει επίσης κυτταροκίνες (TNFα, IL-1β, IL-6) που ευαισθητοποιούν τους νευρώνες και συμμετέχουν στην κεντρική ευαισθητοποίηση (μεταφρασμένο από Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D, Cellular and molecular mechanisms of pain, Cell, 2009, 139(2): fig 4: Caption: Spinal cord (central) sensitization, με την άδεια του εκδότη και των συγγραφέων).

Σχήμα 13: Συμπαθητικά διατηρούμενος πόνος. Η σύμπραξη των αισθητικών νευρώνων με τις ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (G Wasner, J Schattschneider, A Binder & R Baron, Complex regional pain syndrome – diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy, Spinal Cord, volume 41, pages 61–75, fig 4, Caption: influence of sympathetic activity on primary afferent neurons (PAN), 2003, με την άδεια του εκδότη και των συγγραφέων).

Σχήμα 14: Ένα γενικό περίγραμμα για τον τρόπο με τον οποίο προσαγωγά ερεθίσματα από την περιοχή μιας νευρικής ή άλλης ιστικής βλάβης οδηγούν σε μόνιμο πόνο και συμπαθητική δυσλειτουργία (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο από McMahon, 1991).

Σχήμα 15: Συμπαθητικά προκαλούμενος και διατηρούμενος πόνος (Crockett Andrew, Panickar Ajit, Role of the sympathetic nervous system in pain, Anaesthesia & Intensive Care, Vol 12, Issue 2, Febr 2011, Page 50-54, fig 1, Caption: Summary of pathophysiological changes postulates to involve sympathetically mediated neuropathic pain, με την άδεια του εκδότη και των συγγραφέων).

Σχήμα 16: Στον μετατραυματικό ή μετεγχειρητικό πόνο, με ή χωρίς γνωστή νευρική βλάβη, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα συμμετέχει τόσο στην έναρξη και διατήρηση του πόνου, όσο και στα συνοδά συμπτώματα. Ο πόνος, που εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ονομάζεται συμπαθητικά διατηρούμενος πόνος (sympathetically maintained pain – SMP). Η έρευνα για τον συμπαθητικά διατηρούμενο πόνο έχει αρχίσει σε διάφορα εργαστήρια ανά τον κόσμο από τη δεκαετία του 1980. Οι καθ. Marshall Devor (Jerusalem), Elspeth McLachlan (Sydney), Habler, H.J., Jänig, W., Baron R, Gebhart GF, και Schmidt G είναι διεθνώς αναγνωρισμένοι για την συμβολή τους στην περιγραφή των μηχανισμών (Μετάφραση κειμένου Καράβης Μ, 2019. Αναφορές: 1: Pain, hyperalgesia and stress. Eur J Pain 19, 741-742, 2015, 2: Sympathetic-afferent coupling in the dorsal root ganglion, neurophysiological experiments, Encyclopedia of Pain. Springer, Berlin, pp. 3794-33798, 2013 και 3: Sympathetic nervous system and pain. In Gebhart, G.F., Schmidt, R.F. (eds.) Encyclopedia of Pain. 2nd edition, Springer, Berlin, pp. 3763-3779, 2013. Το σχήμα απεικονίζει και συνοψίζει τις αλλαγές που επισυμβαίνουν στο αισθητικό, αυτόνομο και κινητικό τμήμα του νευρικού συστήματος σε ασθενείς με CRPS I. Οι αλλαγές που σχετίζονται με το αυτόνομο περιλαμβάνουν οίδημα, τροφικές αλλοιώσεις, τριχοκινητικότητα, θερμοκρασία, αιμάτωση και εφίδρωση των περιφερικών ιστών. Δημοσιεύθηκε από Janig W, Baron R, Complex regional pain syndrome is a disease of CNS, Clin Auton, Res, 12, 150-164, fig 11, page 167, Caption: Schematic diagram summarizes the sensory, autonomic and somatomotor changes in CRPS, 2002).

Σχήμα 17: Στο σχήμα απεικονίζονται τα σημαντικότερα σηματοδοτικά μόρια που συμμετέχουν στην έρευνα πρόκλησης μακράς διάρκειας ενδυνάμωσης (LTP) με 1Hz ερέθισμα σε κύτταρα Purkinje (PF) και μακράς διάρκειας καταστολής (LTD) στα ίδια κύτταρα. Η διαδικασία ενδυνάμωσης περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των μετασυναπτικών διαύλων AMPARs, mGluRs και NMDARs στα κύτταρα Purkinje και στους διάμεσους νευρώνες (De-Juan Wang, Li-Da Su, Ya-Nan Wang, Dong Yang, Cheng-Long Sun, Lin Zhou, Xin-Xin Wang, Ying Shen, Long-Term Potentiation at Cerebellar Parallel Fiber–Purkinje Cell Synapses Requires Presynaptic and Postsynaptic Signaling Cascades, *Journal of Neuroscience* 5 February 34(6), 2014, fig 7, page 2362, Caption: A schematic illustration that shows the major signaling molecules on Purkinje cells during LTP).

Σχήμα 18: Αλλαγές στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού μετά από την απελευθέρωση διαβιβαστών από τις C ίνες στον συναπτικό χώρο. Αυτοί δρουν σε υποδοχείς και ιοντικούς διαύλους στον μετασυναπτικό νευρώνα (επίσης στο οπίσθιο κέρασ) όπου ενεργοποιούν πρωτεϊνικές κινάσες που φωσφορυλιώνουν τους NMDA και AMPA υποδοχείς και ξεκλειδώνουν τις λειτουργικές τους ικανότητες, αυξάνοντας την διεγερσιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης και συμμετέχουν στην κεντρική ευαισθητοποίηση (από Woolf and Costigan, *Transcriptional and post-transcriptional plasticity*, *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1999).

Σχήμα 19: Σχηματική αναπαράσταση της πύλης του πόνου στον νωτιαίο μυελό (Melzack & Wall, 1965). Διέγερση Αβ ινών (αφή, ήπια και κάποιες ειδικές μορφές ηλεκτροθεραπείας) αναστέλλει προσυναπτικά την αγωγή των ερεθισμάτων από τις αλγαισθητικές Αδ ίνες (από Καράβης Μ, *Αντιμετώπιση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου με βελονισμό, επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2011, σελ 183, εικονογράφηση Λαμπρέτσα Δ.*).

Σχήμα 20: Η αναλγητική οδός DNIC είναι κατιούσα, εμπλέκει τους διάμεσους νευρώνες του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού και η αλγαισθησία ουσιαστικά ρυθμίζεται σε υποφλοιώδες επίπεδο από πυρήνες της PAG. Γενικά ο όρος DNIC αναφέρεται σε ένα ισχυρότατο οποιοεξαρτώμενο σύστημα καταστολής του άλγους, που δρα απευθείας στους WDR νευρώνες και περιγράφεται με την απλούστατη φράση «πόνος καταστέλλει πόνο» (T. Nishino, *Dyspnea: underlying mechanism and treatment*, *British Journal of Anaesthesia*, 106(4): 463-74, fig 3, Caption: Schematic of DNIC, March 2011).

Σχήμα 21: Φλεγμονές και ιστικές βλάβες παράγουν και ρυθμίζουν επίπεδα του πόνου τός με νευρικές όσο και από μη νευρικές οδούς μέσω Toll-like υποδοχέων (TLRs) (σημαντικό άρθρο ανασκόπησης από Ji Ru Rong, *Pain regulation by non-neural cells and inflammation*, *Nov 4:354(6312): 572-577, fig 4, page 17, Caption:* Infection and tissue injury regulate pain via both neuronal and non-neuronal mechanisms, *Science* 2016).

Σχήμα 22: Στο σχήμα απεικονίζεται η σημαντική συμμετοχή ανοσοκυττάρων (μη νευρικών κυττάρων) στην παραγωγή του νευροπαθητικού πόνου (από Tsuda M, Inoue Kazuhide, Salter M, *Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in 'small' glia*, Trends in Neurosciences, Vol 28, Issue 2, February 2005, pages 101-107, fig 2).

Σχήμα 23: Στον νευροπαθητικό πόνο οι νευρώνες του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού γίνονται υπερδραστήριοι. Η μικρογλοία δραστηριοποιείται από έναν μεγάλο αριθμό χημικών σημάτων από τους τραυματισμένους νευρώνες. Η μικρογλοία αισθάνεται τα χημικά σήματα και τα προσλαμβάνει μέσω των ειδικών υποδοχέων που διαθέτει. Η ενεργοποιημένη, πιά, μικρογλοία απαντά παράγοντας δικές της ουσίες, οι οποίες προκαλούν νευροπλαστικές αλλαγές και συντηρούν πόνο και φλεγμονή. Η συνομιλία νευρώνων / μικρογλοίας απεικονίζεται στο σχήμα (από Scholtz J, and Woolf CJ, *The neuropathic pain triad: neurons, immyne cells and glia*, Nature neuroscience 10(11) 1361-8, 2007, fig 4, Caption: Recruitment and activation of spinal microglia and astrocytes, Nature Publishing Group, [http://www.nature.com/nature neuroscience](http://www.nature.com/nature/neuroscience). Επίσης Jon Lieff, MD, *Are microglia the most intelligent brain cells*, source: <http://jonlieffmd.com/blog/are-microglia-the-most-intelligent-brain-cells>).

Σχήμα 24: Χημικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την επικοινωνία νευρώνων – μικρογλοίας. Αρκετές κυτταρικές και μοριακές οδοί διαμεσολαβούν στην συνομιλία νευρώνα – μικρογλοίας. Οι νευρώνες εκκρίνουν διαλυτούς παράγοντες που απευθύνονται στην κυτταρική ανοσία και συνδέονται σε συγγενείς υποδοχείς στην μεμβράνη της μικρογλοίας (στο σχήμα απεικονίζονται η φρακταλκίνη (fractalkine - CX₃CL1), ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγων β (transforming growth factor β -TGFβ), ο παράγοντας διέγερσης αποικιών (colony stimulating factor-1 - CSF1), η ιντερλευκίνη (interleukine 34 - IL-34), παράγωγα νουκλεοτιδίων (διφωσφορική ουριδίνη, uridine diphosphate - UDP & adenosine triphosphate - ATP), νευροδιαβιβαστές (glutamate – GLUT, γ-aminobutyric acid – GABA, norepinephrine – NE) και μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με βλάβη ή κίνδυνο (danger or damage associated molecules - DAMPs; πρωτεΐνες της ομάδας υψηλής κινητικότητας πλαισίου 1, high mobility group box 1 – HMGB1). Αυτοί οι χημικοί μεσολαβητές, που προέρχονται από τα νευρικά κύτταρα, υποστηρίζουν την νευρο-μικρογλοιακή επικοινωνία και ταυτόχρονα εξυπηρετούν πολλές ομοιοστατικές λειτουργίες. Η υπερβολική έκθεση των μικρογλοιακών κυττάρων (που είναι κύτταρα με ρόλο στη φυσική ανοσία) σε αυτούς μπορεί να πυροδοτήσει, να μεταδώσει σε γειτονικά κύτταρα ή να διατηρήσει επ' αόριστον μια νευροφλεγμονή, ανάλογα με τις επιρροές και τις συνθήκες. Η μικρογλοία επίσης παράγει διαλυτούς παράγοντες που απευθύνονται στα νευρικά κύτταρα και συνδέονται με συγγενείς υποδοχείς της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων όπως ιντερλευκίνη 1β (interleukin 1β – IL-1β), παράγοντα νέκρωση όγκων TNFα (tumor necrosis factor α – TNFα), προσταγλανδίνες (prostaglandin E₂ – PGE₂) και νευροτροφίνες

(Brain derived neurotrophic factor – BDNF). Η μικρογλοία απελευθερώνει τους παράγοντες αυτούς ως απάντηση στην διακύμανση του νευρικού σήματος των νευρώνων (ηλεκτρικά δυναμικά ενέργειας) που βρίσκονται υπό την εποπτεία της. Εκτός από την περιστασιακή διέγερση, υπάρχει μια διαρκής δραστηριότητα της μικρογλοίας με συνεχή αλλά ελεγχόμενη απελευθέρωση και διακίνηση διαλυτών ουσιών (ένα συνεχές trafficking) μέσω της οποίας διατηρείται η νευροπλαστική ομοιοστασία μεταξύ νευρώνων και μικρογλοίας (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο και μεταφρασμένο από Wohleb S. Eric, Neuron-microglia interactions in mental health disorders: "for better, and for worse", Frontiers in Immunology, 2016).

Σχήμα 25: Εγκεφαλικές περιοχές εκτός αιματοεγκεφαλικού φραγμού (από The Anatomy of circumventricular organs and ventricles, <https://gr.pinterest.com/pin/138978338485172821>).

Σχήμα 26: Γλοιακά κύτταρα σε περιφέρεια και κεντρικό νευρικό σύστημα (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο από E. Johnson, Νευροανατομία, 2012, σελ. 32).

Σχήμα 27: Είδη Γλοιακών Κυττάρων (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο από E. Johnson, Νευροανατομία, 2012, σελ. 23).

Σχήμα 28: Σχηματική αναπαράσταση της επιστράτευσης και ενεργοποίησης της μικρογλοίας μετά από περιφερική ιστική βλάβη (Μ. Καράβης 2018, τροποποιημένο από Coraggio V et al, Int J Mol Sci 2018, Neuroimmune-driven neuropathic pain establishment: a focus on gender differences).

Σχήμα 29: Η ήρεμη μικρογλοία μετασχηματίζεται σε δύο βασικούς φαινότυπους (M1 & M2) με διαφορετικές λειτουργίες ο καθένας. Στο σχήμα απεικονίζεται ο φλεγμονώδης και νευροπροστατευτικός φαινότυπος καθώς και οι ουσίες που συμμετέχουν στην μεταμόρφωση της μικρογλοίας (Καράβης Μ, 2019).

Σχήμα 30: Σχηματική απεικόνιση της M1/M2 μικρογλοίας σε πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (Maria Concetta Geloso et al, The Dual role of microglia in ALS: Mechanisms and therapeutic approaches, Frontiers of Aging Neuroscience, Vol 9, article 242, fig 1, Caption: M1/M2 microglial polarization during ADL, July 2017).

Σχήμα 31: Και οι δύο φαινότυποι της μικρογλοίας συμμετέχουν, καθένας με τον δικό του τρόπο, στην νευροφλεγμονή. Ως εξειδικευμένα ανοσοκύτταρα, τα μικρογλοιακά κύτταρα αλλάζουν μορφολογία (πολικότητα), πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν στην περιοχή της

βλάβης, έχοντας άλλοτε νευροπροστατευτικό και άλλοτε ενισχυτικό της φλεγμονής ρόλο (Καράβης Μ, 2019).

Σχήμα 32: Κατά την περιφερική νευρική βλάβη, χημειοκίνες του νωτιαίου μυελού προκαλούν ενεργοποίηση της μικρογλοίας, η οποία με τη σειρά της, μέσω προφλεγμονωδών παραγόντων, κινητοποιεί και τα αστροκύτταρα. Τα δύο αυτά μη-νευρικά κύτταρα συμμετέχουν στη διατήρηση του νευροπαθητικού πόνου (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο από Faugting Lim & Hongbin yuan, Role of glia in neuropathic pain, Frontiers in Bioscience, 2012).

Σχήμα 33: Σχηματική αναπαράσταση των μεταγραφικών παραγόντων της μικρογλοίας του νωτιαίου μυελού μετά από νευρική βλάβη. Απεικονίζονται τα γεγονότα στην περιφέρεια (Α) και στον νωτιαίο μυελό (Β) που οδηγούν σε επίμονο και χρόνιο νευροπαθητικό πόνο (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο και μεταφρασμένο από Ru-Rong Ji και Mark Rene Suter, p38 MAPK, microglial signaling and neuropathic pain, Molecular Pain, 2007).

Σχήμα 34: Στο σχήμα απεικονίζεται η λειτουργία του σηματοδοτικού μονοπατιού του παράγοντα διέγερσης σχηματισμού αποικιών από μακροφάγα (CSF, colony stimulating factor ή M-CSF) και του υποδοχέα του παράγοντα αυτού (CSF1R ή M-CSFR). Στον εγκέφαλο, η μικρογλοία είναι το μοναδικό κύτταρο που εκφράζει υποδοχείς CSF1R σε φυσιολογικές συνθήκες. Η μικρογλοίωση σχετίζεται άμεσα με τον παράγοντα αυτόν (από Inoue K, Tsuda M, Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanism and therapeutic potentials, Nature Reviews Neuroscience, 19, 138-152, fig 1, Caption: Microgliosis mechanism in the spinal dorsal horn after injury, 2018).

Σχήμα 35: Πιθανός μηχανισμός συμμετοχής των προσταγλανδινών των προερχόμενων από νευρογλοιακά κύτταρα κατά την νευροεκφύλιση. Το σχήμα αναφέρεται στην αντιφλεγμονώδη δράση της πρόσφατα ανακαλυφθείσας προσταγλανδίνης PGJ2, η οποία παράγεται από τα γλοιακά κύτταρα, δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης (PGD2 υποδοχείς), είναι ο ενδογενής συνδέτης του πυρηνικού παράγοντα PPAR gamma (PPAR-γ) και διαφέρει από τις άλλες προσταγλανδίνες γιατί σχετίζεται με αντιφλεγμονώδη δράση. (Καράβης Μ, 2018. Τροποποιημένο από Maria E Figueiredo-Pereira et al, Front Mol Neurosci, 2015).

Σχήμα 36: Σχηματική αναπαράσταση της σημαντικής ATP-P2X4-BDNF σηματοδοτικής οδού στον νωτιαίο μυελό (από Melcangio M, Spinal mechanisms of neuropathic pain: is there a P2X4-BDNF controversy, Neurobiology of Pain, 2017, page 1-5, fig 1, page 3, The ATP-P2X4-BDNF pathway).

Σχήμα 37: Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών που συντελούνται στο επίπεδο του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού σε ένα μοντέλο χρόνιου πόνου. Η αυξημένη προσυναπτική δραστηριότητα, λόγω π.χ. της αυξημένης διαπερατότητας των διαύλων ασβεστίου, οδηγεί σε παρατεταμένη μετασυναπτική εκπόλωση μέσω της δράσης του γλουταμικού οξέος στους AMPA υποδοχείς και των ουσιών P και CGRP στους μεταβοτροπικούς υποδοχείς (που συνδέονται με G πρωτεΐνες). Η παρατεταμένη εκπόλωση της μεμβράνης απομακρύνει το μαγνήσιο (Mg^{2+}) από τους NMDA υποδοχείς, γεγονός που οδηγεί σε ακόμη μεγαλύτερη ενίσχυση της μετασυναπτικής δραστηριότητας και αλλαγές που σχετίζονται με τον 2^ο αγγελιοφόρο. Η υπερέκφραση και προς τα πάνω ρύθμιση από την μεριά του νευρώνα, της MCP-1 (της μονοκυτταρικής χημειοελκυστικής πρωτεΐνης-1), μιας ιδιαίτερης χημειοκίνης που δρα ως ελκυστής για την μικρογλοία, και της neuroregulin-1 (NRG-1, νευρορεγουλίνη), ενός αυξητικού παράγοντα που επηρεάζει την μικρογλοία, προάγουν (οδηγούν) στον πολλαπλασιασμό, την χημειοταξία και την απελευθέρωση κυτταροκινών από τα μικρογλοιακά κύτταρα. Η απελευθέρωση ATP από τον προσυναπτικό νευρώνα δρα στον μετασυναπτικό υποδοχέα P2X4 & P2X7 ενεργοποιώντας την p38/MAPK σηματοδοτική οδό απελευθερώνοντας IL-1b, Cathepsin-S και BDNF (μεταφρασμένο από Ellis A, Bennett DL, Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain, British Journal of Anaesthesia, 111(1):26-37, fig 3, Mechanism of dorsal horn activity, 2013).

Σχήμα 38: Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών μέσω των οποίων η περιφερική φλεγμονή προκαλεί (παράγει) πόνο μέσω ουσιών - μεσολαβητών της φλεγμονής που σχετίζονται με περιφερική ευαισθητοποίηση. Η περιφερική ιστική βλάβη και οι διάφορες λοιμώξεις προκαλούν φλεγμονή (μια προστατευτική αντίδραση) μέσω εξαγγείωσης πλάσματος και διήθησης των περιφερικών ιστών γύρω από τη βλάβη με κύτταρα του ανοσιακού όπως για παράδειγμα μακροφάγα, T κύτταρα και ουδετερόφιλα κύτταρα. Τα κύτταρα του ανοσιακού, που φτάνουν στην βλάβη μαζί με τα τοπικά κύτταρα (μαστοκύτταρα, μακροφάγα και κερατινοκύτταρα) απελευθερώνουν αρκετούς μεσολαβητές της φλεγμονής όπως βραδυκίνη, προσταγλανδίνες, ιόντα υδρογόνου, ATP, αυξητικούς παράγοντες, προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNFα, IL-1b, IL-6) και προ-φλεγμονώδεις χημειοκίνες (CCL2, CXCL1, CXCL5). Οι αλγαισθητικοί νευρώνες διαθέτουν υποδοχείς για όλες τις πιο πάνω ουσίες, οι οποίες δεσμεύονται από τους αντίστοιχους υποδοχείς, οι οποίοι να υπενθυμίσουμε ότι εκφράζονται στην μεμβράνη των περιφερικών αισθητικών νευρώνων. Η ενεργοποίηση του περιφερικού νεύρου μέσω αυτών, οδηγεί σε αυξημένη ηλεκτρική δραστηριότητα και δυναμικά δράσης που μεταδίδονται προς το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε αυτούς τους υποδοχείς συμπεριλαμβάνονται υποδοχείς συζευγμένοι με G πρωτεΐνη (GPCRs), ιονοτροπικοί υποδοχείς και υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων (από τις αντίστοιχες ουσίες) απελευθερώνει και ενεργοποιεί διάμεσους ενδοκυτταρικούς παράγοντες

(δεύτερο αγγελιοφόρο) όπως Ca^{2+} και cAMP, οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν ένα πλήθος κινασών όπως οι PKA, PKC, CaMK, PI3K και MAPKs (ERK, p38 και JNK). Η ενεργοποίηση αυτών των κινασών προκαλεί υπερευαισθησία και υπεραντιδραστικότητα των αλγαισθητικών νευρώνων (γνωστή ως περιφερική ευαισθητοποίηση) μέσω της διαμόρφωσης βασικών μορίων μεταγωγής σημάτων όπως το μέλος 1, της υποοικογένειας V και A του μεταβατικού υποδοχέα κατιόντων (TRPV1 και TRPA1) και ο Piezo1 (ένας μηχανικά ενεργοποιούμενος διάυλος ιόντων), όπως επίσης άλλα μόρια κλειδιά για την αγωγιμότητα των διαύλων ασβεστίου όπως οι Nav1.7, Nav1.8, και Nav1.9. Οι αλγαισθητικοί νευρώνες εκφράζουν επίσης υποδοχείς τύπου Toll (TLR3, TLR4 και TLR7), που ενεργοποιούνται από εξωγενείς προσδέτες (σχετιζόμενα με παθογόνα μοριακά πρότυπα - PAMPs) και ενδογενείς προσδέτες (σχετιζόμενα με κίνδυνο μοριακά πρότυπα - DAMPs, όπως τα RNAs). Μερικοί μετα-μεταγραφικοί παράγοντες ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης διαφόρων ουσιών, όπως το μικροRNA (miRNAs όπως το let-7b) χρησιμοποιούνται σήμερα σαν μεσολαβητές πόνου, ενεργοποιούν δηλαδή τους αλγυποδοχείς μέσω του TLR7 ο οποίος δεσμεύεται με τον TRPA1 υποδοχέας (μια σύζευξη που γίνεται πιο ισχυρή μέσω του let-7b). Η ενεργοποίηση των αλγυποδοχέων απελευθερώνει ουσίες όπως η ουσία P και το CGRP πεπτίδιο, τα οποία συμμετέχουν στην γένεση της νευρογενούς φλεγμονής. (Καράβης Μ, 2018. Μεταφρασμένο και τροποποιημένο από Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ, Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain, Net Rev Drug Discov, PMC,13(7), 2014, fig 1, Caption: Inflammation elicits pain via inflammatory mediators and peripheral sensitization, με την άδεια του εκδότη και των συγγραφέων).

Σχήμα 39: Απεικόνιση ενός μηχανισμού ενεργοποίησης των μικρογλοιακών κυττάρων. Μια περιφερική νευρική βλάβη οδηγεί σε έκφραση του παράγοντα IRF8 (ιντερφερόνη 8) η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τον παράγοντα IRF5 (ιντερφερόνη 5), ο οποίος δεσμεύεται ειδικά και εκλεκτικά στην περιοχή προαγωγού του γονιδίου P2RX4 που κωδικοποιεί τον υποδοχέα P2X4R, ο οποίος εκφράζεται, τελικά, στην κυτταρική μεμβράνη της μικρογλοίας (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο και μεταφρασμένο από Masuda T, Prinz M, Microglia: a unique versatile cell in the central nervous system, ACS chemical neuroscience, Apr 20:7(4), 428-34, fig 3, Caption: Reactive microglia are crucial for the pathogenesis of neuropathic pain, 2016).

Σχήμα 40: Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού μέσω του οποίου οι P2X4 υποδοχείς της ενεργοποιημένης μικρογλοίας διαμορφώνουν συνθήκες πόνου και νευρωνικής ενεργοποίησης στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Για την περιγραφή του μηχανισμού επιστρέψτε στο κείμενο (από Tsuda M, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, P2X4 receptors and neuropathic pain, Front Cell Neurosci, fig 1, 2013, με την άδεια του εκδότη και των συγγραφέων).

Σχήμα 41: Το διάγραμμα απεικονίζει την συμμετοχή της μικρογλοίας στη δημιουργία νευροφλεγμονής και νευροπαθητικού πόνου στα πλαίσια μιας περιφερικής νευρικής βλάβης (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο από Mithilesh Kumar et al, Glial as a link between neuroinflammation and neuropathic pain, Immune Network, Vol 12, Nr 2, 2012).

Σχήμα 42: Οι TLRs ως παράγοντες ενεργοποίησης της γλοίας συμμετέχουν στη παθολογία νευροεκφυλιστικών παθήσεων και νευροπαθητικού πόνου (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο από Hayward JH, Lee SJ, Exp Neurol 2014)(βλέπε επίσης σχήμα 21).

Σχήμα 43: Σχηματική αναπαράσταση της επικοινωνίας μεταξύ μικρογλοίας, επιθηλιακών κυττάρων και νευρώνων στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. 1) η περιφερική νευρική βλάβη προκαλεί την έκκριση TNFα από την μικρογλοία μέσω της οδού p-38 MAPK, 18-24 ώρες μετά την ιστική βλάβη. 2) Το TNF παράγεται από την μικρογλοία. 3) Η έκκριση TNF επάγει την έκφραση COX2 & PGIS από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω της σηματοδοτικής οδού TNFR1/TNFR2, 24 με 48 ώρες μετά την ιστική βλάβη. 4) Προσταγλανδίνη PGI2 εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. 5) Η προσταγλανδίνη PGI2 δεσμεύεται από τον IP υποδοχέα στους νωτιαίους νευρώνες και διεγείροντας τα νευρικά κύτταρα παράγει νευροπαθητικό πόνο (μεταφρασμένο από Hirosato Kauda et al, microglial TNF alpha induces COX2 and PGI2 synthase expression in spinal endothelial cells during neuropathic pain, eNeuro 2017;10.1523/eneuro.0064-17.2017). Στο σχήμα 43 απεικονίζονται επιπλέον λεπτομέρειες και πρόσθετες σηματοδοτικές οδοί.

Σχήμα 44: Τα βήματα της αναλγητικής δράσης του φαρμακευτικού φυτού Aconitum Bulleyanum (BLA) (Καράβης Μ, 2019).

Σχήμα 45: Fiebich B, Akter S, Ravi Shankar A, Cell neurosci, 2014, The two hit hypothesis of neuroinflammation: Role of exogenous ATP in modulating inflammation in the brain
Σχηματική αναπαράσταση της άμεσης και έμμεσης δράσης που ασκούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) στην μικρογλοιακή λειτουργία. Πλην της ανασταλτικής δράσης στην COX δραστηριότητα, μερικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αναστέλλουν την έκφραση γονιδίων που τυπικά σχετίζονται με την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και την παραγωγή νευροφλεγμονής.

Σχήμα 46: Σχηματική απεικόνιση του χολινεργικού αντιφλεγμονώδους αντανάκλαστικού. Η ακετυλοχολίνη, ο νευροδιαβιβαστής του πνευμονογαστρικού νεύρου, συνδέεται στην α7 υποομάδα του ακετυλχολινεργικού υποδοχέα (α7nAChR) των μακροφάγων του σπλήνα. Η διέγερση των απαγωγών (αισθητικών) νευρικών οδών του πνευμονογαστρικού προκαλεί ανοσοκαταστολή ελέγχοντας την παραγωγή του TNF από τα μακροφάγα (από Haiya Wu, Ling

Li and Xiao Su, Vagus nerve through $\alpha 7nAChRs$ modulates lung infection and inflammation: models, cells and signals. Biomed Research Information, (11):1-20, Fig 1, Caption: The hypothetical model of cholinergic anti-inflammatory pathway, 2014, με την άδεια εκδότη και συγγραφέων).

Σχήμα 47: Απεικονίζεται σχηματικά η πρόκληση (γένεση) νευροπαθητικού πόνου (περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης και νευροφλεγμονής) με τη συμμετοχή φλεγμονής καθοδηγούμενης από μακροφάγα κύτταρα νευρικού συστήματος. Αναλυτικότερα, μετά από νευρική βλάβη στη περιφέρεια, ενεργοποιημένα ιστικά κύτταρα του ανοσιακού (κύτταρα Schwann και μακροφάγα) παράγουν διαλυτούς παράγοντες (soluble factors) όπως μόρια πρότυπα που σχετίζονται με ιστική βλάβη (DAMPs – damage associated molecular patterns). Αυτά δραστηριοποιούν γειτονικά κύτταρα και στρατολογούν κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα (μακροφάγα, ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα) στην περιοχή της βλάβης. Τα μακροφάγα είναι ο πολυπληθέστερος πληθυσμός που μεταναστεύει προς τη βλάβη και γι αυτό θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της περιφερικής νευροφλεγμονής. Όλα αυτά τα περιφερικά κύτταρα, επικοινωνούν μεταξύ τους με κυτταροκίνες και χημειοκίνες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την συμμετοχή στην φλεγμονώδη διαδικασία και του ιππισθίου νωτιαίου γαγγλίου. Η παρατεταμένη έκτοπη δραστηριότητα των κυττάρων του νωτιαίου γαγγλίου (αισθητικών νευρών) είναι μια από τις αιτίες της κεντρικής ευαισθητοποίησης, κατάστασης που χαρακτηρίζεται από αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα και ενεργοποίηση μικρογλοίας και αστροκυττάρων. Η μείωση (έλεγχος) της νευροφλεγμονής (βασική φαρμακολογική στόχευση) μέσω του πευμονογαστρικού νεύρου και της χολινεργικής οδού θα βελτιώσει τόσο την περιφερική όσο και την κεντρική ευαισθητοποίηση (μεταφρασμένο και τροποποιημένο από Norikazu Kiguchi et al, Pharmacological regulation of neuropathic pain driven by inflammatory macrophages, Intern Journal of molecular Science, Nov 1, 18(11), fig 1, Caption: Generation of neuropathic pain by macrophage-driven inflammation in the peripheral nervous system, με την άδεια εκδότη και συγγραφέων. Βλέπε επίσης Karavis 2011, Zogopoulos et al, 2017).

Σχήμα 48: Σε φυσιολογικές συνθήκες η μικρογλοία βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας επιτηρώντας το περιβάλλον και προστατεύοντας τις συνάψεις. Παρατεταμένα ερεθίσματα, κυρίως από το περιβάλλον, διαταράσσουν την ομοιοστασία στο κεντρικό νευρικό σύστημα και μέσω πολύπλοκων σηματοδοτικών οδών επηρεάζουν νευρικά και μη νευρικά κύτταρα. Ο φαινότυπος της μικρογλοίας αλλάζει και από ήρεμη μετατρέπεται σε μια από τις δύο ενεργοποιημένες μορφές, M1 ή M2. Στο σχήμα απεικονίζεται ακριβώς αυτή η διαδικασία μεταμόρφωσης και αναφέρονται τα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή (μεταφρασμένο και τροποποιημένο από Li et al, Microglial priming in Alzheimer disease,

Ann Transl Med, 2018;6(10) page 176, fig 1, Caption: Microglial priming and altering, με την άδεια εκδότη και συγγραφέων).

Σχήμα 49: *Η συμμετοχή μιας περιφερικής φλεγμονής και η ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος στην εμφάνιση ή εξέλιξη ψυχολογικών παθήσεων είναι μια υπόθεση που διατυπώνεται και διερευνάται όλο και συχνότερα τα τελευταία χρόνια (Καράβης Μ, 2019, τροποποιημένο και μεταφρασμένο από Mondelli V et al, Brain microglia in psychiatric disorders, The Lancet, Psychiatry, Jul 4(7): 563-572, fig 1, 2017).*

Σχήμα 50: *Γεγονότα που οδηγούν την μετατροπή του οξέος ή χρόνιου στρες σε νευροφλεγμονή, παραφλεγμονή και μη προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (πυροδιάθεση)(Καράβης Μ, 2019).*

Πίνακες

Πίνακας 1: Σύνδρομα και νοσήματα που προκαλούν περιφερικής ή κεντρικής αιτιολογίας νευροπαθητικό πόνο (Μ. Καράβης, 2019) .

Πίνακας 2: Ταξινόμηση συνδρόμων νευροπαθητικού πόνου (Μ. Καράβης, 2019)

Πίνακας 3: Πειραματικά και ερευνητικά μοντέλα για τον έλεγχο των μηχανισμών και των θεραπευτικών τεχνικών που σχετίζονται με σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου (τροποποιημένο από Βραχνού Α, 2017)

Πίνακας 4: PRISMA διάγραμμα ροής (Hanopoulos K, Karavis M, 2019).

Πίνακας 5: Σύνοψη των ανοσοποιητικών φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μοντέλα ζώων με νευροπαθητικό πόνο. Στον πίνακα αναγράφονται επίσης περιληπτικά ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων, τα αποτελέσματα των ερευνών και οι συγγραφείς που έκαναν την έρευνα ή ανασκόπησαν τα αποτελέσματα περισσότερων ερευνών (Μ. Καράβης, 2019, τροποποιημένο και μεταφρασμένο από Costigan M, Scholz J & Woolf CJ, Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage, Annu Rev Neurosci 32:1-32, 2009) .

Πίνακας 6: Ο πίνακας παρουσιάζει μερικές από τις σημαντικότερες έρευνες σε ζώα σχετικά με την δράση του οξέος και του χρόνιου στρες στην νευρογλοιακή δραστηριότητα (Καράβης Μ, 2019, μεταφρασμένο και τροποποιημένο από Walker FR, Nilsson M, Jones K, Acute and chronic stress-induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function, Current Drug Targets, 2013, 14:1262-1276) (Blandino, et al., 2006) (Sugama, et al., 2007) (Frank, et al., 2007) (Sugama, et al., 2009) (Blandino, et al., 2009) (Frank, et al., 2010) (Sugama, et al., 2013) (Frank, et al., 2012).

Διαγράμματα

***Διάγραμμα 1:** Στο διάγραμμα απεικονίζεται η εκθετική αύξηση της έρευνας σχετικά με την μικρογλοία από το 2008 έως το 2016 (πηγή: ncbi.nlm.nih.gov)*

***Διάγραμμα 2:** Η εξέλιξη της έρευνας της σχετικής με τον ρόλο της μικρογλοίας. Στο διάγραμμα απεικονίζεται η εξέλιξη της έρευνας, όπως αυτή αποτυπώθηκε μετά από αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων με τον όρο «μικρογλοία», κυρίως στο PubMed (στοιχεία από Marie Eve Tremblay et al, *From the Cajal alumni, “Achucarro and Rio-Hortega to the rediscovery of never resting microglia”*, *Frontiers in Neuroanatomy*, 2015 and www.ncbi.nlm.nih.gov).*

Εικόνες

Εικόνα 1: Απεικονίζεται η λευκή ουσία του εγκεφάλου με χρώση αιματοξυλίνης ηωσίνης (Α-Η) για την ανάδειξη των γλοιακών κυττάρων. Με Α επισημαίνονται στα αστροκύτταρα, με το Ο τα ολιγοδενδροκύτταρα και με Μ τα μικρογλοιακά κύτταρα (ρομβοειδές σχήμα, ως κόκκος ριζιού)(πηγή: www.emed.med.uoa.gr/application/syllabus/neuriko/images/014.htm).

Εικόνα 2: Εικόνα σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο που απεικονίζει (σχεδόν στο κέντρο) ένα χαρακτηριστικό μικρογλοιακό κύτταρο σε ηρεμία, εργαστήριο ιστολογία, Μ. Παυλίδης, Πανεπιστήμιο Κρήτης (πηγή: <http://emde.med.uoa.gr>).

Εικόνα 3: Εικόνα της μικρογλοίας στην ίριδα ενός υγιούς ποντικού (πηγή: NIH, Wai T. Wong, www.nih.gov/news-events/news-release/immune-cells-vet).

Εικόνα 4: Εικόνα της εγκεφαλικής μικρογλοίας ενός υγιούς ποντικού (πηγή: NIH, Wai T. Wong, www.nih.gov/news-events/news-release/immune-cells-vet).

Εικόνα 5: Dark microglia (σκοτεινή μικρογλοία). Υποπληθυσμός μικρογλοιακών κυττάρων που σπάνια συναντάται σε φυσιολογικές καταστάσεις, παρατηρείται όμως σε αφθονία σε μοντέλα ποντικών χρόνιου στρες. Σηματοδοτεί την κατάργηση της οδού της φρακταλκίνης (πηγή: Typical (A & C) vs dark (B & D) microglia. Marie-Eve Trembley et al, In: Microglia gone rogue: Impacts on psychiatric disorders across the life span, Frontiers in molecular neuroscience 2018).

Εικόνα 6: Τέσσερις χαρακτηριστικοί φαινότυποι μικρογλοίας. Η φωτογραφία και τα σκίτσα απεικονίζουν την ανθρώπινη εγκεφαλική μικρογλοία με ειδική τεχνική φωτομικρογραφίας (Ibal1 immunohisto chemistry) σε όλα τα μορφολογικά στάδια (από Crews Fulton, Vetreno Ryan, Mechanisms of neuroimmune gene induction in alcoholism, Psychopharmacology 233:1543-1557, 2016. Επίσης He & Crews 2008, Beynon & Walker 2012).

Εικόνα 7: Διμορφισμός στη μικρογλοία. Επάνω AP = άρρεν, επάνω ΔΕ= θήλυ. Στην έγχρωμη φωτογραφία με πράσινο απεικονίζονται οι νευρώνες. Στις κάτω φωτογραφίες απεικονίζεται η επαφή των νευρώνων με τη μικρογλοία. Η μικρογλοία απομονώθηκε από εγκεφάλους ενήλικων CX3CR1-GFP διαγονιδιακών ποντικών. Η μικρογλοία από θηλυκούς εγκεφάλους (επάνω αριστερά) in vitro εμφανίζει έναν ευρύ φαινότυπο, χαρακτηριστικό της ήρεμης μικρογλοίας, ενώ στα αρσενικά ποντίκια, ο φαινότυπος ήταν διαφορετικός και αντιπροσωπευτικός της ενεργοποιημένης μικρογλοίας (επάνω δεξιά). (Villa A, Della Torre S, Maggi A, Sexual

differentiation of microglia, Frontiers in neuroendocrinology, Vol 52, January 2019, pp156-164).

Συντομογραφίες

Συντομογραφία	Αγγλικός όρος	Ελληνικός όρος / επεξήγηση
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-υδροξυτριπταμίνη ή σεροτονίνη
AC	Adenylate cyclase	Αδενυλική κυκλάση
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis	Αμυοτροφική, Πλάγια Σκλήρυνση ή νόσος του κινητικού νευρώνα
AMP	Adenosine monophosphate	Μονοφωσφορική αδενοσίνη
AMPA	A-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor is an ionotropic transmembrane receptor for glutamate	Γλουταμικός διαβιβαστής καϊνικού οξέος α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ
AP-1	Activator protein 1	Πρωτεΐνη ενεργοποιητής-1
APC	Antigen-presenting cell	Αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο
ATP	Adenosine triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
BDNF or BDGR	Brain-derived neurotrophic factor	Νευροτροφικός παράγων του εγκεφάλου
CaMKII	Ca ²⁺ /calmodulin dependent protein kinase II	Πρωτεϊνική κινάση II που εξαρτάται από το σύμπλοκο ασβεστίου / καλμοδουλίνης
CCL2 or CCL3	C-C Motif Chemokine Ligand 2 or ligand 3	Μέλος της οικογένειας των χημειοκινών
CD200/CD200R	A cell membrane protein that interacts with CD200 receptor (CD200R) of myeloid lineage cells	Πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης κυττάρων μυελικής σειράς
CD4, CD11b, ED1	Cluster of differentiation 4 or 11 glycoproteins	Ειδικά αντιγόνα (ανοσοσυμπλέγματα) μικρογλοίας
CD11b	A marker of macrophages and microglia	Αιμοποιητικός παράγων επιφανείας
CD47-CD172a	A system that affects cell migration, B cell adhesion, T cell activation, is involved in modulation of chondrocyte responses to mechanical signals, and promotes neuronal development, being especially abundant in synapse-rich regions of brain and retina.	Ένα σύστημα συμπληρώματος που επηρεάζει την κυτταρική μετανάστευση, την ικανότητα προσκόλλησης των Β κυττάρων, την ενεργοποίηση των Τα κυττάρων, εμπλέκεται στον τρόπο απόκρισης των χονδροκυττάρων στα μηχανικά ερεθίσματα και προάγει την νευρωνική ανάπτυξη, με σημαντική παρουσία στις πλούσιες σε συνάψεις περιοχές του εγκεφάλου και της ίριδας.
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	Πεπτίδιο συνδεδεμένο με το γονίδιο της καλσιτονίνης
COX-2	Cyclooxygenase 2	Κυκλοξυγενάση 2
CpG DNA	Oligodeoxynucleotides, synthetic DNA molecules that contain a cytosine triphosphate deoxynucleotide ("C") plus guanine triphosphate deoxynucleotide ("G"). The "p" refers to the phosphodiester link	Ολιγοδουξυνουκλεοτίδιο. Συνθετικό μόριο DNA που περιέχει τριφωσφορική δυοξυνουκλεοτιδική κυτιδίνη (C) και δυοξυνουκλεοτιδική τριφωσφορική γουανιδίνη (G). Το "p" αναφέρεται σε φωσφοδιαστερικό δεσμό.
CPLA2	Calcium-dependent phospholipase A2	Κυτοσολική εκκριτική φωσφολιπάση A2

CR3	Macrophage-1 antigen, an immunological cell surface receptor for a complement component 3	Ένας ανοσολογικός υποδοχέας κυτταρικής επιφάνειας για ένα συστατικό συμπληρώματος 3
CREB	cAMP response element binding protein	Πρωτεΐνη που συνδέεται σε ακολουθία ενεργοποιούμενη από το cAMP
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome	Σύνδρομο αλγοδυστροφίας ή σύνδρομο σύμπλοκου περιφερικού πόνου ή Αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία
CSF	Colony Stimulating Factor	Παράγοντας διέγερσης σχηματισμού αποικιών
CSF1R	Colony Stimulating Factor Receptor	Υποδοχέας του παράγοντας διέγερσης σχηματισμού αποικιών
CX3CL1	Fractalkine	Φρακταλκίνη
CX3CR1	Fractalkine receptor	Υποδοχέας φρακταλκίνης
CXCL12	Stromal cell-derived factor 1, a chemokine protein	Παράγοντας προερχόμενος από στρωματικά κύτταρα, χημειοκίνη
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Controls	Κατιόν Μηχανισμός Αναστολής του Πόνου, αντι-αναστολή, διάχυτος ανασταλτικός έλεγχος του πόνου.
DTR	Diphtheria toxin receptor	Τοξίνη διφθερίτιδας
DRG	Dorsal Root Ganglion	Οπίσθιο Νωτιαίο Γάγγλιο
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual	Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο
EAA	Excitatory amino acid	Διεγερτικά αμινοξέα
EAATs	Excitatory aminoacid transporters	Διεγερτικά αμινοξέα (μεταφορείς) της κυτταρικής μεμβράνης
ED1	The most widely used monoclonal antibody clone directed against the rat CD68 protein and is used to identify macrophages, Kupffer cells, osteoclasts, monocytes, and activated microglia in rat tissues	Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το συχνότερα χρησιμοποιούμενο, για την ανίχνευση και ταυτοποίηση διαφόρων κυττάρων, μεταξύ αυτών και τα μικρογλοιακά κύτταρα.
EPSP	Excitatory postsynaptic potential	Διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό
ERK	Extracellular signal regulated kinase	Ρυθμιζόμενη από εξωκυτταρικά μηνύματα πρωτεϊνική κινάση
FcγR	Fc gamma receptor	Μεμβρανικός υποδοχέας του κλάσματος Fc της ανοσοσφαιρίνης
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging	Λειτουργική μαγνητική τομογραφία
GABA	γ-Aminobutyric acid	γ-αμινοβουτυρικό οξύ
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων
GDNF	Glial Derived Neurotrophic Factor	Νευροτροφικός παράγων προερχόμενος από τα γλοιακά κύτταρα
GFAP	Glial fibrillary acidic protein, marker of neurologic damage	Γλοιακή ινώδης όξινη πρωτεΐνη χρησιμοποιείται ως δείκτης διάκρισης μικρογλοίας και αστροκυττάρων
GFP	Green Fluorescent Protein	Πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων
GPCRs	G-protein-coupled receptors	Συζευγμένος με G πρωτεΐνη υποδοχέας
GPFs	Glia-promoting factors	Αυξητικοί παράγοντες νευρογλοίας
GTP	Guanosine-5'-triphosphate	Τριφωσφορική γουανοσίνη
HIV	Human Immunodeficiency Virus	Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
IASP	International Association for the Study of Pain	Διεθνής Εταιρεία Μελέτης του Πόνου
Ibal	Ionized calcium-binding adapter molecule 1	Ιονισμένο μόριο προσαρμογής πρόσδεσης ασβεστίου 1 (IBA1)

ICAM1	Intercellular Adhesion Molecule 1	Διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης
ICD	International Classification of Diseases	Διεθνής Ταξινόμηση των Νόσων
IFN	Interferons	Ιντερφερόνες
ILs	Interleukins	Ιντερλευκίνες
IL-1b	<i>Interleukin 1b</i>	<i>Ιντερλευκίνη 1β</i>
iNOS	Isoform Nitric Oxide Synthase	συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (υπεροξειδίου)
INSERM	<i>Institut national de la santé et de la recherche médicale</i> , French National Institute of Health and Medical Research	<i>Εθνικό ινστιτούτο υγείας και έρευνας της Γαλλίας</i>
IRF3	<i>Interferon regulatory factor 3</i>	<i>Ρυθμιστικός παράγων ιντερφερόνης 3</i>
JAK/STAT	Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathway	Μεταλλάκτες κινάσης Janus / σήματος και οι ενεργοποιητές της οδού μεταγραφής, ενδοκυτταρική μεταγραφική οδός
JIP	JNK-interacting protein	Πρωτεΐνη συνδεδεμένη με JNK
JNK	c-Jun NH ₂ -terminal kinase	Κινάση του αμινοτελικού άκρου του c-Jun
KCC2	Potassium-chloride transporter member 2	Θειαζιδικός συμεταφορέας K/Cl
LAPS	Limbically Augmented Pain Syndrome or corticolimbic sensitization or convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain	<i>Σύνδρομο πόνου ενισχυμένα από τη δραστηριότητα του μεταχιακού συστήματος ή φλοιο-λιμπική ευαισθητοποίηση ή όρος που περιγράφει τη σύγκλιση των αισθητικών και συγκινησιακών συμπτωμάτων σε σύνδρομο χρόνιου πόνου</i>
LTD	Long Term Depression	Μακρόχρονη καταστολή ή αναστολή, μακράς διάρκειας καταστολή
LTP	Long Term Potentiation	Μακρόχρονη ενδυνάμωση ή μακράς διάρκειας ενδυνάμωση (ΜΔΕ)
LPS	Lipopolysaccharide	Λιποπολυσακχαρίτες (ενδοτοξίνες)
MAP	Mitogen-activated protein	Ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση, πρωτεΐνη συνδεδεμένη με μικροσωληνίσκους
MAPK/APK MAPK/APK	MAP Kinase Activated Protein Kinase	Πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από MAPKs
MAPKs	Mitogen activated protein kinase	Πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιούμενες από μιτογόνα
MCP-1	Monocyte Chemoattractant protein-1	Μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1
M-CSF	Macrophage - Colony Stimulating Factor	Παράγοντας διέγερσης σχηματισμού αποικιών από μακροφάγα κύτταρα
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor	Παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων
M-CSFR	Macrophage - Colony Stimulating Factor Receptor	Υποδοχέας του παράγοντα διέγερσης σχηματισμού αποικιών από μακροφάγα
MEK	Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase	Κινάση της MAPK
MEKK	Serine/threonine-specific protein kinase which acts upon MAP kinase	Κινάση της MEK
MHC	Major Histocompatibility Complex	Σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας
MMPs	Matrix Metalloproteases	Μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας
mRNA	Messenger RNA	Αγγελιοφόρο RNA

MSK	Mitogen and stress activated protein <i>kinase</i>	Πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα και στρες
Nav1.1	Sodium ion channel	Δίαυλοι Νατρίου
NE	Norepinephrine	Νοραδρεναλίνη
NF-κB	Nuclear Factor- kappa B	Οξειδοαναγωγικά ευαίσθητος μεταγραφικός παράγων Κάπα Β
NGF	Nerve Growth Factor	Παράγων Ανάπτυξης του Νευρικού Ιστού ή νευρικός αυξητικός παράγοντας
NK1 or NK1R	Neurokinin 1	Υποδοχέας νευροκίννης ή υποδοχέας της ουσίας P
NMDA	N-Methyl-D-aspartic acid	Υποδοχέας Ν-μεθυλ-D-ασπαρτικού ή υποδοχέας NMDA ή NMDAR ή υποδοχέας γλουταμικού
NPSC	Neural progenitor stem cell population	Πληθυσμός προγενετικών βλαστοκυττάρων
NO	Nitric oxide	Μονοξείδιο του αζώτου
NO-GCs 1 & 2	Binding of nitric oxide Guanylcyclase one and two	Γουανυλικές κυκλάσες 1 και 2 ευαίσθητες στο μονοξείδιο του αζώτου
NR2B	N-methyl D-aspartate receptor subunit	NMDA υποομάδα
OX-42	CD11b or OX-42 staining of adult mouse cerebral cortex sections showing microglial cells and their processes	Μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για την μικρογλοία, χρησιμοποιείται ως δείκτης διάκρισης μικρογλοίας και αστροκυττάρων
Par1/MARK	Microtubule affinity regulating kinase	Ρυθμιστής μεταφοράς που εξαρτάται από μικροσωληνίσκους στους νευράξονες
PEA	Palmitoylethanolamide	Παλμιτοεθаноλαμίδιο
P2X1	Purinoreceptor 1	Πουρινεργικός υποδοχέας 1
P2X4, P2X7, P2Y6, P2Y12	Purinergic Receptors in Microglia	Πουρινεργικοί υποδοχείς στην μεμβράνη των μικρογλοιακών κυττάρων
p38	Mitogen-activated protein kinase p38	Η πρωτεΐνη p38 που απαντά σε περιβαλλοντικό στρες του κυττάρου
PAMP	Pathogen associated molecular patterns	Συσχετισμένο με παθογόνο μοριακό πρότυπο
PET	<i>Positron Emission tomography</i>	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
PGE2	Prostaglandins E2	Προσταγλανδίνες E2
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase	Κινάση φωσφατιδυλοϊνositόλης 3
PKA, PKB, PKC	Protein kinase A, B or C	Πρωτεϊνική κινάση A, B ή Γ
PLC	Phospholipase C	Φωσφολιπάση C, κατηγορία ενζύμων της κυτταρικής μεμβράνης που διασπούν τα φωσφολιπίδια λίγο πριν την φωσφορική ομάδα
SCI	Spinal Cord Injury	Κάκωση (βλάβη) νωτιαίου μυελού
Ser133	Serine amino acid 133	Αμινοξύ σερίνη 133
Ser/thr kinase	Serine/threonine protein kinase	Πρωτεϊνική κινάση σερίνης / θρεονίνης
TGF	Tumor Growth Factor	Παράγοντας ανάπτυξης όγκων
TIMPs	Tissue inhibitors of metalloproteinases	Ιστικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών
TLRs	Toll-like receptors	Toll υποδοχέας
TNF	Tumor Necrosis Factor	Νεκρωτικός παράγων των όγκων ή καχεξίνη ή καχεκτίνη ή παράγων νέκρωσης όγκων
TNFR	Tumor Necrosis Factor Receptor	Υποδοχέας κυτταρικής μεμβράνης του νεκρωτικού παράγοντα των όγκων
TRAAK1	TWIK-related arachidonic acid-stimulated K ⁺ channel	Δίαυλοι ιόντων καλίου στην κυτταρική μεμβράνη

TREK1	Potassium channel subfamily K member 2	Οικογένεια διαύλων ιόντων Καλίου
TrkA	<i>Tropomyosin receptor kinase A</i>	Κινάση υποδοχέα τροπομυοζίνης A ή νευροτροφικός υποδοχέας κινάσης τυροσίνης τύπου 1 ή πρωτεΐνη κινάσης τυροσίνης μετασχηματισμού TRK1
TRPV	Transient Receptor Potential Vanoloid	Θερμοευαίσθητος μη ειδικός διάυλος ιόντων
TTX	Tetradotoxin	Τετραδοτοξίνη
VCAM1	Vascular cell adhesion protein 1 or <i>vascular cell adhesion molecule 1</i>	Μόριο προσκόλλησης ενδοθηλίου
VDCC	Voltage Dependent Calcium Channels	Τασεοεξαρτώμενοι διάυλοι ασβεστίου
VGSC	Voltage Gained Sodium channels	Τασεοευαίσθητοι Δίαυλοι Νατρίου
VNUT	Vesicular nucleotide transporter	Πρωτεΐνη μεταφοράς κυψελιδικού νουκλεοτιδίου
VTa	Ventral Tegmental Area	Κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο
WDR	Wide Dynamic Range Neurons	Ευρέως φάσματος νευρώνες
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΑΕΦ (BBB)	Blood Brain Barrier	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός
ΚΝΣ (CNS)	Central Nervous System	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
5LOX	Arachidonate 5-lipoxygenase inhibitors	5 λιποξυγανάση
18kDA	Translocator protein 18k	Πρωτεΐνη μετατόπισης

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

«...Η επιστήμη επείγεται να αλλάξει και μάλιστα ριζικά έναν κόσμο που ακόμη δεν μπορέσαμε να κατανοήσουμε και να γνωρίσουμε...»

Χρήστος Μάρτης, 2000
Η Ιατρική από τον Ιπποκράτη στο DNA

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΠΟΝΟ

«...Το λεξιλόγιο του πόνου χάνεται στα βάθη της ιστορίας της ανθρωπότητας και των πολιτισμών, όπως άλλωστε και οι προσπάθειες του ανθρώπου να τον αντιμετωπίσει ή έστω να τον περιορίσει. Προσωπική εμπειρία πάντα, ο πόνος δεν χάνει την παγκοσμιότητα του, μολονότι, στο πέρασμα των αιώνων, ο ουδός του δεν ήταν σταθερός, καθώς υπάκουε, βέβαια, στους βιολογικούς του προκαθορισμούς, συνάμα όμως τον επικαθόριζαν είτε τα ψυχολογικά χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου είτε οι πολιτισμικές ιδιαιτερότητες των επί μέρους κοινωνιών...» (Καράβατος, 2018).

Ετυμολογικά, προέρχεται από το ρήμα «πένομαι», που κατά τους Ομηρικούς χρόνους σημαίνει τη βαριά εργασία, τον μόχθο της μάχης, τον κόπο, την κούραση (Allen & Monro, 1978), αλλά και το άλγος και την οδύνη. Με τη λέξη πόνος συνδέεται η πενία, η φτώχεια, τα βάσανα ή ότι συνεπάγεται σκληρή δουλειά (κόπος). Τον καιρό του Ηροδότου σήμαινε δυσφορία και από τον Ιπποκράτη, συνδέθηκε άμεσα με τη νόσο ή τον τραυματισμό (Παπαβασιλείου & Ρόζος, 1979).

Ο πόνος είναι μια οικουμενική εμπειρία (cross species experience), συνυφασμένη με τη ζωή και με βασική αποστολή τη προστασία των οργανισμών από ιστική βλάβη ή φλεγμονώδη νόσο. Είναι ένα διακριτό είδος αίσθησης, που ελέγχεται από ένα σύνθετο περιφερικό δίκτυο πολύπλοκων νευρικών οδών, το οποίο αλληλοεπιδρά με πολλές άλλες οργανωμένες εγκεφαλικές περιοχές, που σχετίζονται με μνήμη, οργάνωση, αντίληψη, συναίσθημα, ενσωμάτωση των πληροφοριών και λήψη αποφάσεων. Μέσω αυτού, ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται τα ισχυρά εκείνα ερεθίσματα, που, όταν είναι πολύ ισχυρά, γίνονται ικανά να απειλήσουν την ακεραιότητα του σώματος.

1.2. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΑΡΧΑΙΟΤΗΤΑ

Μια μελέτη για τον πόνο, δεν μπορεί παρά να συμπεριλάβει μια αναδρομή στον αρχαιοελληνικό πολιτισμό, στα χρόνια του Ομήρου και του Ιπποκράτη, του Ασκληπιού του Ησίοδου και του Σοφοκλή. Εξάλλου, «...το παρελθόν αξίζει όχι ως περιέργεια, αλλά ως συμβολή στην κατανόηση των σημερινών συμπεριφορών έναντι του πόνου» (Ray, 1993). Ο πόνος, διάχυτος στις αρχαίες τραγωδίες, με πρωταγωνιστές τον Προμηθέα και τον Φιλοκτήτη, εκφράζει μια συγκεκριμένη και βίαιη πραγματικότητα (Καράβατος, 2018).

Στην Αρχαία Ελλάδα ο Πόνος αναφέρεται ως γιός της Έριδας και εγγονός της Νύκτας, που δόθηκε για τιμωρία στους ανθρώπους από τους θεούς για τη κλοπή της φωτιάς από τον Προμηθέα. Οι αρχαιότερες αναφορές για την αντιμετώπιση του πόνου προέρχονται από τον Όμηρο και ανάγονται στον 10^ο ή 9^ο αιώνα προ Χριστού. Στην Ιλιάδα ο Όμηρος αναφέρει εκατό πενήντα διαφορετικά είδη πληγών και τραυμάτων από όπλα με αξιοθαύμαστη περιγραφή και ανατομική ακρίβεια (Ιλιάδα, XIII, στίχοι 640-653). Τότε, θεραπευτής θεός των πάντων ήταν ο Παιάν ή Παιών ή Παιήων, που αργότερα ταυτίστηκε με τον Απόλλωνα. Σύμφωνα πάντα με τον Όμηρο, ο Απόλλωνας ήταν θεραπευτής θεών και θνητών, που παρασκεύαζε και χρησιμοποιούσε παυσίπονα βότανα, τα οποία τοποθετούσε στο πονεμένο μέρος. Αναφέρεται επίταση του πονεμένου σημείου με τοποθέτηση βοτάνων, επωδές και δημιουργία ευχάριστου ψυχολογικού κλίματος με συζητήσεις για τη διάσπαση της προσοχής των πονεμένων στρατιωτών ή πολιτών. Την τέχνη του την δίδαξε στον γιό του Ασκληπιό και στον Αχιλλέα, μέσω του Κένταυρου Χείρωνα (Ρηγάτος, 2014). Ο Ασκληπιός, που λατρευόταν στην Επίδαυρο από τον 16^ο αιώνα π.Χ., ήταν πατέρας μιας μεγάλης οικογένειας θεραπευτών και λειτουργών της υγείας: Η σύζυγος του Ηπιώνη, με την κόρη του Ιασώ, θεράπευαν τον πόνο. Η κόρη του Πανάκεια, είχε από μια θεραπεία για κάθε ασθένεια. Η Υγεία, μια άλλη κόρη του, εστίαζε στην πρόληψη. Οι δύο γιοί του, Μαχάοντας και Ποδαλείριος ήταν, αντίστοιχα προστάτες της χειρουργικής και της αναίμακτης, της επιμελούμενης τα εσωτερικά νοσήματα, θεραπευτικής (ο δεύτερος θεράπευε τις «αόρατες πληγές»). Στην Ελληνική μυθολογία, ο Μαχάων, αναφέρεται και ως προστάτης των στρατιωτικών ιατρών. Συμμετείχε, κατά τον Όμηρο, μαζί με τον αδελφό του, στον Τρωικό πόλεμο και φρόντιζε τους τραυματίες και ασθενείς των Ελλήνων (Αχαιών) (Νούλας & Κουβαλακίδου, 2012). Ο Μαχάων επιμελήθηκε τις πληγές του Φιλοκτήτη, του τραύματος του Μενελάου, ενώ η Ιλιάδα (B 733) αναφέρει

ότι τα δύο αδέρφια πρόσφεραν πολλές υπηρεσίες στους Αχαιούς, ιδίως περιποιούμενοι τους ασθενείς και τραυματίες με «επωδάς», εσωτερικά και εξωτερικά φάρμακα από βότανα, και με χειρουργικές επεμβάσεις.

Ο πόνος στην αρχαία Ελλάδα ήταν «κυρίως γυναικείο θέμα». Οι άνδρες είχαν την υποχρέωση και το καθήκον να τον αγνοούν και να τον περιφρονούν, κάτι που αναδεικνυε την αξία τους και τον διαχωρισμό τους από τις γυναίκες. Αρκετοί υποστηρίζουν ότι ο Σοφοκλής στον «Αίαντα» (Αίας 866) κάνει σαφή τον φαύλο κύκλο που διέπει τον πόνο με την αναφορά: «Πόνος πόνω πόνον φέρει», (η τραγωδία γράφηκε μεταξύ του 450 και 440 π.Χ.). Ο σπουδαίος Έλληνας κλασικός φιλόλογος και μεταφραστής αρχαίων κειμένων και δοκιμίων, Δ.Ν. Μαρωνίτης (2012), αναφέρει στην μετάφραση του «Αίαντα» (που έκανε για το Μορφωτικό Ίδρυμα Εθνικής Τραπέζης) ότι η συγκεκριμένη φράση πρέπει να αποδίδεται ως «κόπος, στον κόπο, κι 'άλλος κόπος» και όχι ως πόνος με την σημερινή έννοια της λέξης.

Σταδιακά, η μυθοπλασία έδωσε τη θέση της στην πραγματικότητα και «τον λόγο», ωθούμενη από τις διαφορετικές ερμηνείες για τον κόσμο, την πραγματικότητα, αλλά κυρίως τα πραγματικά τραύματα στους μεγάλους πολέμους της εποχής. Η λογική θεωρήθηκε ως το μόνο κατάλληλο μέσο έκφρασης για την αντίληψη και την ανάλυση πνευματικών δεδομένων, ελεύθερης σκέψης και φιλοσοφικούς στοχασμούς. Στα έργα του Ομήρου, όπου οι ιατρικές πληροφορίες αφορούν τα τραύματα και τα φάρμακα, δεν συναντούμε πια θεοκρατικά στοιχεία. Η ζωή, υπήρξε και εδώ σκληρή, μέσα όμως από την ωμότητα του πολέμου έδειξε τον δρόμο «του ορθού λόγου». Αργότερα, στον 8^ο αιώνα, ο Ησίοδος, στα έργα του «Θεογονία» και «Έργα και Ημέραι», παρείχε ιατρικές πληροφορίες για την περιποίηση των βρεφών, τη συνουσία, την ηθική των γυναικών, τη διαίτα, βασισμένες στην παρατήρηση και στην παρακολούθηση (Μάρτης Στ. Χ., 2000). Εντυπωσιακή είναι η θέση του Πλάτωνα, ότι ο υγιής άνθρωπος χρήζει προληπτικής παρακολούθησης πριν ασθενήσει, ένας στοχασμός που μας απομακρύνει από την θεώρηση της ασθένειας «ως τιμωρία των θεών για τις κακίες των ανθρώπων» και μας παραπέμπει στην τεκμηριωμένη άποψη της πρωτογενούς πρόληψης, που αφορά στην διορθωτική παρέμβαση μας, συνήθως με υγιεινο-διατροφικές μεθόδους, πριν την εκδήλωση ενός γεγονότος.

Πολύ γλαφυρά, ο παιδίατρος Γ. Καράβης, περιγράφει την προέλευση της ιατρικής: «Η Ιατρική, γεννήθηκε από την ανάγκη του ανθρώπου να δεχθεί ή να προσφέρει βοήθεια στο συνάνθρωπο του σε στιγμές που υπέφερε, σε μια ώρα ανάγκης, όταν η ζωή του βρισκόταν σε κίνδυνο. Η επανάληψη αυτής της πράξης έφερε την πείρα.

Με πρωτόγονα μέσα, με ενστικτώδεις απομιμήσεις των ζώων και με την εμπειρία που απέκτησε, η προσφορά ή η αποδοχή αυτή, αφού πέρασε από διάφορα στάδια εξέλιξης (τους προστάτες της πρωτόγονης οικογένειας, τους αρχηγούς των πρώτων κοινωνιών, τους μάγους, τους ιερείς με τους θρησκευτικούς κανόνες), έφτασε στο αποκορύφωμα της τον 5^ο αιώνα π.χ. Ο Ιπποκράτης, συγκέντρωσε όλες τις πριν από την εποχή του γνώσεις γύρω από την υγεία, τις ταξινομήσε και κληροδότησε στους απογόνους του, που ορκίζονται ακόμη στο όνομα του, και σ' ολόκληρο τον κόσμο, την επιστημονική ιατρική» (Καράβης, 1987).

Και για να θυμηθούμε τον λόγο του Γ. Καράβη «...Στον Ιπποκράτη θα αναζητήσεις την φιλοσοφία της ίασης και την ισορροπία της ύπαρξης. Το σώμα και το πνεύμα. Κι εσύ και οι επόμενοι γιατροί. Μέχρι μετά από χίλια χρόνια...» (Γ. Καράβης, 1987).

Ο Ιπποκράτης (Κως 460 π.Χ. – Λάρισα 377 π.Χ.) είναι ο θεμελιωτής της ορθολογικής και επιστημονικής ιατρικής. Μέσα από τον ιατρικό λόγο, που μοναδικά, πρωτότυπα και καινοτόμα επινόησε, θα επιχειρήσει να αποκαθάρει την ιατρική από κάθε μαγικό και συναισθηματικό φορτίο «...για να περιορίσει την ατέλειωτη ποικιλία των εμπειριών κάθε ξεχωριστού υποκειμένου, ώστε να το κωδικοποιήσει και να του δώσει μια σημασία...» (Καράβατος, 2018). Την εποχή αυτή, τα φάρμακα με παυσίπονες ιδιότητες τα διαχώριζαν, σε «ήπια» και «οδυνήφατα». Η μήκων η υπνοφόρος (παπαρούνα του ύπνου), το όπιο και το κολχικόν το φθινοπωρινόν (*colchicum autumnale* ή κολχικίνη), ήταν τα συχνότερα σε χρήση βότανα της εποχής. Ταυτόχρονα, χορηγούσαν σκευάσματα καταπραϋντικά, όπως είναι το «νηπενθές», που καταπραϋνεί τη λύπη και το «άχολον», που ανακουφίζει από τους πόνους της ψυχής. Διαβάζουμε επίσης θεραπευτικές πρακτικές των ασκληπιείων, όπως η «εγκοίμηση», ένα είδος ύπνωσης των ασθενών μέσω ουσιών, που έφερνε ανακούφιση από τους πόνους (Μυρωνίδου-Τζουβελέκη, et al., 2009). Αυτήν την προ-ιπποκρατική περίοδο (6^{ος} – 5^{ος} αιώνας π.Χ.), σημαντικοί ιατροί – φιλόσοφοι, όπως ο Αλκμαίων από τον Κότρωνα της Σικελίας και ο Εμπεδοκλής από τον Ακράγαντα άσκησαν την ιατρική με σεβασμό και σοφία.

Ο Ιπποκράτης, θεωρούσε ότι ο πόνος δεν είναι ένα μεμονωμένο σύμπτωμα, ένα συμβάν, αλλά μέρος νόσου, αποτέλεσμα της ανισορροπίας των τεσσάρων χυμών του σώματος, που αποτελούν τους δομικούς λίθους της ζωής, αλλά και ολόκληρου του σύμπαντος. Στα Ιπποκρατικά κείμενα, η λέξη οδύνη, που εξέφραζε έναν οξύ και καλώς εντοπισμένο πόνο στο σώμα, υπερέχει σε συχνότητα έναντι των λέξεων άλγος, αλγώ,

άλγημα, πόνος ή πήμα και συναντάται 772 φορές (Καράβατος, 2018) (Ray, 1993). Ο πόνος οφείλεται στις καιρικές συνθήκες (κρύο, ζέστη, υγρασία, αέρηδες), τη διατροφή, τη σωματική καταπόνηση, τις αφροδισιακές καταχρήσεις, τα ατυχήματα, την εμμηνορρυσία, την εγκυμοσύνη και σε πλήθος παθολογικών ή φυσιολογικών καταστάσεων, όπως ο τοκετός. Παράλληλα, ο Ιπποκράτης διαπίστωσε ότι ο πόνος λειτουργεί ως άριστο προγνωστικό στοιχείο, καθώς ο εντοπισμός, η ένταση, η διάρκεια και η εξέλιξη του, σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα, δίνουν πληροφορίες για την έκβαση της πορείας της νόσου ενός ασθενούς (Μανδηλαράς, 1992).

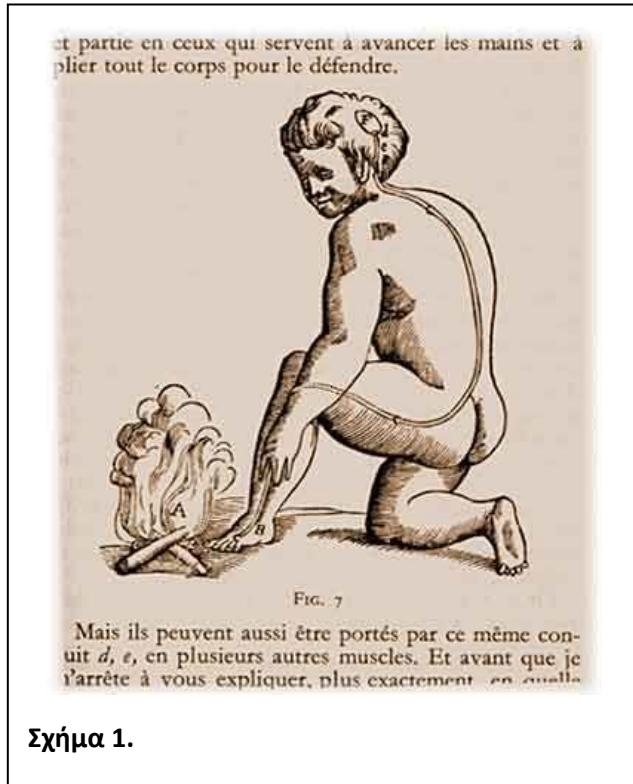
Ο Ιπποκράτης υποστηρίζει ότι η ανακούφιση από τον πόνο είναι «θείον έργο» και διδάσκει τους μαθητές του ότι το ευγενέστερο αντικείμενο των φροντίδων τους είναι η αναλγησία (Α. Βαδαλούκα, οξύς και χρόνιος πόνος, 2013), η οποία γίνεται μέσω της χρήσης των αντιθέτων (στο κρύο τοποθετούμε ζεστό επίθεμα κλπ.). Εφαρμόζει και επιχειρηματολογεί για την κάθαρση, την αφαίμαξη με φλεβοτομία, τα θερμά ή δροσιστικά επιθέματα, τις βεντούζες και την τοπική επάλειψη με λάδι και λιπαρές ουσίες. Για τους σοβαρούς πόνους χορηγείται γάλα, σκόρδο, βρασμένο κρασί, ξύδι και αλάτι, ενώ στην ιπποκρατική γυναικολογία αναφέρεται ως κατευναστικό των πόνων το επίθεμα με «καστόριο», ένα δύσοσμο λάδι από τους παρα-ορθικούς θυλάκους του κάστορα.

Αλλά και για τους χειρουργούς, οι ιπποκρατικές συμβουλές ήταν να δρουν «...καλώς, ταχέως, απόνως, ευρύθμως, ευπόρως...» (Γαληνού εις το «Ιπποκράτους», σελ. 716, Medicorum Graecorum Opera, Dr Carolus Gottlob Kuhn, Λειψία, 1830). Μέσα από τα Ιπποκρατικά κείμενα, τα όποια κατά παράξενο τρόπο είναι διαχρονικά και πάντα επίκαιρα, επισημαίνεται ότι ο πόνος και η ταλαιπωρία στην οποία υποβάλλεται ο ασθενής κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πόνους που προκαλεί η ίδια η ασθένεια. Θεωρείται υποχρέωση των ιατρών να γνωρίζουν τις ανίατες ασθένειες και να μην προκαλούν άσκοπους πόνους. Συναντάμε λοιπόν, σε αυτά τα αρχαία ελληνικά κείμενα, μια βαθιά ανθρωπιστική προσέγγιση του ασθενούς, η οποία διδάσκει και παραδειγματίζει (Μυρωνίδου-Τζουβελέκη, et al., 2009).

Ο Γαληνός (Πέργαμος 129 μΧ – Ρώμη 199 μΧ), από τους σπουδαιότερους Έλληνες ιατρούς της αρχαιότητας, υποστήριζε ότι ο πόνος είναι προειδοποιητικό σημάδι εσωτερικών και εξωτερικών αλλαγών στο ανθρώπινο σώμα. Η αντίληψη του πόνου συνδέεται με εξωτερικά ερεθίσματα που καταλήγουν σε επώδυνη αίσθηση, μπορεί όμως να προέρχεται και από το ίδιο το σώμα. Τόνισε τη διαγνωστική αξία του

πόνου για την αναγνώριση της υποκείμενης νόσου. Παρακολουθώντας ασθενείς με διάφορα προβλήματα υγείας που προκαλούσαν πόνο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο πόνος είναι χαρακτηριστικό φυσικής αίσθησης, ενώ περιέγραψε το φαινόμενο της φλεγμονής και τα χαρακτηριστικά της (dolor, color, rubor, tumor).

1.3. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ. ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ.



Σχήμα 1.

Με την επίδραση των φυσικών επιστημών η ιατρική μπήκε στο εργαστήριο, ελεγχόμενη από την τεχνολογία και την συμμετοχή της χημείας και των μαθηματικών, ώστε ο φρέσκος αέρας της επιστημονικής γνώσης, να εξοστρακίσει την άγονη φαντασία, την απλοϊκή διαίσθηση και τον μυστικισμό (Μάρτης Στ. Χ., 2000). Τον 16^ο αιώνα, ο Γάλλος φιλόσοφος και μαθηματικός Καρτέσιος (Rene Descarte 1596 - 1650), στο έργο του «Πραγματεία περί του Ανθρώπου» (Traite de l'homme,

εκδόθηκε το 1664), και στη προσπάθειά του να εξηγήσει με επιστημονικό τρόπο τα φυσικά και βιολογικά φαινόμενα, που συμβαίνουν στο σώμα, πρότεινε μία από τις αυθεντικότερες και μακροβιότερες θεωρίες για τον πόνο. Θεώρησε ότι ο πόνος ήταν ένα νευρικό σήμα από την περιφέρεια στον εγκέφαλο (σχήμα 1).

Η ένταση του πόνου σχετίζεται άμεσα με την ένταση του περιφερικού ερεθίσματος και επομένως με το μέγεθος της ιστικής βλάβης. Για παράδειγμα, το τρύπημα στο δάκτυλο από μια βελόνα θα προκαλέσει ελάχιστο πόνο, σε αντίθεση με το κόψιμο του χεριού με μαχαίρι, το οποίο, επειδή καταστρέφει περισσότερους ιστούς, παράγει μεγαλύτερη ιστική βλάβη, άρα θα είναι περισσότερο επώδυνο. Βασιζόμενος στη θεωρία του Descartes και με την υπόθεση της ύπαρξης ειδικών υποδοχέων πόνου, ο Γερμανός φυσιολόγος Moritz Schiff (1823-1896) πρότεινε την «Θεωρία της Εξειδίκευσης» (Specificity Theory) το 1858 (Feinsod, 2011). Σύμφωνα με αυτήν «ο πόνος και η αφή είναι διαφορετικές αισθήσεις με ξεχωριστά κεντρικά και περιφερικά εργαλεία». Η Θεωρία της εξειδίκευσης, περιγράφει με αρκετή ακρίβεια κάποια είδη οξέος πόνου, που σχετίζονται με ιστική βλάβη. Ο χρόνιος πόνος όμως, αν και είναι το

ίδιο σημαντικός με τον οξύ, είναι ταυτόχρονα αρκετά διαφορετικός ως προς τους μηχανισμούς παραγωγής και διατήρησης του. Απαιτούνται λεπτοί θεραπευτικοί χειρισμοί για την αντιμετώπιση του. Σε συνέχεια των αναζητήσεων, ο γερμανός φυσιολόγος Wilhelm H. Erb, το 1974, πρότεινε την «Intensity Theory». Θεώρησε ότι οι νευρικές ώσεις του πόνου προκαλούνται από έντονα ερεθίσματα μη ειδικών υποδοχέων. Το ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει πόνο μόνο αν είναι αρκετά έντονο. Όλοι οι περιφερικοί υποδοχείς, ανεξάρτητα από το είδος τους, αν ερεθιστούν έντονα, θα παράγουν επώδυνες αισθήσεις. Ο έντονος πόνος προέρχεται από την άθροιση των προσαγωγών ερεθισμάτων: πολλοί ερεθισμένοι νευρώνες – έντονος πόνος.

Ο φυσιολόγος Johannes Muller Berlin, το 1830, έγραφε στο σύγγραμμά του με τίτλο «Handbook of Human Physiology. Law of Specific Nerve Energies»: «...Έχουμε επίγνωση, όχι των αντικειμένων καθ' αυτά, αλλά των σημάτων περί αυτών που μεταδίδονται μέσω των νευρών μας. Υπάρχουν διαφορετικά είδη νευρών, με καθένα να έχει τη δική του ειδική νευρική ενέργεια...».

Το 1890, ο Βρετανός νευροφυσιολόγος Sir Charles Scott Sherrington (1857 - 1952) όρισε τον πόνο ως «ένα επακόλουθο (παρεπόμενο) ενός προστατευτικού αντανακλαστικού». Το αντανακλαστικό αυτό είναι οικουμενικό και μας μαθαίνει, μας προειδοποιεί, μας εκπαιδεύει να διακρίνουμε επιβλαβή για την ακεραιότητα μας ερεθίσματα. Είναι φρουρός του οργανισμού, ένα είδος συναγερμού απέναντι σε βλαπτικά ερεθίσματα. Το αντανακλαστικό αυτό ονομάζεται αλγαισθησία (συνώνυμα: βλαβοαντίληψη ή αλγαίσθηση) και ορίζεται ως η επεξεργασία από το νευρικό σύστημα (βλαπτικών) σημάτων ή/και γεγονότων, που σχετίζονται με ιστική βλάβη (όχι συνειδητά). Νευροφυσιολογικά, με τον όρο αλγαισθησία (nociception) εννοούμε όλα τα ηλεκτροχημικά γεγονότα που μεσολαβούν μεταξύ ιστικής βλάβης και αντίληψης του πόνου.

Ακολούθησαν και άλλες ενδιαφέρουσες θεωρίες περί πόνου. Η «θεωρία της πύλης του πόνου» των Wall & Meltzack το 1965, η «θεωρία των προτύπων πόνου» (pattern theory of pain) των Moayedi & Davis το 2013, η «θεωρία της νευροπλαστικότητας και νευροφλεγμονής» και η «θεωρία του Neuromatrix» (Puentedura & Louw, 2012), κατά την οποία ο πόνος είναι ένα αποτέλεσμα, μια απάντηση του κεντρικού νευρικού συστήματος σε μια απειλή (όχι κατ' ανάγκην σωματική ή βιολογική). Η διαδικασία, που προηγείται της απάντησης, είναι ιδιαίτερα σύνθετη και σ' αυτήν συμμετέχουν σχεδόν όλα τα λειτουργικά συστήματα του σώματος, από το κεντρικό νευρικό και το ενδοκρινές, μέχρι το ανοσιακό σύστημα και

φυσικά μη νευρικά κύτταρα. Ιστική βλάβη, κατεστραμμένος δίσκος, οστεοαρθρίτιδα, σκολίωση και σκελετικές ασυμμετρίες, σπονδυλική στένωση, στένωση τρήματος, δυσλειτουργία νευρομυϊκής σύναψης, καταπόνηση, όλα αυτά παράγουν πόνο μόνο στο 25-50% του γενικού πληθυσμού (Kjaer, et al., 2005). Ο πόνος, με την έννοια του «υποφέρειν», της οδύνης, της επικοινωνίας, του πολιτισμού, της κοινωνίας, είναι κάτι σύνθετο και πολύπλοκο.

Σύμφωνα με την IASP (International Association for the Study of Pain, 1994, <http://www.iasp-pain.org>) ως «πόνος» ορίζεται «η δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με εγκατεστημένη ή δυνητική ιστική βλάβη, ή περιγράφεται ως τέτοια βλάβη».

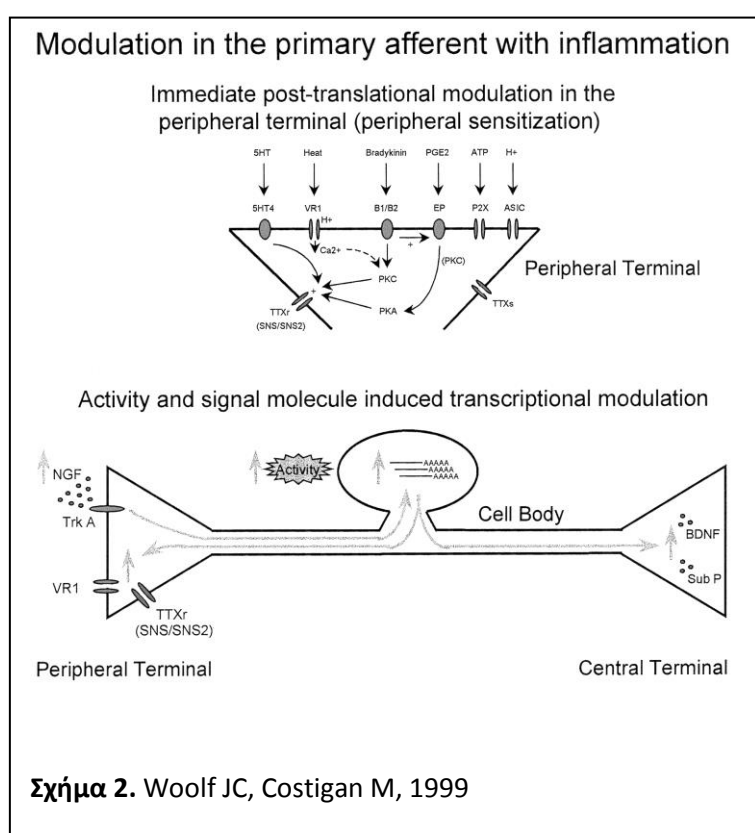
1.4. ΣΩΜΑΤΟΑΙΣΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ως σωματοαισθητικό σύστημα ορίζουμε το νευροανατομικό μονοπάτι, που εξυπηρετεί την αντίληψη μηχανικών, θερμικών και αλγογόνων ερεθισμάτων, καθώς και την αντίληψη της θέσης του σώματος στον χώρο (ιδιοδεκτικότητα). Συμβάλλει στην πρόσληψη και συνειδητοποίηση της πληροφορίας από το δέρμα, τα σπλάχνα και το μυοσκελετικό σύστημα. Εξυπηρετεί την αισθητικότητα επιφανείας, την εν τω βάθει αισθητικότητα και την ιδιοδεκτικότητα. Καθοδηγεί ένα σύνολο τύπων αίσθησης που λειτουργούν ως πληροφοριακοί δίαυλοι για καταστάσεις και γεγονότα του περιβάλλοντος με το οποίο ο οργανισμός έρχεται σε επαφή. Για να λειτουργήσει επαρκώς, διαθέτει ένα πλήθος εξειδικευμένων αισθητήρων (αισθητικών υποδοχέων και οργανωμένων ιστικών σχηματισμών) διασπαρμένων σε ολόκληρο το σώμα, που προσφέρουν πληροφορίες από κάθε ιστό του οργανισμού και, φυσικά, το περιβάλλον (Johnson, 2012).

Σταθμός για την περιγραφή του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος υπήρξε η λεπτομερής περιγραφή των αισθητικών υποδοχέων, εξειδικευμένων σωματίων διάσπαρτων στο σώμα, που αντιδρούν σε φυσικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος, εξωτερικού ή εσωτερικού. Η ανακάλυψη τους αποτέλεσε επανάσταση για τις επιστήμες του πόνου. Αρχή της ανατομικής περιγραφής της σωματοαισθητικής οδού ήταν η μικρονευρογραφία, μια τεχνική που εξελίχθηκε στο τμήμα νευροφυσιολογίας του ακαδημαϊκού νοσοκομείου της Uppsala στη Σουηδία, το 1965. Δύο επιστήμονες, ο Karl-Erik Hagbarth και Ake Vallbo κατέγραψαν, μέσω ηλεκτροδίων την ηλεκτρική δραστηριότητα μονήρους νευρικής ίνας, πειραματιζόμενοι

στον εαυτό τους. Ήταν η τεχνική που παρήγαγε νέες γνώσεις για το ιδιοδεκτικό σύστημα, το σύστημα των μηχανοϋποδοχέων του δέρματος, το αλγαισθητικό σύστημα του δέρματος και το συμπαθητικό σύστημα που εξυπηρετεί το δέρμα και τα αιμοφόρα αγγεία των μυών (Vallbo, 2018).

Το σωματοαισθητικό σύστημα αποτελείται από τρεις αισθητικούς νευρώνες, οι οποίοι συνάπτονται μεταξύ τους δημιουργώντας δύο μεγάλες οδούς (δέσμες) της σωματοαισθητικής οδού, τη νωτιαιοθαλαμική οδό (επιπολής αισθητικότητα) και την οδό των οπίσθιων δεσμών (εν τω βάθει αισθητικότητα). Οι δέσμες αυτές είναι σαν δύο μεγάλες λεωφόροι που συλλέγουν τις αισθήσεις από τη περιφέρεια και τις μεταφέρουν στον εγκέφαλο. Μεταφέρουν συνειδητές αισθητικές πληροφορίες.

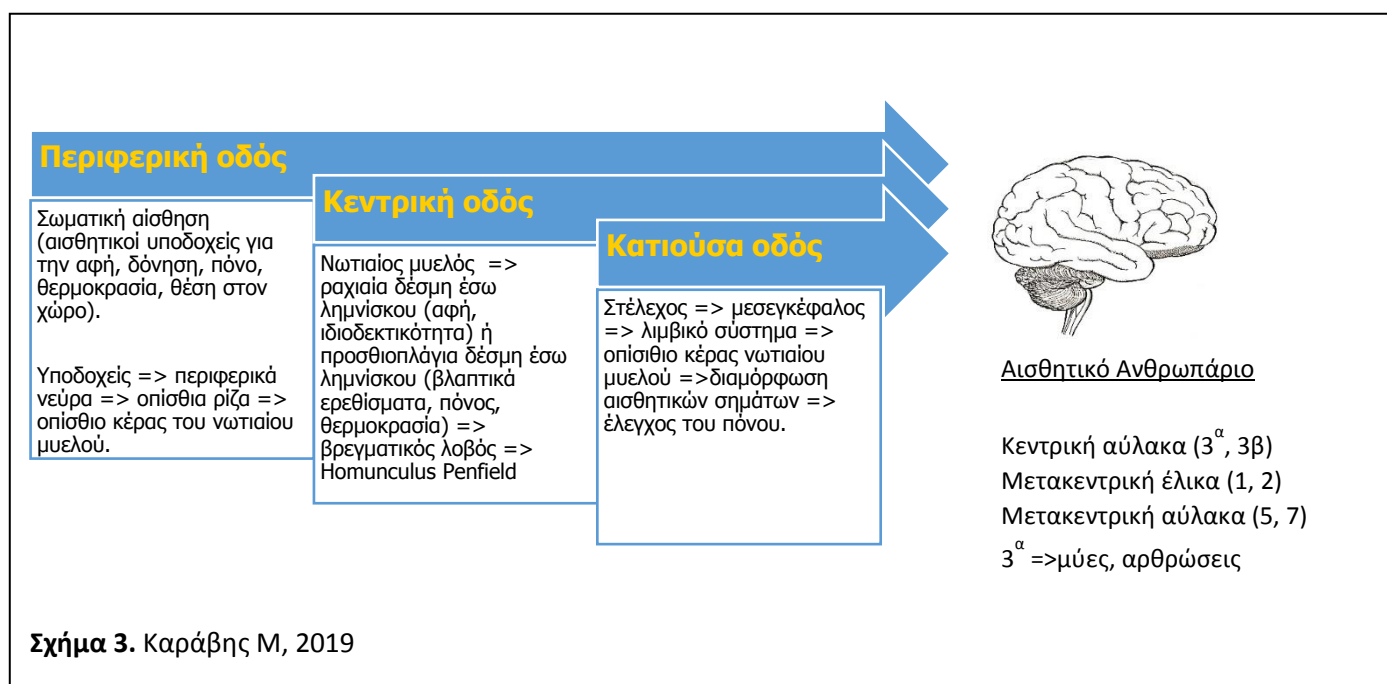


Η οδός ξεκινά, λοιπόν, από τα περιφερικά νεύρα (πρωτογενής νευρώνας). Το σώμα των αισθητικών νευρώνων βρίσκεται στα νωτιαία γάγγλια έχοντας μία αποφυάδα (νευράξονα) που διαιρείται σε δύο κλάδους. Ο ένας οδεύει προς μια αισθητική περιοχή του σώματος (περιφέρεια) και ο άλλος καταλήγει στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού (κεντρικό νευρικό

σύστημα - φαία ουσία) (σχήμα 2). Οι αισθητικοί νευρώνες είναι τα κύτταρα σύνδεσης του περιβάλλοντος κόσμου με τον εγκέφαλο, εφόσον αυτός συνειδητοποιεί το περιβάλλον μέσω αυτών. Εδώ, τα αισθητικά κύτταρα συνάπτονται με διάμεσους νευρώνες, που βρίσκονται στη περιοχή και ακολούθως ή ταυτόχρονα με τον δεύτερο αισθητικό νευρώνα (δευτεροταγής νευρώνας). Ο νευρώνας αυτός μεταφέρει διεγέρσεις σχετικές με το άλγος, την ιδιοδεκτικότητα και τη θερμοκρασία από το αντίθετο ημιμόριο του σώματος. Οι ίνες των κυττάρων του οπίσθιου κέρατος σχηματίζουν το πλάγιο νωτιαιοθαλαμικό δεμάτιο και καταλήγουν στον πρόσθιο έξω κοιλιακό πυρήνα

του θαλάμου. Υπάρχει σωματοτοπογραφική διάταξη των ινών. Από μέσα προς τα έξω, φέρονται ίνες από την αυχενική, θωρακική, οσφυϊκή και ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού αντίστοιχα. Στον μέσο εγκέφαλο οι ίνες από τα κάτω άκρα βρίσκονται ραχιαία (Johnson, 2012). Η τελική πληροφορία μεταφέρεται στον φλοιό όπου καταγράφεται, ερμηνεύεται και αξιολογείται (σχήμα 3).

Η πορεία του αισθητικού σήματος, από την περιφέρεια προς τον εγκεφαλικό φλοιό ακολουθεί πέντε συγκεκριμένα βήματα, με δυνατότητα μεταβολής της

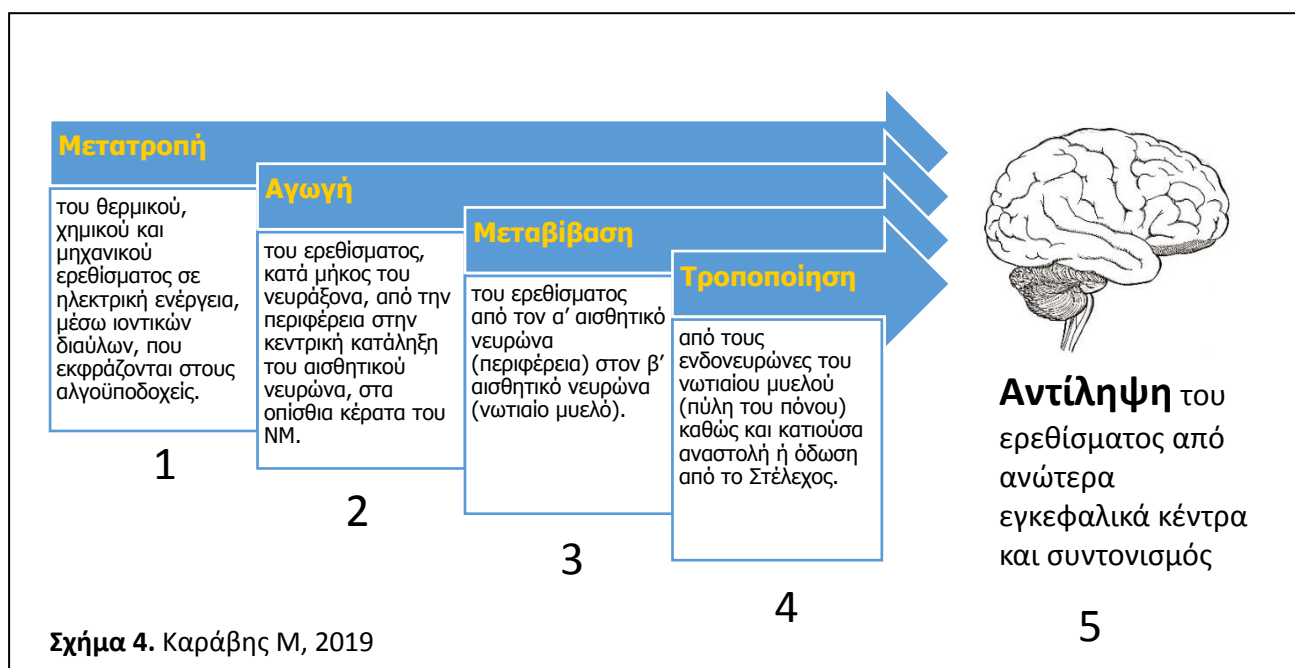


ποσότητας και της ποιότητας του ερεθίσματος σε συγκεκριμένους σταθμούς (συνάψεις):

1.4.1. Την Μετατροπή ή μεταγωγή (Transduction) του αρχικού περιφερικού θερμικού, χημικού ή/και μηχανικού ερεθίσματος σε ηλεκτρικό σήμα (ηλεκτρική δραστηριότητα), μέσω ιοντικών διαύλων, που εκφράζονται στα κύτταρα. Η μετατροπή αυτή είναι η διεργασία μέσω της οποίας ενέργεια ενός τύπου μετατρέπεται σε ενέργεια άλλου τύπου (ηλεκτροχημική μεταβολή). Η αισθητική μεταγωγή είναι η μετατροπή ενός αισθητικού ερεθίσματος (του εξωτερικού ή εσωτερικού περιβάλλοντος) σε νευρωνικό γεγονός, σε σήμα δηλαδή του νευρικού συστήματος και τελικά σε δυναμικό ενέργειας. Συνήθως κατά την αισθητική μεταγωγή η πρόσπτωση της ενέργειας σε έναν υποδοχέα προκαλείται μια σειρά γεγονότων που οδηγούν σε μεταβολή του μεμβρανικού ηλεκτροχημικού δυναμικού στην περιοχή της σύναψης του νευρικού

κυττάρου. Αυτό καλείται δυναμικό υποδοχέα. Συνήθως το δυναμικό του υποδοχέα είναι εκπόλωση (προκαλούμενη από εισερχόμενο ρεύμα σε μορφή ιόντων). Στην περίπτωση του νευρικού κυττάρου, η εκπόλωση ωθεί το μεμβρανικό δυναμικό προς το κατώφλι για την πυροδότηση ενός δυναμικού ενεργείας (**σχήμα 4**).

1.4.2. Την Αγωγή (Conduction) του ερεθίσματος από την περιφέρεια στο κεντρικό νευρικό σύστημα, δηλαδή στην νωτιαία κατάληξη του αισθητικού νευρώνα στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού.



1.4.3. Τη Μεταβίβαση (Transmission) του ερεθίσματος από τον πρώτο αισθητικό νευρώνα στον δεύτερο αισθητικό νευρώνα, και διαμέσου του νωτιαίου μυελού και του θαλάμου, στις σωματ αισθητικές περιοχές του εγκεφάλου.

1.4.4. Την Τροποποίηση (Modulation) των ερεθισμάτων, κυρίως α) νωτιαίο μυελό (πύλες του πόνου), β) στους ενδονευρώνες (νωτιαία πέταλα) και γ) στην κατιούσα οδό από το στέλεχος του εγκεφάλου και τους περιϋδραγωγίους πυρήνες οδού αναλγησίας.

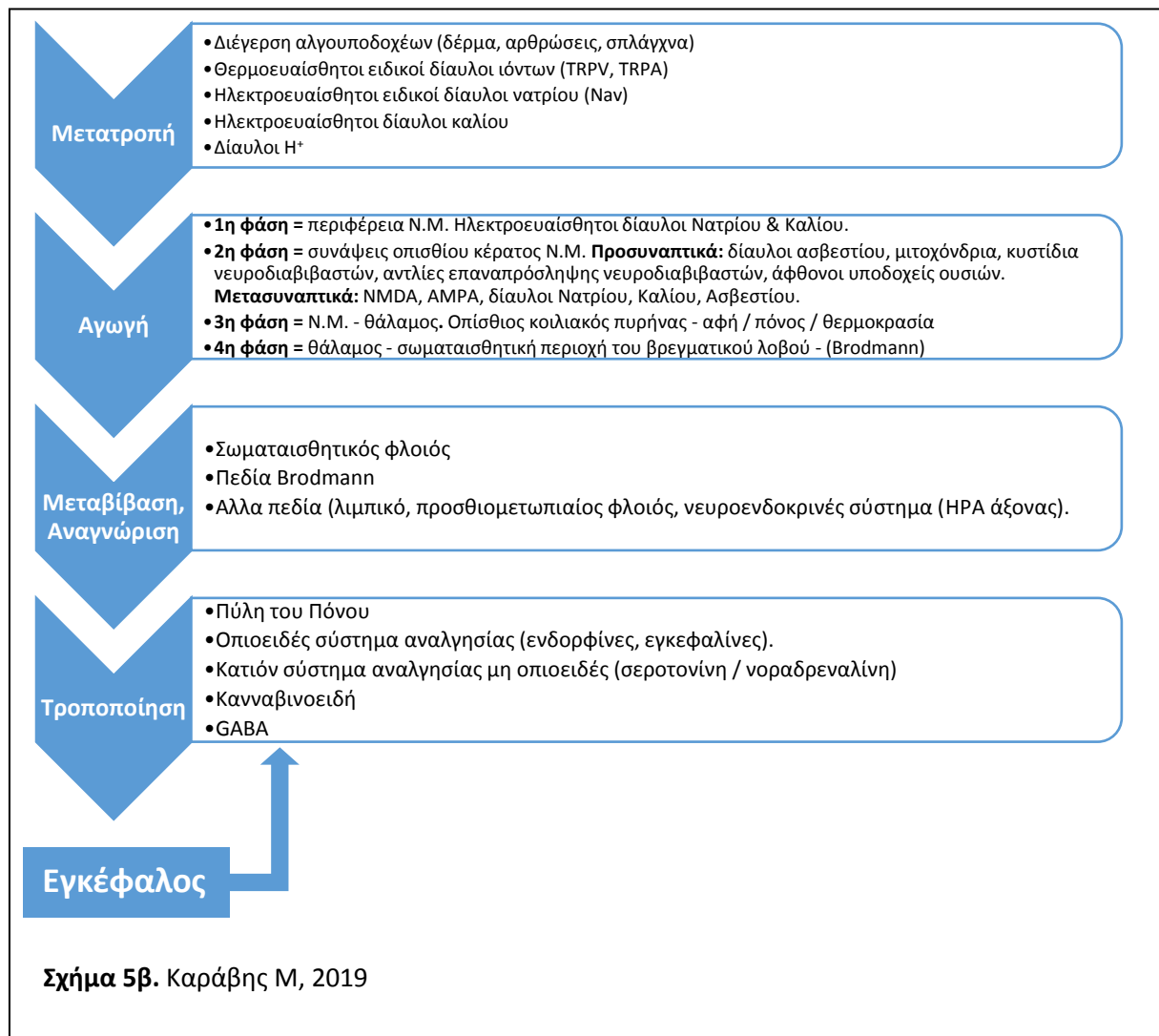
1.4.5. Την Αντίληψη (Perception) του ερεθίσματος από ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου και η αναγνώριση της ποιότητας του ερεθίσματος, του είδους του ερεθίσματος, της έντασης, της διάρκειας, της χροιάς και φυσικά της επένδυσης του με συναισθήματα (θυμός, φόβος, απόσυρση, οργή, θλίψη). Θα ακολουθήσει η απαντητική αντίδραση (αποφυγή, freezing κλπ.) σε πολλά επίπεδα, κυρίως στην κινητοποίηση του ερειστικού συστήματος (μυϊκού), που διαδραματίζει

Α) Πορεία σήματος



Σχήμα 5α. Καράβης Μ, 2019

καθοριστικό ρόλο στην αποφυγή, διαμόρφωση και ίσως σωματοποίηση του πόνου (σχήματα 5^α & 5^β). Η φράση «pain is in the brain» δείχνει τη σημασία που δίνεται στην κεντρική συνιστώσα του πόνου (τροποποίηση/αντίληψη/απάντηση) σε σχέση με την περιφερική.



Σχήμα 5β. Καράβης Μ, 2019

Η αντίληψη του πόνου απορρέει από τη σχέση μεταξύ του συγκεκριμένου (βλαπτικού) ερεθίσματος με την τρέχουσα κατάσταση του οργανισμού. Ως εκ τούτου συνιστά παράγοντα διαμόρφωσης της συγκινησιακής κατάστασης. Η σχέση μεταξύ τύπου ή έντασης ερεθίσματος και βαθμού του αντιλαμβανόμενου πόνου ποικίλει πάρα πολύ και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την συγκινησιακή κατάσταση και από τις συνέπειες ή το νόημα του πόνου.

Υπάρχουν, όμως, στοιχεία ή καταστάσεις που προβληματίζουν και καταστρατηγούν τους νευροφυσιολογικούς βιολογικούς μηχανισμούς που αναφέραμε. Τι μπορεί να πάει στραβά: Να πονάμε απουσία οποιουδήποτε ερεθίσματος (**αυτόματος πόνος**). Να πονάμε από μη αλγινά ερεθίσματα (αλλοδυνία). Να πονάμε περισσότερο από ότι θα «έπρεπε» (υπεραλγησία). Να πονάμε σε περιοχές που δεν υπέστησαν βλάβη (διάχυση του πόνου, αύξηση υποδεκτικών πεδίων, αναδιοργάνωση περιοχής φλοιϊκής αντιπροσώπευσης κ.λπ.). Να παραμείνει ο πόνος μετά την επούλωση της βλάβης ή της κάκωσης, μετά δηλαδή την επούλωση του τραύματος (χρόνιος παθολογικός πόνος).

Ο εγκέφαλος, και ίσως αρκετές ακόμη περιοχές του νευρικού συστήματος, μπορεί να συμπεριφερθεί σαν ένας παραμορφωτικός καθρέπτης, αλλοιώνοντας την εικόνα, τόσο του ερεθίσματος, όσο και της απάντησης που θα άρμοζε σε αυτό. Ίσως, το φαινόμενο αυτό να το ονομάζαμε «απώλεια της αναλογικότητας», εκ μέρους του. Κάτι τέτοιο συμβαίνει στον νεροπαθητικό πόνο. Άλλο περιμένουμε και άλλο συμβαίνει. Είναι γνωστά τα παραδείγματα στρατιωτών, που συνεχίζουν να πολεμούν σκληρά και χωρίς παυσίπονα, παρά τα σοβαρά τραύματα που έχουν υποστεί. Είναι επίσης γνωστή η διαφορά του βιώματος (συμπεριφοράς) του πόνου τοκετού, σε γυναίκα που θέλει ή δεν θέλει το παιδί. Επομένως, ο πόνος, υπάρχει, εξελίσσεται και υποχωρεί «εν σχέσει» με το γενικό πλαίσιο αναφοράς (συνυφαινόμενο), όσο κι αν αυτό ενοχλεί κλινικούς ιατρούς και ερευνητές.

1.5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΝΟΥ

Για να κατανοήσουμε τα μοναδικά χαρακτηριστικά του νευροπαθητικού πόνου, πρέπει να τον συγκρίνουμε με άλλα είδη ή σύνδρομα πόνου, όπως τον αλγαισθητικό, τον φλεγμονώδη ή τον ιδιοπαθή (δυσλειτουργικό) πόνο (Costigan, et al., 2009). Αρχικά, η ταξινόμηση των συνδρόμων του Χρόνιου Πόνου προτάθηκε από τον J. Bonica και έγινε πράξη το 1986, από επιτροπή εμπειρογνομόνων της Διεθνούς Οργάνωσης για την Μελέτη του Πόνου (IASP, International Association for the Study

of Pain). Εκδόθηκε τόμος με την ταξινόμηση αυτή και ακολούθησε δεύτερη έκδοση το 1994. Έκτοτε αναθεωρήθηκαν επιλεκτικά τμήματα της ταξινόμησης το 2011, 2012 με τελευταία τον Αύγουστο του 2014. Η ταξινόμηση έγινε με διάφορα κριτήρια έντασης, χρονικής διάρκειας, παθοφυσιολογίας, εντόπισης, κλινικής εικόνας κ.α. (Γεωργιάδης, 2016). Υπάρχει όμως, ακόμη και σήμερα, διάσταση απόψεων μεταξύ ερευνητών, ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων και μελετητών του πόνου, σχετικά με την ορολογία των συνδρόμων πόνου (Βαδαλούκα, 2016).

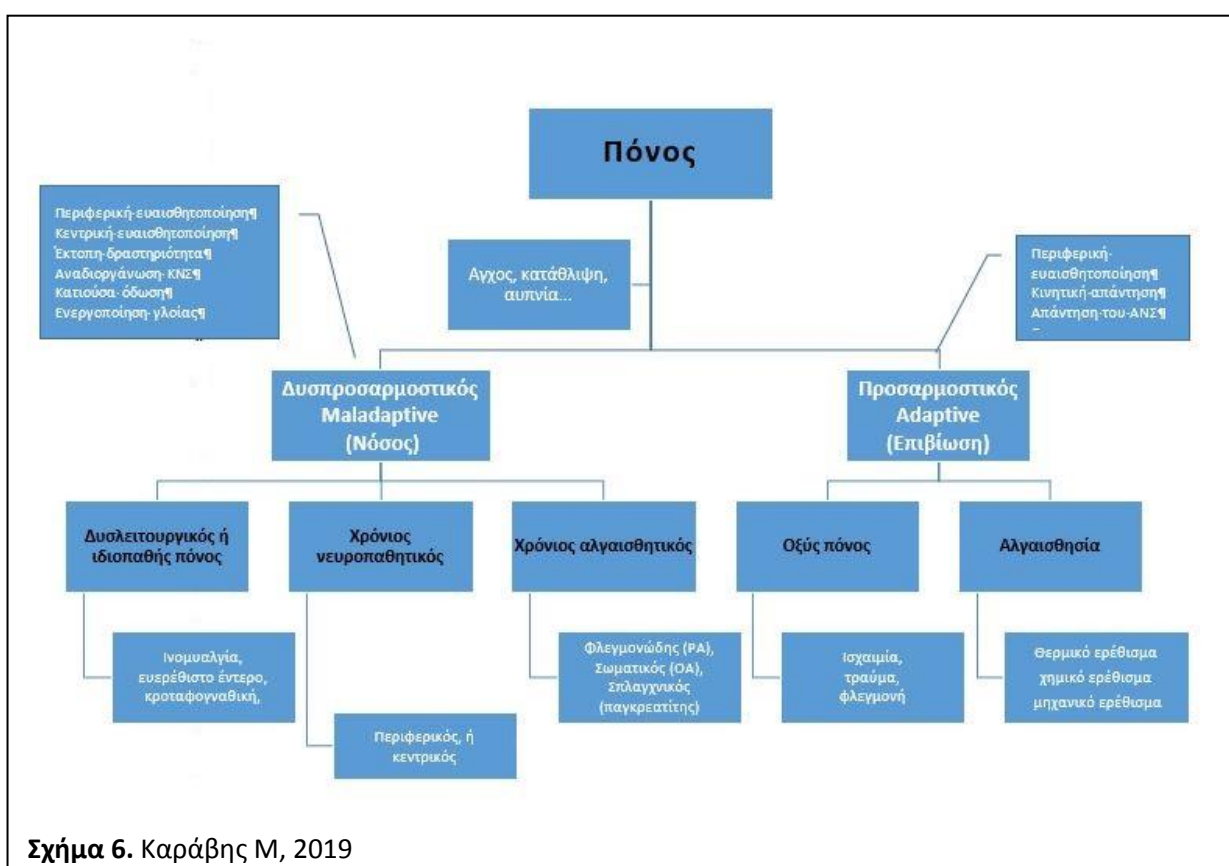
Πρόσφατα (2012), οι ειδικοί που συντάσσουν το εγχειρίδιο της Διεθνούς Ταξινόμησης των Νόσων (ICD, International Classification of Diseases), του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), σε συνεργασία με την IASP, συνέστησαν μια κοινή, παγκόσμια ομάδα εργασίας (Task Force for the Classification of Chronic Pain). Κωδικοποίησαν τα σύνδρομα Χρόνιου πόνου σε επτά κατηγορίες, που προτείνεται να χρησιμοποιηθούν από κλινικούς ιατρούς στη πρωτοβάθμια φροντίδα αλλά και από ειδικούς στη διαχείριση του πόνου. Στην τελευταία αναφορά (2017), ο χρόνιος πόνος χωρίστηκε σε επτά υποομάδες:

- 1) χρόνιος πρωτοπαθής πόνος,
- 2) χρόνιος καρκινικός πόνος,
- 3) χρόνιος μετατραυματικός και μετεγχειρητικός πόνος,
- 4) χρόνιος νευροπαθητικός πόνος,
- 5) χρόνιες κεφαλαλγίες και στοματο-προσωπικός πόνος,
- 6) χρόνιος σπλαγχνικός πόνος και
- 7) χρόνιος μυοσκελετικός πόνος, (Treede RD et al, 2015).

Τα είδη πόνου μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με:

- **Τη φυσιολογία:** Αλγαισθητικός, νευροπαθητικός, ιδιοπαθής, φλεγμονώδης κλπ.
- **Τη χρονική διάρκεια:** Οξύς, υποξύς, χρόνιος.
- **Την ένταση:** Ήπιος, μέτριος, έντονος, διαξιφιστικός, ανυπόφορος κλπ.
- **Την εντόπιση:** Μυϊκός, σπλαγχνικός, επιπολής δερματικός κλπ.
- **Την υποκείμενη παθολογία:** Καρκινικός, ινομυαλγικός, ημικρανικός κλπ.

Στη παρούσα εργασία τα σύνδρομα πόνου θα ταξινομηθούν με βάση τη παθοφυσιολογία και τους μηχανισμούς παραγωγής του, σε πέντε είδη πόνου και συγκεκριμένα τους: αλγαισθητικό, νευροπαθητικό, μικτό, ιδιοπαθή (ή δυσλειτουργικό) και ψυχογενή πόνο (Βραχνού, 2017). Η ταξινόμηση αυτή διαφέρει αρκετά από αυτή των Loesser JD & Treede RD, (Treede 2008), που υποστηρίζουν την ύπαρξη τριών συνδρόμων πόνου με βάση τον νευροφυσιολογικό μηχανισμό, τον αλγαισθητικό, τον νευροπαθητικό και τον μικτό, και από αυτή των Griffin & Woolf (Griffin & Woolf, 2001), που υποστηρίζουν την ύπαρξη τεσσάρων συνδρόμων πόνου τον αλγαισθητικό, τον νευροπαθητικό, τον φλεγμονώδη και τον δυσλειτουργικό (σχήμα 6).



Τα είδη πόνου που αναφέραμε, αν και διαφέρουν ως προς την αιτιολογία και την κλινική εικόνα, μοιράζονται κάποιους κοινούς μηχανισμούς (και ίσως από εκεί προκύπτει ένα μέρος της διαφορετικής ορολογίας μεταξύ των επιστημόνων). Τρία είναι τα κοινά στοιχεία που, σε άλλοτε άλλον βαθμό, είναι παρόντα σε όλες τις καταστάσεις χρόνιου πόνου: 1) η παρουσία κυττάρων και χημικών ουσιών, μεσολαβητών της φλεγμονής, προερχόμενα από τους περιφερικούς ιστούς και από το ανοσιακό σύστημα, 2) η περιφερική ευαισθητοποίηση των αλγοϋποδοχέων και 3) η ευαισθητοποίηση των συνάψεων των αισθητικών νευρώνων στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού και εγκεφάλου.

Επίσης, η κεντρική ευαισθητοποίηση, μια μορφή νευροπλαστικότητας εξαρτώμενης από τη συναπτική δραστηριότητα, είναι κοινός μηχανισμός στον φλεγμονώδη, νευροπαθητικό και ιδιοπαθή πόνο. Οι συνεχείς εκφορτίσεις των περιφερικών νευρικών ινών παράγουν ταχεία εμφάνιση ομοσυναπτικής και ετεροσυναπτικής διέγερσης, που διευκολύνει την αγωγή ερεθισμάτων, τη διεγερσιμότητα της μετασυναπτικής μεμβράνης σε μερικά λεπτά ή ώρες, με αποτέλεσμα μακράς διάρκειας και εντυπωσιακά ενισχυμένη δραστηριότητα σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Στον φλεγμονώδη και στον νευροπαθητικό πόνο, οι νευρωνικές εκφορτίσεις προέρχονται από την περιφερική σωματική περιοχή της δυσλειτουργίας (φλεγμονή ή έκτοπη νευρωνική δραστηριότητα), ενώ στον ιδιοπαθή πόνο, η πηγή (η γεννήτρια) πυροδότησης είναι άγνωστη (Βραχνού, 2017).

Η σύγχυση που μπορεί να προκληθεί είναι εμφανής, αφού, ο κάθε ερευνητής, ανάλογα με την ειδικότητα του, ταξινομεί τα σύνδρομα πόνου με διαφορετικό τρόπο. Η αλληλοεπικάλυψη και οι παρερμηνείες είναι αναπόφευκτες, και αυτό καθιστά σχεδόν υποχρεωτικό να υποστηρίξουμε, με ειδική αναφορά σε ξεχωριστό κεφάλαιο, την παρούσα ταξινόμηση.

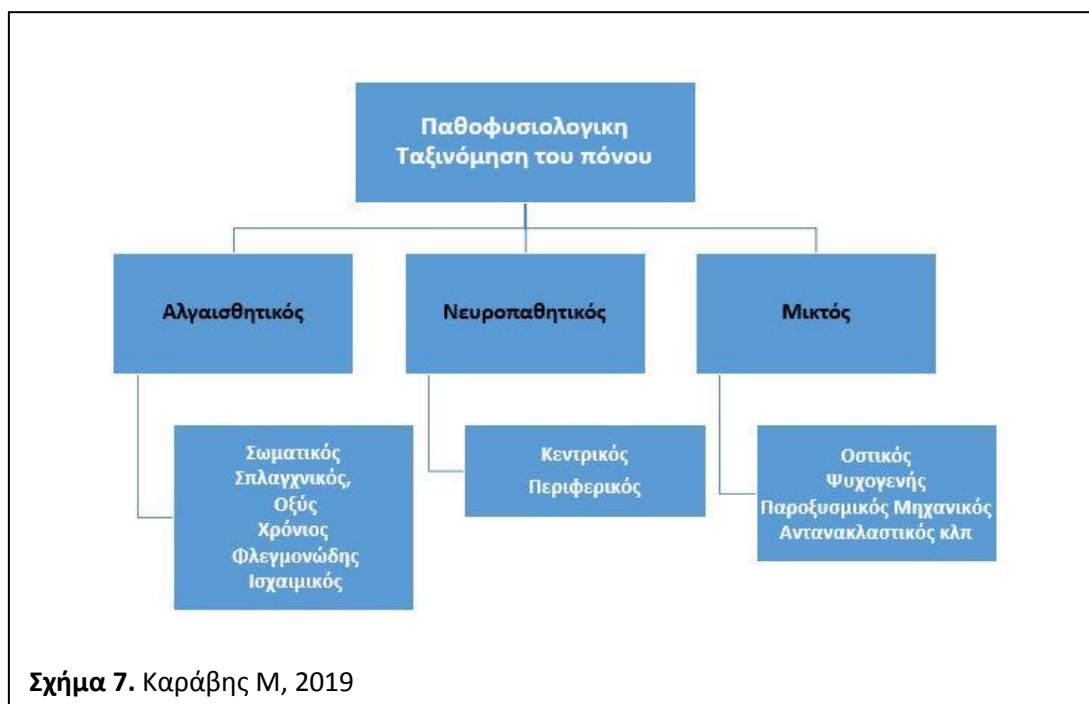
1.6. ΕΙΔΗ ΠΟΝΟΥ

1.6.1. Αλγαισθητικός πόνος (σχήμα 7)

Για να προφυλάξει το σώμα την ακεραιότητα του και να παραμείνει λειτουργικό, κατά την εξέλιξη αναπτύχθηκαν συστήματα που το προειδοποιούν για ιστικές βλάβες (σωματαιοσθησία). Η γνώση της απειλής επιτυγχάνεται μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος ανίχνευσης αισθητικών ερεθισμάτων, που αποτελείται από εξειδικευμένους αισθητήρες στην περιφέρεια (αισθητικοί υποδοχείς, αμύελες και εμμύελες νευρικές ίνες) και οδούς σύνδεσης των αισθητήρων αυτών με δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Υπάρχουν, για τον σκοπό αυτό, ειδικά κύτταρα - υποδοχείς με εξειδικευμένη ευαισθησία σε διάφορες μορφές ενέργειας του περιβάλλοντος. Οι μορφές αυτές ενέργειας λειτουργούν ως ερεθίσματα για τα κύτταρα - υποδοχείς. Το αισθητικό σύστημα λειτουργεί έξυπνα και οργανωμένα. Τα γεγονότα του περιβάλλοντος εκφράζονται με μεταβολές διαφόρων τύπων ενέργειας, όπως μηχανική, ηλεκτρομαγνητική, θερμική, χημική. Η πληροφορία, που εμπεριέχεται σε αυτά τα φυσικά ερεθίσματα, ερεθίζει τους υποδοχείς και έτσι γίνεται αντιληπτή από το νευρικό σύστημα. Γι' αυτό, κάθε ενέργεια μετατρέπεται από τον οργανισμό σε

ηλεκτρικά σήματα. Το νευρικό σύστημα χρησιμοποιεί περιορισμένο αριθμό διαφορετικών σημάτων. Τελικά, όλες οι πληροφορίες του περιβάλλοντος μετατρέπονται σε δυναμικά ενεργείας, που ταξιδεύουν σε ανώτερα κέντρα ανάλυσης της περιφερικής πληροφορίας. Το νευρικό σύστημα αναλαμβάνει να διευθετήσει την εντόπιση, ανίχνευση και αναγνώριση ενός ερεθίσματος (αίσθηση) και ταυτόχρονα να ερμηνεύσει, να επεξεργαστεί και να εκτιμήσει το ερέθισμα (αντίληψη).

Ο αλγαισθητικός πόνος εξετάζεται ξεχωριστά, στα πλαίσια της αισθητικότητας.



Ο πόνος αυτός είναι ένας συναγερμός, που γίνεται αντιληπτός μέσω υψηλής ουδού, αμύελων C και ελαφρώς εμμύελων Αδ πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων, που συγκλίνουν σε εξειδικευμένα δεμάτια αγωγής και επεξεργασίας του πόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Woof, 2007). Αυτοί οι αλγαισθητικοί νευρώνες εκφράζουν στη περιφέρεια τους εξειδικευμένες πρωτεΐνες μορφοτροπείς (transducers) μεμβρανικών υποδοχέων συνδεδεμένων με ιοντικούς διαύλους (TRP), που είναι ικανοί να απαντούν σε έντονα θερμικά ή μηχανικά ερεθίσματα, όπως στη διαβαθμισμένη πίεση και σε πλήθος χημικών, ενδογενών ή εξωγενών χημικών ερεθισμάτων (Dhaka, et al., 2006). Ο αλγαισθητικός πόνος, για να είναι χρήσιμος και να λειτουργήσει σαν ένα καμπανάκι συναγερμού, πρέπει να είναι αρκετά δυσάρεστος, ώστε να μην είναι εύκολο να αγνοηθεί. Έχει μια πρωτόγονη, επείγουσα υφή, που διαμορφώνει τη συναισθηματική, συγκινησιακή πτυχή της αντίληψης του πόνου. Παράγεται λοιπόν, σχεδόν αποκλειστικά ως απάντηση σε βλαπτικά ερεθίσματα και συνεχίζει, όσο η

απειλή είναι παρούσα και το ερέθισμα συνεχίζει να δρα. Έχει δύο βασικούς στόχους: την επούλωση και την εκπαίδευση (προστασία / αποφυγή νέας βλάβης). Μας προειδοποιεί για εξωτερικές απειλές, ένα βλαπτικό θερμό ερέθισμα για παράδειγμα, ή για εσωτερικές απειλές, όπως ένα έμφραγμα μυοκαρδίου σε ασθενή με στεφανιαία νόσο. Μερικές ασθένειες, όπως η οστεοαρθρίτιδα, παράγουν συνεχόμενα ή υποτροπιάζοντα βλαπτικά ερεθίσματα, γεγονός που προκαλεί χρόνιο βλαπταισθητικό πόνο. Η συχνά παρατηρούμενη «κινησιοφοβία» σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, έχει προστατευτικό και επουλωτικό ρόλο ταυτόχρονα.

Οξύς ή χρόνιος, σπλαγχνικός ή σωματικός, φλεγμονώδης ή μη-φλεγμονώδης, ο αλγαισθητικός πόνος σχετίζεται με ιστική μηχανική βλάβη ή φλεγμονή. Όταν εκδηλώνεται, αναμένουμε να εντοπίσουμε ένα σαφές ερέθισμα στη περιφέρεια. Στην περιοχή της βλάβης αναπτύσσονται μηχανισμοί φυσιολογικής νευροπλαστικότητας. Ανάλογα με τη χρονική διάρκεια του ερεθίσματος, πολύπλοκα φαινόμενα εξελίσσονται σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, όπως, για παράδειγμα, προσαρμογή των υποδοχέων και κυτταρική τροποποίηση των μηχανισμών μετατροπής της αίσθησης. Η απώλεια της αλγαισθησίας, ως διαταραχή γενετικής αναισθησίας στον πόνο (congenital insensitivity to pain), είναι μια διδακτική για εμάς, απειλητική, όμως για την ζωή κατάσταση, η ύπαρξη της οποίας επιβεβαιώνει τον προστατευτικό χαρακτήρα του πόνου, αφού τα άτομα με αυτή τη νόσο σπάνια επιβιώνουν (Cox, 2006) (Indo, 2001).

Ένα είδος αλγαισθητικού πόνου είναι ο φλεγμονώδης πόνος, ο οποίος από αρκετούς ερευνητές εξετάζεται ως διακριτή οντότητα (Γεωργιάδης, 2016). Ο πόνος αυτός προκαλείται ως απάντηση των ιστών σε ένα βλαπτικό ερέθισμα (εξωγενές ή ενδογενές) και την φλεγμονώδη αντίδραση που έπεται κάθε ιστικής βλάβης. Κλασικά εξωγενή ερεθίσματα που παράγουν φλεγμονώδη πόνο είναι μικρόβια, ιοί, κάκωση ιστών (τραυματική ή χειρουργική), ακτινοβολία, το βλαπτικό θερμό ή ψυχρό ερέθισμα κ.ά. Τα ενδογενή βλαπτικά ερεθίσματα που ευθύνονται για φλεγμονώδη πόνο έχουν πιο σύνθετη φύση, εμπλέκουν και ανοσολογικούς μηχανισμούς (ανοσοσφαιρίνες, ανοσοσυμπλέγματα κ.ά.) και προκαλούν συστηματικές ασθένειες όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, μικροκρυσταλλικές αρθρίτιδες, ανοσοαντιδράσεις γύρω από καρκινικά κύτταρα και όγκους κλπ.

Ο φλεγμονώδης πόνος είναι επίσης προστατευτικός και χρήσιμος. Σκοπός του οργανισμού είναι η αποκατάσταση της βλάβης και η φλεγμονή αποτελεί τον τρόπο που ο οργανισμός επιλέγει για να δραστηριοποιηθεί προς την κατεύθυνση της επούλωσης ή της ίασης. Διάφορες ουσίες και κύτταρα ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της

φλεγμονής, κυρίως τοπικά, ώστε να εξουδετερώσουν την εξωτερική απειλή ή να αποκαταστήσουν την ιστική βλάβη. Τόσο οι ουσίες (ισταμίνη, σεροτονίνη, παράγοντες του συμπληρώματος, προσταγλανδίνες, κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες), όσο και τα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία (λευκά αιμοσφαίρια, μαστοκύτταρα, αιμοπετάλια, τοπικά κύτταρα ανάλογα με το είδος του ιστού) ονομάζονται μεσολαβητές της φλεγμονής. Όσο αυτοί οι παράγοντες παραμένουν τοπικά, η φλεγμονώδης αντίδραση είναι περιορισμένη και η αποκατάσταση της βλάβης επέρχεται γρήγορα. Επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή και χρόνιο φλεγμονώδη πόνο.

Το αισθητικό νευρικό σύστημα δοκιμάζεται στον φλεγμονώδη πόνο και υπόκειται σε βαθιές αλλαγές, που αφορούν τον τρόπο που απαντά στα εξωγενή ερεθίσματα. Ήπια (ανώδυνα) ερεθίσματα παράγουν πόνο και η απάντηση σε αυτά τα σήματα είναι ενισχυμένη και υπερβολική (Juhl GI, 2008). Η αυξημένη ευαισθησία αφορά τόσο την περιοχή της φλεγμονής όσο και τους γύρω, υγιείς ιστούς, και είναι το αποτέλεσμα των πλαστικών αλλαγών στο επίπεδο του 1^{ου} αισθητικού νευρώνα και του συνόλου της αισθητικής οδού (Huang, et al., 2006) (Hucho & Levine, 2007) (Woolf & Salter, 2000). Επειδή το σύστημα αγωγής των ερεθισμάτων ευαισθητοποιείται, δεν λειτουργεί ως ανιχνευτής των βλαπτικών σημάτων της περιφέρειας, ως όφειλε, αλλά αυτονομείται και ενισχύει αβλαβή σήματα, που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν παράγουν πόνο (διέγερση Αβ ινών).

1.6.2. Νευροπαθητικός πόνος

Οξύς ή χρόνιος, περιφερικός ή κεντρικός, ορίζεται ως ο πόνος που προέρχεται από βλάβη ή νόσο της σωματοαισθητικής οδού. Δεν υπάρχει εμφανής ιστική βλάβη ή κάκωση στη περιφέρεια, η ιστική βλάβη, αν ποτέ υπήρξε, έχει επουλωθεί και ο πόνος συντηρείται και παραμένει λόγω ανάπτυξης δυσπροσαρμοστικών μηχανισμών, πέραν της φυσιολογικής νευροπλαστικότητας. Για αρκετούς ερευνητές, ο νευροπαθητικός πόνος αποτελεί μια ενιαία και αυτόνομη νοσολογική οντότητα. Για άλλους, είναι ένα σύνολο συμπτωμάτων ή σύνολο παθολογικών μηχανισμών με συγκεκριμένο φαινότυπο, όπου κύριο σύμπτωμα είναι ο πόνος, ενώ μπορεί να είναι απλά σύμπτωμα συγκεκριμένης νόσου (διαβήτη, πολλαπλή σκλήρυνση, έρπης ζωστήρ κλπ.). Για τους πιο πάνω λόγους δεν είναι γνωστή ή ακριβής η συχνότητα του (Βραχνού, 2017), αναφέρεται όμως ότι το νευροπαθητικό στοιχείο του πόνου είναι το πιο δύσκολα αντιμετωπίσιμο στοιχείο του πόνου των καρκινοπαθών. Το θέμα αυτό θα αναλυθεί σε ειδικό κεφάλαιο.

1.6.3. Μικτός πόνος

Είναι ο πόνος που μοιράζεται ταυτόχρονα αλγαισθητικά και νευροπαθητικά στοιχεία. Μικτός μπορεί να είναι ο πόνος σε μια οξεία οσφυο-ισχιαλγία, σε οξύ αυχενο-βραχιόνιο σύνδρομο, σε παγιδευτικά σύνδρομα ή μια περιφερική νευροπάθεια (φλεγμονώδη και νευροπαθητικά στοιχεία ταυτόχρονα). Ο πόνος του καρκινοπαθούς, ιδιαίτερα όταν ο όγκος έχει διηθήσει νεύρα ή δομές με πλούσια αισθητική νεύρωση (οστικές μεταστάσεις). Τότε ονομάζεται ολικός πόνος, διότι εξ ορισμού στην παθοφυσιολογία του εμπερικλείει σχεδόν όλους τους γνωστούς μηχανισμούς παραγωγής πόνου.

1.6.4. Ιδιοπαθής (δυσλειτουργικός) πόνος

Αναφέρεται σε σύνδρομα πόνου, που ονομάζονται ιδιοπαθή, κυρίως γιατί δεν υπάρχει ένα σωματικό αίτιο ή νόσημα στην περιφέρεια που να δικαιολογεί τον πόνο που αναφέρει ο ασθενής (ο οποίος, βεβαίως, υποφέρει). Σύμφωνα με τον Woolf (2009), ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει τα σύνδρομα χρόνιου πόνου στα οποία δεν υπάρχει μια ανιχνεύσιμη αιτία παραγωγής πόνου (ιστική βλάβη) ή ανιχνεύσιμη φλεγμονή ή βλάβη του νευρικού συστήματος κατά μήκος της αισθητικής οδού. Είναι άγνωστο το αίτιο που παράγει και διατηρεί τον ιδιοπαθή πόνο.

Κλινικά, ιδιοπαθή σύνδρομα πόνου είναι η ινομυαλγία και το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, το σύνδρομο κροταφο-προσωπικής διάρθρωσης, η διάμεση κυστίτιδα, ο χρόνιος πυελικός πόνος σε άνδρες και γυναίκες, η χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία, το ευερέθιστο έντερο και η βουλβοδυνία. Περιγράφονται, επίσης, ως ιδιοπαθή διάφορα άτυπα άλγη της κοιλιακής χώρας, κυρίως σε απιδιά και εφήβους (εδώ η διαφοροδιάγνωση θέλει προσοχή). Στα σύνδρομα αυτά, το κεντρικό νευρικό σύστημα συμπεριφέρεται ως ένας μεγεθυντικός φακός, ενδυναμώνοντας αναίτια τα αισθητικά σήματα (υπό μορφή νευρικών εκφορτίσεων), που λαμβάνει από την περιφέρεια. Υπάρχει εμφανής ανισορροπία μεταξύ όδωσης και αναστολής σε κυκλώματα του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου, που είναι σημαντικά για τη επεξεργασία των περιφερικών ερεθισμάτων (Nielsen, et al., 2008), (Staud, et al., 2008). Ταυτόχρονα υπάρχει ατελής επεξεργασία των αισθητικών ερεθισμάτων, η οποία είναι εμφανής σε μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου.

Πολλές είναι οι ερμηνείες και οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την διευκρίνιση της φύσης των συνδρόμων αυτών. Ένας κοινός μηχανισμός αφορά τη δυσλειτουργία της σωματ αισθητικής οδού, η οποία εκφράζεται με την απουσία του κατιόντος μηχανισμού αναστολής του πόνου (DNIC, Diffuse Noxious Inhibitory

Controls) σε συνδυασμό με γονιδιακούς, περιβαλλοντικούς ή άλλους παράγοντες. Τα ιδιοπαθή σύνδρομα πόνου μοιράζονται αρκετά κοινά στοιχεία με αυτά του νευροπαθητικού πόνου όπως είναι η χρονική άθροιση, το φαινόμενο windup (δηλαδή προοδευτική ενίσχυση του πόνου σε επαναλαμβανόμενα υψηλής συχνότητας ερεθίσματα), χωρική επέκταση της ευαισθησίας και μειωμένη αντοχή στον πόνο.

Ο όρος χρησιμοποιείται πολύ συχνά για να χαρακτηρίσει τα άτυπα κοιλιακά άλγη ή τις συχνές κεφαλαλγίες τάσης ενός παιδιού ή ενός εφήβου, όπως σύνδρομο γενικευμένου ιδιοπαθούς μυοσκελετικού πόνου, αλλά και να περιγράψει ρευματικά νοσήματα άγνωστης αιτιολογίας, όπως η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (NIA) σε παιδιά και η νεανική ινομυαλγία. Θα προσθέσουμε εδώ και τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, αλλά και τον ιδιοπαθή πόνο των όρχεων (ορχεοδυνία) σε παιδιά.

1.6.5. Ψυχογενής πόνος (psychalgia)

Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται συχνά, για να περιγράψει ακριβώς τον πόνο που μπορεί να αποδοθεί σε ψυχολογικούς παράγοντες, όπως παρατεταμένο στρες, κατάθλιψη, φοβίες, αναμνήσεις ή συναισθήματα, διαπληκτισμοί μεταξύ των μελών μιας οικογένειας ή μιας μαθητικής ή εργασιακής ομάδας, ψυχολογικά προβλήματα ή ψυχικά νοσήματα. Είναι, λοιπόν, μια διαταραχή χρόνιου και συχνά υποτροπιάζοντα πόνου, που σχετίζεται με ψυχολογικούς παράγοντες. Προσβάλλει δύο φορές συχνότερα τις γυναίκες από ό,τι τους άνδρες. Για πολλούς ερευνητές ο «ψυχογενής πόνος» δεν είναι επίσημος διαγνωστικός όρος. Η κλινική εξέταση σπάνια δείχνει σωματικά σημεία, που να τον δικαιολογούν. Οι συχνότεροι τύποι ψυχογενούς πόνου είναι κάποιες μορφές κεφαλαλγίας, άτυπα και χρόνια μυϊκά άλγη, χρόνιος οσφυϊκός πόνος και άτυπος κοιλιακός πόνος στα παιδιά ή επίμονος στομαχικός πόνος σε εφήβους και ενήλικες.

Η διάγνωση τίθεται όταν οποιαδήποτε άλλη αιτία παρεμφερούς πόνου αποκλειστεί. Αυτοί που υποφέρουν από αυτή τη μορφή πόνου νοιώθουν στιγματισμένοι, αφού τόσο το ιατρικό προσωπικό, όσο και το στενό τους περιβάλλον θεωρούν ότι ο πόνος που εκφράζουν δεν είναι «πραγματικός» ή «αληθής», αλλά υπερβολικός, προσποιητός και παραπλανητικός. Βιώνουν συχνά την αγωνία και τη θλίψη ότι οι δικό τους άνθρωποι, αλλά και οι ειδικοί στους οποίους απευθύνονται για θεραπεία, δεν τους πιστεύουν.

Ο ορισμός του πόνου της IASP, συμπεριλαμβάνει τον ψυχογενή πόνο ως αιτία πραγματικού πόνου. Πολλοί ειδικοί πιστεύουν ότι ο χρόνιος ψυχογενής πόνος αποτελεί

έναν προστατευτικό μηχανισμό που αποσπά την προσοχή του πάσχοντα από ένα βαρύ ψυχικό φορτίο και αποτρέπει την εκδήλωση και εξωτερίκευση βλαπτικών συμπεριφορών όπως η οργή και η επιθετικότητα (Sarno & et al, 2006) (Tyter, 2006).

Οι ψυχίατροι, ονομάζουν τη συγκεκριμένη διαταραχή, σωματόμορφη. Στη σωματόμορφη διαταραχή πόνου, η προεξάρχουσα κατάσταση είναι ο έντονος και παρατεταμένος πόνος, για τον οποίο δεν υπάρχει οργανική βλάβη. Το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ταξινόμησης Νοσημάτων (DSM-III-R, Diagnostic and Statistical Manual) απαιτεί την ύπαρξη 6 μηνών ενασχόλησης με τον πόνο, χωρίς να υπάρχει οργανική διαταραχή που να σχετίζεται με τον πόνο και ο πόνος υπερβαίνει εμφανώς την οποιαδήποτε αποδείξιμη παθολογία.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΩΜΑΤΟΜΟΡΦΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΠΟΝΟΥ (DSM-III-R).

A. Ενασχόληση με τον πόνο για τουλάχιστον έξι μήνες.

B. Ένα από τα δύο πιο κάτω κριτήρια:

1. Κατάλληλη έρευνα δεν αποκαλύπτει οργανική παθολογία ή παραφυσιολογικό μηχανισμό (π.χ. μία σωματική διαταραχή ή τα αποτελέσματα τραυματισμού) που να δικαιολογεί τον πόνο.
2. Όταν υπάρχει σχετιζόμενη οργανική παθολογία, το ενόχλημα του πόνου ή η προκύπτουσα κοινωνική ή επαγγελματική έκπτωση είναι υπερβολική σε σχέση με ό,τι θα αναμενόταν απ' τα φυσικά ευρήματα.

Ο ψυχίατρος Εμμανουήλ Πολυζωγόπουλος (Πολυζωγόπουλος, 2016) (Ινστιτούτο ψυχική Υγείας Παιδιών και Ενηλίκων) σκιαγραφεί το προφίλ των ασθενών με ψυχικά διατηρούμενο ή τροφοδοτούμενο πόνο. Οι ασθενείς με σωματόμορφη διαταραχή έχουν ένα μακροσκελές ιατρικό ιστορικό που περιλαμβάνει πολλές εξετάσεις, έχουν εξεταστεί κατά καιρούς από πολλούς ιατρούς με διαφορετικές ειδικότητες και έχουν καταναλώσει πλήθος φαρμάκων. Αναζητούν με αγωνία την «αιτία» του πόνου τους και δυσπιστούν απέναντι στο ιατρικό προσωπικό, θεωρώντας ότι δεν συνεργάζεται ή δεν τους πιστεύει επαρκώς. Συχνά είναι επίμονοι στην επιθυμία τους να χειρουργηθούν. Θεωρούν τον πόνο τους το μοναδικό πρόβλημα στη ζωή τους, την κύρια πηγή δυστυχίας τους, όταν όλα τα υπόλοιπα βαίνουν υπέροχα! Είναι τελείως απορροφημένοι στον πόνο και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, που αυτός κατά καιρούς εμφανίζει, η ποικιλία των οποίων δεν ανταποκρίνεται σε κάποιο γνωστό νευρολογικό ή άλλο νόσημα. Σπάνια ικανοποιούνται με μια επιστημονική προσπάθεια προσέγγισης και ερμηνείας των συμπτωμάτων τους. Η μείζονα κατάθλιψη κρύβεται πίσω από τον πόνο σε ένα ποσοστό 25-50%, ενώ δυσθυμία ή καταθλιπτικά συμπτώματα αναγνωρίζονται στο 60-100% αυτών των ασθενών. Αρκετοί πιστεύουν ότι ο χρόνιος πόνος είναι μια

παραλλαγή της καταθλιπτικής διαταραχής, γεγονός που ίσως είναι αλήθεια, αποτελεί όμως ένα πραγματικό σύμπτωμα για τον συγκεκριμένο ασθενή. Αν συνοδεύεται από συμπτώματα όπως, έκπτωση της ενεργητικότητας, ανηδονία, διαταραχή ύπνου, ευερεθιστότητα ή απάθεια, θεωρείται μια συγκαλυμμένη ή σωματοποιημένη μορφή γενικευμένης αγχώδους διαταραχής ή κατάθλιψης (Linton & Berabom, 2010) (Surah, et al., 2014) (Sheng, et al., 2017). Μια πρόσφατη ανασκόπηση από την Αυστραλία αναφέρει ότι ο χρόνιος πόνος στην Αυστραλία αφορά το 18,6 % του γενικού πληθυσμού. Ο ισόβιος επιπολασμός της κατάθλιψης είναι 11,6 %. Στον πληθυσμό των ασθενών με χρόνιο πόνο η κατάθλιψη είναι 30-40%, δηλαδή τρεις φορές συχνότερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Holmes, et al., 2012).

Παραδεχόμαστε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση και ισχυρή σύνδεση μεταξύ χρόνιου πόνου και κατάθλιψης. Δεν είναι ξεκάθαρο ποιο σύνδρομο προηγείται και πιο ακολουθεί, αλλά η παρουσία και των δύο καταστάσεων επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση. Η καταστροφολογική παρερμηνεία, η μόνιμη κινδυνολογία και οι αρνητικές προβλέψεις για το μέλλον έχουν κεντρικό ρόλο στη διατήρηση του «συνεχούς» πόνου και κατάθλιψης και σχηματίζουν έναν ισχυρό δεσμό ανάμεσα στα δύο. Οι κλινικοί ιατροί αποτυγχάνουν να αντιμετωπίσουν «επιτυχώς» τις δύο αυτές καταστάσεις όταν εμφανίζονται ταυτόχρονα. Συνήθως «υποθεραπεύουν» μία από τις δύο: οι ψυχίατροι τον πόνο, οι αλγολόγοι την κατάθλιψη. Δεν είναι επίσης, καθόλου σίγουρο ότι υποχωρώντας ο πόνος θα υποστρέψει και η κατάθλιψη. Το ίδιο ισχύει και με την κατάθλιψη, ή οποία μπορεί να παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Το 1/3 των θυμάτων αυτοκινητιστικού ατυχήματος έχουν συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης (μετατραυματικό στρες), και τα συμπτώματα αυτά παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα αν οι σωματικές κακώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα (κάκωση οσφύος, ώμων, γονάτων και whiplash) είναι σοβαρές και εμφανείς. Η θεραπεία πρέπει να είναι παράλληλη, άμεση, ισχυρή, αποφασιστική τόσο για τον πόνο, όσο και για την ψυχική επιβάρυνση που προσλαμβάνει ποικίλες μορφές, χαρακτήρες και εντάσεις (Guest, et al., 2017).

Ο ψυχίατρος Μοσχονάς Δημήτρης (2016) υποστηρίζει τη θέση ότι ο χρόνιος πόνος αναφέρεται στη παρουσία πόνου σε ένα ή περισσότερα σημεία του σώματος. Ο πόνος αυτός δεν δικαιολογείται απόλυτα από μία μη ψυχιατρική ή νευρολογική κατάσταση. Τα συμπτώματα του πόνου συσχετίζονται με συναισθηματική φόρτιση και λειτουργική έκπτωση και η διαταραχή συσχετίζεται σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό με ψυχολογικούς παράγοντες.

Παρά τις διάφορες νευροφυσιολογικές πλευρές του χρόνιου πόνου που επικεντρώνονται στην οργανική - βιολογική διάσταση, όλες οι σύγχρονες απόψεις τονίζουν ταυτόχρονα, την ψυχολογική διάσταση του θέματος. Διακεκριμένοι μελετητές του πόνου και της ανθρώπινης συμπεριφοράς (Pilowsky I, 1967), (Pilowsky I, 1984) αναφέρουν πόσο συνυφασμένος είναι ο πόνος με την απορρέουσα παθολογική συμπεριφορά. Η διαγνωστική διαδικασία σε ότι αφορά στις αιτιάσεις για χρόνια πόνο, απαιτεί τελικά μια πολυδιάστατη προσέγγιση με επικέντρωση άλλοτε σε σωματικούς, άλλοτε σε διαπροσωπικούς ή ενδοπροσωπικούς ή κοινωνικούς παράγοντες που συνεισφέρουν και συχνά καθορίζουν τον πόνο του ατόμου και τις απορρέουσες από αυτόν παθολογικές συμπεριφορές.

Στην προσπάθεια προσέγγισης του ασθενούς με χρόνια πόνο, περιγράφονται ταυτόχρονα και από διαφορετικές σχολές σκέψεις ψυχοδυναμικοί, συμπεριφορικοί, διαπροσωπικοί και αλλά και καθαρά βιολογικοί παράγοντες, που, λόγω του ενδιαφέροντος που παρουσιάζει η μελέτη τους, θα αναλυθούν περιληπτικά.

Ψυχοδυναμικοί παράγοντες: Ασθενείς που υποφέρουν από πόνους χωρίς μία προφανή αιτία, ή που υπερβάλλουν τους συγκεκριμένους πόνους που αισθάνονται, εφ' όσον υπάρχει οργανική αιτία, παρά τις συνήθεις θεραπείες, μπορεί να εκφράζουν συμβολικά μια ενδοψυχική σύγκρουση δια μέσου του σώματος. Τα περισσότερα άτομα αυτού του είδους πάσχουν από ένα είδος αλεξιθυμίας, όπου δυσκολεύονται να εκφράσουν τα βαθύτερα συναισθήματα τους, τα οποία φαίνεται ότι ασυνείδητα εκφράζονται από το σώμα. Άλλοι ασθενείς μεταθέτουν ασυνείδητα τις εσωτερικές συναισθηματικές τους συγκρούσεις, δυσκολίες ή ανεπάρκειες στα συμπτώματα του σώματος, κάτι που φαίνεται να είναι πιο σαφές, δικαιολογημένο και κοινωνικά αποδεκτό.

Το συμβολικό μήνυμα των σωματικών διαταραχών είναι δυνατό να συσχετίζεται με εξιλέωση από ενοχές ή με απωθημένη επιθετικότητα. Πολλοί ασθενείς δεν απαντούν στις θεραπείες που υποβάλλονται, γιατί είναι πεπεισμένοι ότι τους αξίζει να υποφέρουν, ενώ για άλλους, ο πόνος μπορεί να λειτουργήσει ως ένας τρόπος για να ζητήσει κανείς, αγάπη, στοργή ή φροντίδα, πολύ περισσότερο αν δεν γνωρίζει να το ζητήσει με άλλους πιο άμεσους τρόπους.

Συμπεριφορικοί παράγοντες: Οι παθολογικές συμπεριφορές πόνου ενδυναμώνονται, όταν ενισχύονται ή ανταμείβονται και υποχωρούν όταν αγνοούνται ή αναστέλλονται.

Διαπροσωπικοί παράγοντες: Ασθενείς με συμπτώματα χρόνιου πόνου είναι δυνατό να χρησιμοποιούν ασυνείδητα τη συμπτωματολογία τους ως μέσο χειρισμού και απόκτησης δευτερογενούς οφέλους στις διαπροσωπικές τους σχέσεις. Π.χ. προκειμένου να επιβεβαιώσουν την αφοσίωση ενός μέλους της οικογενείας τους ή να σταθεροποιήσουν ένα εύθραυστο γάμο.

Βιολογικοί παράγοντες: Ο φλοιός του εγκεφάλου και οι λειτουργίες που επιτελεί μπορούν να αναστείλουν την πυροδότηση των νευρικών ινών που σχετίζονται με το πόνο. Η σεροτονίνη είναι πιθανώς ο κύριος νευροδιαβιβαστής που σχετίζεται με τις οδούς και την αναστολή ή πυροδότηση του πόνου, καθώς και οι ενδορφίνες που λειτουργούν, όπως φαίνεται, ως σημαντικοί ρυθμιστές του πόνου. Η μείωση των ενδορφινών στον οργανισμό φαίνεται να συσχετίζεται με την αύξηση των αισθητηρίων ερεθισμάτων πόνου. Ερευνητικά δεδομένα εμπλέκουν την δυσλειτουργία νευροδιαβιβαστών όπως τα χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου, την σωστή ρύθμιση του ύπνου, της διάθεσης και τα επίπεδα άγχους. Μεταβολές εμφανίζονται επίσης και στην νευροενδοκρινική δραστηριότητα ενώ κοινή είναι και η ανεπαρκής ροή αίματος σε μέρη του εγκεφάλου που ελέγχουν τον πόνο. Η υψηλή συγκέντρωση της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών με ινομυαλγία (Russell, et al., 1994) (Becker & Scheweinhardt, 2012) (Sluka & Clauw, 2017) (Kashikar-Zuck & Ting, 2014) σχετίζεται με τα υψηλά επίπεδα πόνου αλλά και την ευαισθησία στο δέρμα και τους μυς. Ορισμένοι ασθενείς με διαταραχή πόνου, είναι δυνατό να παρουσιάζουν το συγκεκριμένο είδος της διαταραχής και όχι κάποιο άλλο, λόγω των αισθητηρίων και εγκεφαλικών δομικών ή χημικών ανωμαλιών, που τους προδιαθέτουν στο να αισθάνονται εντονότερα το πόνο.

1.7. ΔΙΑΠΟΛΙΤΙΣΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.

Η αντίδραση στον πόνο, δηλαδή η γλώσσα που χρησιμοποιούμε για να εκφράσουμε τα συναισθήματα που μας προκαλεί, ποικίλει ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, την φυλή, τον πολιτισμό, την προσωπικότητα. Οι βιολογικές, φιλοσοφικές, θεολογικές, ψυχολογικές, κοινωνιολογικές, καλλιτεχνικές και λογοτεχνικές διαστάσεις του, που τροποποιούν τον τρόπο έκφρασης και αντίδρασης ακόμη και σε παρόμοια ερεθίσματα, είναι τόσο πολύπλοκες, ώστε οποιαδήποτε προσπάθεια μέτρησης του

μεγέθους της βλάβης, σε σχέση με την αντίδραση που αυτή προκαλεί, να θεωρείται ανεδαφική.

Σε ένα ευρύτερο, διαπολιτισμικό πλαίσιο, κάθε εθνότητα, λαός ή ομάδα έχει τη δική της γλώσσα δυσφορίας. Τα παλαιότερα μέλη της κοινότητας «υποδεικνύουν» στα υπόλοιπα μέλη της κοινωνίας τους τρόπους για να εκφράσουν την δυσφορία, την οδύνη και τον πόνο που αισθάνονται, πάντοτε βέβαια σε σχέση με τις γλωσσικές δυνατότητες (και ιδιαιτερότητες) του λαού ή της φυλής. Με παρόμοιες «συμβάσεις», καθορίζονται και τα σημάδια εκείνα, που πρέπει να λαμβάνονται ως μη φυσιολογικά. Έτσι, διαμορφώνονται μοναδικά πολιτισμικά πρότυπα συμπεριφοράς, που περιλαμβάνουν, αναπόφευκτα και τον τρόπο έκφρασης της δυσφορίας στον οξύ ή τον χρόνιο σωματικό πόνο.

Η πολιτισμικά εξαρτώμενη απάντηση των ανθρώπων στον πόνο εμπίπτει σε δύο κατηγορίες: την στωική και την συναισθηματικά φορτισμένη. Οι στωικοί ασθενείς είναι λιγότερο εκφραστικοί, προσπαθούν να κρύψουν τον πόνο και τη δυσφορία που νοιώθουν και επιλέγουν την απόσυρση και την απομόνωση. Οι συγκινησιακά φορτισμένοι ασθενείς είναι λαλίστατοι, περιγράφουν με πλούσια επίθετα τα χαρακτηριστικά του πόνου τους, προτιμούν να περιστοιχίζονται από κόσμο και ζητούν από τους άλλους να συμμετέχουν στο πόνο και τη δυστυχία τους. Αναλύοντας τη γενίκευση αυτή θα λέγαμε ότι οι Ισπανοί, οι Μεσογειακοί λαοί και οι λαοί της Ανατολής είναι πιο εκφραστικοί, ενώ οι λαοί της βόρειας Ευρώπης και οι Ασιάτες οι περισσότεροι στωικοί (Carteret, 2009). Όμως, αυτές οι στερεότυπες απόψεις οδηγούν συχνά σε παρανοήσεις, άχρηστες υποθέσεις και λανθασμένα συμπεράσματα. Ουσιαστικά, κάθε άτομο θα εκφραστεί συναισθηματικά και γνωσιακά με έναν μοναδικό τρόπο, που σχετίζεται με τον πολιτισμό του, την προσωπική του διαδρομή (οικογενειακό περιβάλλον) και την απόλυτα εξατομικευμένη δυνατότητα επεξεργασίας των αισθητικών σημάτων από το περιβάλλον.

Μια από τις αρχικές προσπάθειες καταγραφής των διαπολιτισμικών διαφορών σχετικά με την έκφραση του πόνου ήταν αυτή του Mark Zborowski, το 1952, που αναφέρεται στη διαφορετική αντιμετώπιση του πόνου, που παρατήρησε σε τρεις διαφορετικές εθνότητες των Ηνωμένων Πολιτειών: Αμερικανών ιταλικής καταγωγής, Αμερικανών εβραϊκής καταγωγής και παλαιο-αμερικανών προτεσταντών (Zborowski, 1952). Επεσήμανε διαφορές ως προς την αντοχή και την έκφραση του πόνου, καθώς επίσης και στην ανάγκη αναζήτησης ιατρικής φροντίδας μεταξύ των ομάδων. «...Οι Ιταλοί και οι Εβραίοι αντιδρούν με θεατρινίστικο τρόπο και συνεχείς οδυρμούς, δίχως

να αισθάνονται κοινωνικά μειωμένοι, ενώ οι Ιρλανδοί συγκρατούνται και υπομένουν σιωπηλά τον πόνο, γιατί ο οδυρμός δεν θεωρείται «καθωσπρέπει». Οι Αμερικανοί προσπαθούν να φερθούν «αντικειμενικά», χωρίς να αφήνουν τα συναισθήματα τους να τους παρασύρουν...» (Valdre, 1995).

Ο Wolff, εξετάζοντας άλλες εθνότητες, ομαδοποιεί τα επικρατέστερα στερεότυπα: «οι Σκανδιναβοί είναι σκληροί και στωικοί με μεγάλη ανοχή στον πόνο. Οι Βρετανοί είναι πιο ευαίσθητοι αλλά με μια βαθιά ριζωμένη αντίληψη “stiff, upper lip” (σκληρός, ψηλά το κεφάλι), δηλαδή δεν παραπονιούνται για τον πόνο τους. Οι Ιταλοί και άλλοι Μεσογειακοί λαοί είναι συναισθηματικοί και αντιδρούν υπερβολικά στον πόνο. Οι Εβραίοι, επίσης, είναι υπερβολικοί στις αντιδράσεις τους, ανησυχούν για τον σωματικό πόνο και τις επιπτώσεις που αυτός συνεπάγεται, έχοντας ιδιαίτερο άγχος για την υγείας τους» (Wolff, 1985).

Ανθρωπολογικές, κοινωνιολογικές και ιατρικές έρευνες συμπεραίνουν ότι ο πολιτισμός σχετίζεται στενά με τον τρόπο έκφρασης του πόνου. Η κάθε κοινωνία «δείχνει» στα μέλη της τον τρόπο με τον οποίο «πρέπει», «είναι ορθό» ή «αποδεκτό» να εκφράσουν τα βαθύτερα συναισθήματα που τους προκαλεί ένα σωματικό πρόβλημα. Η έκφραση του πόνου είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα επίκτητης συμπεριφοράς, μοναδικής για κάθε πολιτισμική, ηλικιακή, θρησκευτική, κοινωνική ομάδα, αλλά και για κάθε εποχή. Η γλώσσα του σώματος, επίσης «μαθαίνεται» και το αποτέλεσμα είναι μια αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του ανθρώπου που πονάει και του ιατρικού, νοσηλευτικού προσωπικού ή των συγγενών. Ο κώδικας επικοινωνίας φαίνεται ότι είναι κοινός για τα μέλη κάθε κοινωνίας και διδάσκεται από τα παλαιότερα μέλη στα νεότερα, αφού παρατηρούνται παρόμοιες συμπεριφορές μεγάλης κλίμακας. Έχει σκοπό να κινητοποιήσει την ομάδα, να την ενημερώσει για τον κίνδυνο στον οποίο βρίσκεται ένα μέλος της. Συχνά θα την παραπλανήσει, παράγοντας λάθος, άλλης έντασης ή παραπλανητικό συναγερμό, είναι όμως και αυτό μες το πρόγραμμα. Όλα τα πιο πάνω γίνονται για το συμφέρον του μέλους που υποφέρει, αφού αποσκοπούν σε παροχή φροντίδας, αυξημένη προσοχή, αποχή από την εργασία, ηπιότερη εργασία, καλύτερη διατροφή, αναγνώριση αναπηρίας κλπ. Στη σύγχρονη Δυτική κοινωνία, όταν το σύνολο υπάρχει για να εγγυάται το ευ ζην του ατόμου, η έκφραση της οδύνης και του πόνου είναι έντονη, ενώ στις κοινωνίες όπου το σύνολο φαίνεται να έχει μεγαλύτερη αξία (Ιαπωνία, Κίνα, απομονωμένοι πληθυσμοί), μειώνεται το δικαίωμα έκφρασης της δυσαρέσκειας και υποβιβάζεται σε απλούστερες αναφορές και μορφές έκφρασης.

Ο σημαντικός εξελικτικός βιολόγος Richard Dawkins χρησιμοποίησε τον όρο «μιμίδιο» (σε αντιδιαστολή με το γονίδιο, που είναι μονάδα κληρονομικότητας σωματικών χαρακτηριστικών) για να περιγράψει τον τρόπο, που συγκεκριμένες συμπεριφορές μεταδίδονται από τη μια γενιά στην άλλη (Dawkins, 1976). Σύμφωνα με τον Dawkins η μοναδικότητα του ανθρώπου συνοψίζεται στη λέξη κουλτούρα. Η μεταβίβαση της κουλτούρας είναι ανάλογη με τη γενετική μεταβίβαση και μέσω αυτής, αντιγράφονται συμπεριφορές, όπως είναι η έκφραση του πόνου ή η αντίδραση σε ένα επώδυνο ερέθισμα.

Σύμφωνα με τον ιδρυτή της κοινωνικής ανθρωπολογίας Sir Edward Barnett Tylor (1822-1917), πολιτισμός είναι «το σύνολο των γνώσεων, αξιών, δοξασιών, τεχνών, ηθών, νόμων, εθίμων και οποιασδήποτε άλλης δυνατότητας και συνήθειας, που απαιτείται από τον άνθρωπο για να θεωρηθεί μέλος μιας κοινωνίας» (Καραμπουτάκης, 2016). Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ενός πολιτισμού κληρονομούνται από γενιά σε γενιά, είναι αποδεκτά από όλα τα μέλη της ομάδας και οι κοινωνίες επιτρέπουν όμοια συμπεριφορά για συναφή κίνητρα (Bourke, 2014). Η ιστορικός J. Bourke, σε μια συνέντευξη της με αφορμή την έκδοση του βιβλίου της για τον πόνο (βλέπε βιβλιογραφία) αναφέρει στον αναπληρωτή καθηγητή Νεοελληνικών σπουδών του πανεπιστημίου της Οξφόρδης, Δημήτρη Παπανικολάου (Ενθέματα): «...Ο πόνος είναι κάτι που ο καθένας μας εκλαμβάνει ως «δικό του». Όμως δεν υπάρχει ουσιαστικά ένας εντελώς ιδιωτικός πόνος. Εμπειρίες πόνου δεν προκύπτουν «φυσικά», αλλά πάντα σε διαπραγμάτευση με το κοινωνικό περιβάλλον. Από τη στιγμή της γέννησής τους, τα βρέφη μιλούν σε πολιτισμούς του πόνου. Καθώς ωριμάζουν, τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την κοινωνικοποίησή τους, δίνουν προσοχή σε ορισμένα δάκρυά τους και σε άλλα όχι, τους χτυπούν τα χέρια όταν τα φέρνουν κοντά στη φωτιά, κάποιες πληγές τις φιλάνε για να περάσουν, άλλες όχι, κάποιες μελανιές τις παραβλέπουν. Έχει διαφορά αν είσαι αγόρι ή κορίτσι. Έχει σημασία αν είσαι φτωχός. Οι άνθρωποι που πονούν μαθαίνουν είτε να υποφέρουν σιωπηλά (προσπαθώντας να είναι «καλοί ασθενείς») είτε να κάνουν σαματά. Ο πόνος, λοιπόν, δεν είναι ποτέ ιδιωτικός, αλλά συνδέεται πάντα με μια διαπραγμάτευση κοινωνική...».

Με αυτό το σύνθετο περιβάλλον ασχολείται ένας κλάδος της ψυχιατρικής, η διαπολιτισμική ψυχιατρική, που προσεγγίζει ένα ειδικό πεδίο μελέτης (π.χ. πόνος) σε δύο ή περισσότερους πολιτισμικούς χώρους. Βασικός στόχος της είναι να αναδείξει τις διαφορές μεταξύ δύο πολιτισμών στο ίδιο αντικείμενο (π.χ. συμπεριφορά σε ένα επώδυνο ερέθισμα) ή να συγκρίνει τα πολιτισμικά χαρακτηριστικά που επιδρούν στην

αιτιολογία, εμφάνιση ή/και διαμόρφωση μιας συγκεκριμένης παθολογίας (ψυχικής ή σωματικής) και στην παρεχόμενη ιατρική φροντίδα. Μελετά (ως εθνοψυχιατρική) την επίδραση των πολιτισμικών παραμέτρων στην φαινομενολογία και συχνότητα της ψυχοπαθολογίας, ενώ παράλληλα, όπως η κοινωνική ανθρωπολογία συγκρίνει πολιτισμικά χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να επιδράσουν σε όλο το φάσμα της παθολογίας και που φυσικά πρέπει να γνωρίζει ο κλινικός γιατρός, ώστε να διαφοροποιήσει την προσέγγιση του (αιτιολογία νόσου, επιβαρυντικοί παράγοντες, αποδεκτές θεραπείες, προφυλακτικές παρεμβάσεις κλπ.) (Καραμπουτάκης, 2016).

Σχετικά με το αντικείμενο μας, τον άνθρωπο που πονά, πρέπει να αναζητηθεί προσεκτικά η σχέση της συμπεριφοράς του απέναντι στο τραύμα ή την ασθένεια που προκαλεί πόνο, με το κοινωνικό και πολιτισμικό περιβάλλον στο οποίο έζησε, αναπτύχθηκε εκπαιδεύθηκε, και σε αυτό, που σήμερα βρίσκεται και συμμετέχει (με ή χωρίς τη θέληση του).

Είναι ενδιαφέρον να εξεταστεί αν η αλλαγή περιβάλλοντος και τρόπου ζωής (πχ μετανάστευση) μπορεί να αλλάξει, να τροποποιήσει ή ριζικά να μεταβάλλει τα πρότυπα συμπεριφοράς απέναντι στο πόνο. Αν η απάντηση είναι θετική, σε πόσο διάστημα αναμένουμε να συμβεί αυτή η αλλαγή συμπεριφοράς, αυτή δηλαδή η επιπολιτισμική προσαρμογή και η υιοθέτηση μιας νέας γλώσσας επικοινωνίας με το περιβάλλον.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1.ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ (ΝΠ)

Ο χρόνιος πόνος επηρεάζει τις ζωές του 1/6 του πληθυσμού του πλανήτη. Το 1/5 αυτών πιστεύεται ότι πάσχουν από νευροπαθητικού τύπου πόνο (Cohen & Mao, 2014). Ο όρος Νευροπαθητικός πόνος, ως μια υποκατηγορία χρόνιου πόνου, χρησιμοποιείται τα τελευταία 20 χρόνια για να υποδείξει τον πόνο που προέρχεται από μια μηχανική ή άλλη βλάβη του νευρικού συστήματος.

Νευροπαθητικός πόνος	
Περιφερικός Νευροπαθητικός Πόνος	Κεντρικός Νευροπαθητικός Πόνος
1) πίεση ή τραυματισμός περιφερικού νεύρου (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, ριζαλγία, ακρωτηριασμός, επέμβαση κλπ) 2) πίεση ή τραυματισμός κάποιου περιφερικού νεύρου από εκφυλιστική νόσο της σπονδυλικής στήλης (οστεόφυτα) ή κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου, μεσοστέυρια νευραλγία κλπ 3) λοίμωξη νεύρου (HIV ή έρπης) 4) βλάβη νεύρου από μεταβολικές διαταραχές (διαβήτης, ουραιμία) 5) δυσλειτουργία νεύρου από τοξικές ουσίες (χημειοθεραπεία, αλκοόλ) 6) αγγειίτιδες νεύρων από ανοσολογικές παθήσεις (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σζώδης πολυαρτηρίτις 7) πίεση ή διήθηση νεύρου από καρκινικούς όγκους, συμφύσεις 8) υποβιταμινώσεις (νιασίνη, θειαμίνη, πυριδοξίνη),	1) θαλαμικές, υποθαλαμικές, υπερθαλαμικές βλάβες και βλάβες του εγκεφαλικού στελέχους από έμφραγμα, αιμορραγία, θρόμβωση φλεβών, νεοπλασία, απόστημα, τραυματισμό. 2) πολλαπλή σκλήρυνση 3) νόσος του Πάρκινσον 4) βλάβες του νωτιαίου μυελού από έμφραγμα, αιμορραγία, θρόμβωση φλεβών, νεοπλασία, απόστημα, τραυματισμός 5) συριγγομυελία 6) σύνδρομο Wallenberg (έμφρακτο προμήκους) 7) μυελοπάθεια από ακτινοβολία 8) μυελοπάθεια από HIV 9) ινομυαλγία

Πίνακας 1. Καράβης Μ, 2019

Η IASP ορίζει τον νευροπαθητικό πόνο ως αυτόν που προκαλείται από βλάβη ή νόσο του σωματισθητικού συστήματος, είτε του περιφερικού (νευρικές ίνες Αβ, Αδ και C), είτε του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο νευροπαθητικός πόνος αποτελεί σύμπτωμα ενός τραυματισμού (κάκωση ή μετεγχειρητικός), μιας χρόνιας νόσου (μεταβολικής ή αυτοάνοσης) ή μιας λοίμωξης (έρπης ζωστήρ, HIV), η οποία

προσβάλλει, εκτός των άλλων συστημάτων και μέρος του σωματοαισθητικού συστήματος στη περιφέρεια ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (νωτιαίο μυελό και εγκέφαλο) (Campbell & Meyer, 2006). Κυρίως όμως χαρακτηρίζεται ως μια κατάσταση δυσπροσαρμογής (κακής προσαρμογής - κακόστασης) του νευρικού συστήματος σε μια βλάβη. Αναφέρεται συχνά ως «η ασθένεια του πόνου» (the disease of pain) (Alles & Smith, 2018). Ο νευροπαθητικός πόνος, ανεξάρτητα από αιτιολογία, εντόπιση, ένταση ή άλλα επιμέρους χαρακτηριστικά οφείλεται σε αλλαγές της φυσιολογικής επεξεργασίας των αισθητικών σημάτων στην περιφέρεια, στον νωτιαίο μυελό και στον εγκέφαλο (θάλαμο και φλοιό), οι οποίες επισυμβαίνουν σε εβδομάδες ή μήνες μετά από ένα γεγονός και εξελίσσονται στη πορεία ετών. Η επιμονή των συμπτωμάτων, προκαλεί, εν τέλει, μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση και διαφοροποίηση των φλοιϊκών δομών (Costigan, et al., 2009). Νομίζουμε, λοιπόν, ότι οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που είναι υπεύθυνες για την έναρξη του νευροπαθητικού πόνου, είναι διακριτές και ξεχωριστές από αυτές που τον συντηρούν και τον εξελίσσουν σε χρόνια βάση. Αυτή η διαφοροποίηση, μεταξύ της «φάσης έναρξης» και της «φάσης διατήρησης» είναι ιδιαίτερα σημαντική στην έρευνα για την μελέτη των μηχανισμών πρόκλησης και την εύρεση φαρμακευτικών στόχων.

Ο νευροπαθητικός πόνος ταξινομείται σε περιφερικό και κεντρικό (*πίνακας 1*). Ο περιφερικός πόνος αφορά βλάβη ή νόσο που προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα στην περιφέρεια (αλγοϋποδοχείς στο δέρμα, τα σπλάχνα, τους μυς, τις αρθρώσεις, και την προσυναπτική μεμβράνη του πρώτου αισθητικού νευρώνα στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού). Προκαλείται από μηχανικό τραύμα, μεταβολικά νοσήματα, νευροτοξικές χημικές ουσίες, λοιμώξεις ή προσβολή νεύρων από καρκινικούς όγκους. Προκαλεί πλήθος παθοφυσιολογικών μεταβολών τόσο στο περιφερικό όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Dworkin, et al., 2003). Ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος αφορά βλάβη ή νόσο που προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα κεντρικά (μετασυναπτική μεμβράνη του δεύτερου αισθητικού νευρώνα στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και κεντρικοί σχηματισμοί). Είναι αποτέλεσμα βλαβών ή κάκωσης του νωτιαίου μυελού, συριγγομυελίας, εγκεφαλικού επεισοδίου ή βλαβών σε πολλαπλή σκλήρυνση, σύνδρομο Wallenberg, μυελοπάθεια από ακτινοβολία ή HIV (Ducreux, et al., 2006) (Stefanie, et al., 2008)(βλέπε πίνακα 2). Η συμβατική αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου είναι η κατηγοριοποίηση και θεραπεία του σε σχέση με την υποκείμενη αιτία του. Όμως, αυτή η αιτιολογική προσέγγιση δεν αντιμετωπίζει ένα

προεξέχων χαρακτηριστικό του νευροπαθητικού πόνου, που είναι η δυσπροσαρμοστική διαταραχή της πλαστικότητας του νευρικού συστήματος (πίνακας 2).

Ταξινόμηση Συνδρόμων Νευροπαθητικού Πόνου

Επώδυνες περιφερικές νευροπάθειες

Μονοεστιακές, πολυεστιακές

Ερπης ζωστήρ, μεθερπητική νευραλγία
Πόνος μετά από μαστεκτομή, θωρακοτομή, παθολογικές ουλές
Πόνος φάντασμα, πόνος κολοβώματος
Νευραλγία τριδύμου ή γλωσσοφαρυγγικού νεύρου
Χρόνιες ριζίτιδες, ριζοπάθειες
Μετατραυματικές νευραλγίες
Σύνδρομο παγίδευσης περιφερικών νεύρων
Πόνος από νευρότμηση, αξονότμηση, νευροτομή
Μετατραυματικό ή μετεγχειρητικό νεύρωμα
Διαβητική μονονευροπάθεια
Ισχαιμική νευροπάθεια
Βορρελίωση ή νόσος Lyme (Borreliosis)
Νόσος συνδετικού ιστού (αγγειοπάθεια)
Νευραλγική αμυοτροφία (νευροπάθεια βραχιονίου πλέγματος)
Περιφερικοί όγκοι νεύρων

Γενικευμένες πολυνευροπάθειες

Μεταβολικές ή τροφικές

Διαβητική, αλκοολική, υποθυρεοειδική, υποβιταμινώσεις

Φαρμακευτικές

Αντιεπηρεαγωγικά, σισπλάτινη, δι σουλφιράμη, εθαμβουτόλη, ισονιαζίδη, νιτροφουραντοίνη, θαλιδομίδη, θειοουρακίλη, βινκριστίνη, χλωραμφενικόλη, μετρονιδαζόλη, ταξάνες, άλατα χρυσού

Τοξικές

Ακρυλαμίδια, αρσενικό, δι νιτροφαινόλη, οξείδιο του αιθυλαίνιου, θάλιο, πενταχλωροφαινόλη

Κακοήθειες

Παρανεοπλασματικές νευροπάθειες
Πολλαπλούν μυέλωμα

Αυτοάνοσες

Ερυθρομεγαλία
Ιδιοπαθής νευροπάθεια μικρών νευρικών ινών

Κεντρικά σύνδρομα πόνου

Αγγειακές βλάβες εγκεφάλου (στέλεχος, θάλαμος) και νωτιαίου μυελού
Πολλαπλή σκλήρυνση
Τραυματισμός νωτιαίου μυελού
Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
Συριγγομυελία και υδροκεφαλία
Όγκοι
Μυελίτιδα από σύφιλη, ιογενή ή άλλη

Μικτά σύνδρομα πόνου

Χρόνια οσφυο-ισχιαλγία,
Καρκίνος με εμπλοκή νευρικού πλέγματος,
CRPS

Πίνακας 2. Καράβης Μ, 2019

2.1.1. Επιδημιολογία του νευροπαθητικού πόνου

Ο χρόνιος πόνος υπολογίζεται ότι επηρεάζει το 7-10 % του παγκόσμιου πληθυσμού με άμεσες (ποιότητα ζωής) και έμμεσες (παραγωγικότητα, κόστος) επιπτώσεις στην υγεία των πολιτών (Colloca, et al., 2017). Το 15 – 20% των επισκέψεων σε ιατρό αφορά χρόνιο πόνο (Treede RD et al, 2015). Από το σύνολο των συνδρόμων χρόνιου πόνου, το 6,9 - 10% των ασθενών θα έχει χαρακτηριστικά νευροπαθητικού πόνου (Ahlawat, 2017). Από τους ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο, με μεθερπητική νευραλγία θα νοσήσουν οι 3,9 – 42 ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος, με νευραλγία τριδύμου οι 12,6 – 28,9/100.000 κατοίκους ανά έτος, με περιφερική διαβητική πολυνευροπάθεια οι 15,3 – 72,3/100.000 κατοίκους ανά έτος, ενώ με νευραλγία του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου οι 0,2–0,4/100.000 κατοίκους ανά έτος (van Hecke, et al., 2014). Χρόνιο πόνο οσφύος με ριζοπάθεια (οσφυο-ισχιαλγία σε έδαφος δισκοπάθειας με θετικά νευρολογικά σημεία) θα εκδηλώσει το 2,2 – 13% του γενικού πληθυσμού. Χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο μετά από βουβωνοκήλη θα εκδηλώσει το 10% των ασθενών, μετά από θωρακοτομή το 25-50% και μετά από μαστεκτομή το 25-60%. Τα σύνδρομα κεντρικού νευροπαθητικού πόνου είναι αρκετά πιο σπάνια. Πόνο σε ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συναντάμε στο 8% του πληθυσμού των ασθενών, πόνο συναντούμε στο 28% ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, ενώ το 67% των ασθενών με τραύματα (κάκωση) νωτιαίου μυελού θα εκδηλώσει νευροπαθητικό πόνο (M. Haanraa, 2010). Παρά την σημαντική πρόοδο στην έρευνα του πόνου, κυρίως τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ο ανεπαρκής έλεγχος του πόνου αποτελεί ακόμα τον κανόνα παρά την εξαίρεση (IASP 2011, Global Year Against Acute Pain).

2.1.2. Συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου

Τελικά, τι μπορεί να διαφοροποιεί τον τρόπο που ο εγκέφαλος επεξεργάζεται τον πόνο; Ποια είναι τα χαρακτηριστικά εκείνα του παθολογικού ή μη φυσιολογικού πόνου; Ο Ευκλείδης Ράπτης (Ράπτης, 2017), ιατρός με εξειδίκευση στον πόνο, ορίζει τον χρόνιο πόνο ως αυτόν που επιμένει μετά τη φάση επούλωσης της βλάβης και με εύστοχο τρόπο περιγράφει πέντε (5) δύσκολα κατανοητές νευροφυσιολογικές καταστάσεις με τις οποίες σχετίζεται ο νευροπαθητικός πόνος: α) Να πονάμε απουσία οποιουδήποτε ερεθίσματος (αυτόματος πόνος). β) Να πονάμε από μη αλγεινά ερεθίσματα (αλλοδυνία). γ) Να πονάμε περισσότερο από ότι θα «έπρεπε» (υπεραλγησία). δ) Να πονάμε σε περιοχές που δεν θα έπρεπε (διάχυση του πόνου, αύξηση υποδεκτικών πεδίων, αναδιοργάνωση περιοχής φλοιικής αντιπροσώπευσης

κ.λπ.) και ε) Να παραμείνει ο πόνος μετά την επούλωση της βλάβης (χρόνιος παθολογικός πόνος).

Για διδακτικούς κυρίως λόγους, διαχωρίζουμε τα συμπτώματα που περιγράφουν οι ασθενείς σε θετικά και αρνητικά (Βραχνού, 2017) (Rehm, et al., 2008). Τα αρνητικά συμπτώματα (σχετιζόμενα με έλλειμμα ή μειωμένη λειτουργικότητα) είναι η υπαισθησία αφής, δόνησης και θερμού στην περιοχή του πόνου, οι παραισθησίες (μυρμήγκιασμα) και το μούδιασμα. Τα θετικά συμπτώματα (σχετιζόμενα με υπερδραστηριότητα ή υπερέκφραση) είναι ο αιφνίδιος πόνος και ο προκλητός πόνος. Ο αιφνίδιος πόνος (πόνος σαν πυροβολισμός) περιγράφεται ως παροξυσμικός πόνος σε ριπές, ως παραισθησία (αίσθηση ηλεκτρικού ρεύματος που διατρέχει το άκρο ή το σώμα) ή ως παράδοξη αίσθηση (καυσαλγία). Ο προκλητός πόνος σχετίζεται περισσότερο με την κλινική εξέταση και τα αισθητικά ποσοτικά ή ποιοτικά χαρακτηριστικά, που λαμβάνει ένα περιφερικό ερέθισμα. Αυτά είναι:

- α) η δυναμική και η στατική μηχανική αλλοδυνία,
- β) η υπεραλγησία νυγμού, θερμού και ψυχρού,
- γ) η μηχανική υπεραλγησία και
- δ) η αυξανόμενη και παρατεταμένη αίσθηση του πόνου σε δοκιμασίες εφαρμογής παρατεταμένου ή επαναλαμβανόμενου ερεθίσματος (π.χ. νυγμός με συχνότητα 3 Sec για 30 δευτερόλεπτα), όπως η χρονική άθροιση των ερεθισμάτων και οι μετά-αισθήσεις.

Η πιο τυπική κλινική εικόνα ενός ασθενούς με νευροπαθητικό πόνο είναι ο καυστικός και έντονος πόνος, ο πόνος σαν πυροβολισμός (αιφνίδιος, διαρκεί δευτερόλεπτα, αποδράμει τελείως), ο πόνος σαν ηλεκτροπληξία και ο πόνος που προκαλείται από απλά ερεθίσματα (υπεραλγησία, αλλοδυνία). Σχεδόν πάντα υπάρχει μια περιοχή δέρματος με διαταραγμένη αισθητικότητα και η περιοχή του μέγιστου δερματικού πόνου συνήθως συμπίπτει με την περιοχή της πλήρους απώλειας αίσθησης. Η αισθητική δυσλειτουργία αφορά τα βλαπτικά μηχανικά και τα θερμά ερεθίσματα, στοιχείο που παραπέμπει σε βλάβη των λεπτών αμύελων προσαγωγών νευρικών ινών ή/και του νωτιαιοθλαμικού δεματίου.

Κλινικά, στον νευροπαθητικό πόνο, εντοπίζουμε κάποιο (ή όλα) από τα πιο κάτω σημεία:

- Διάχυτο πόνο σε έκταση 1-3 δερμοτομιών
- Ενδείξεις αισθητικής διαταραχής (υπαισθησία, ευαισθησία)

- Καυσαλγία ή καυστικός πόνος (αιφνίδιος ή συνεχής)
- Άλγος σε ήπια επίκρουση ή απλό άγγιγμα του δέρματος
- Διαξιφιστικά, αιφνιδιαστικά επεισόδια πόνου χωρίς πρόκληση (αυτόματος πόνος)

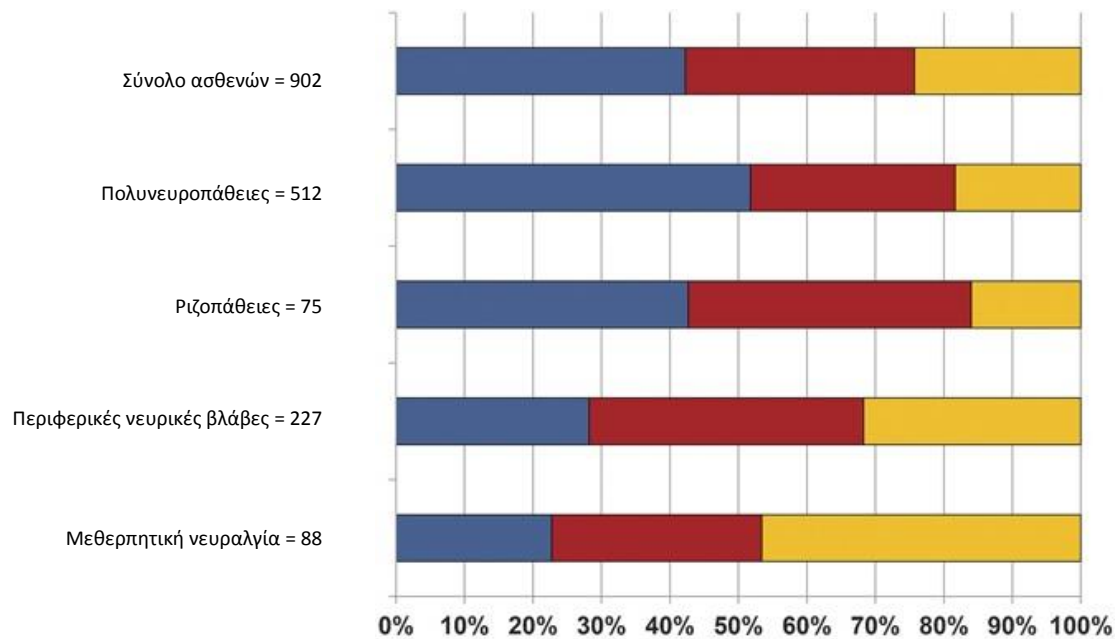
Η έκφραση και οι χαρακτήρες του πόνου διαφέρουν από άτομο σε άτομο, από νεύρο σε νεύρο, από περιοχή σε περιοχή, ανάμεσα σε άνδρα και γυναίκα ακόμη και σε σχέση με την ηλικία. Ασθενείς με το ίδιο σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου εκδηλώνουν και εκφράζουν διαφορετικά συμπτώματα, ενώ ασθενείς με διαφορετικά σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου εκδηλώνουν ίδια συμπτώματα (Vadalouka, et al., 2006). Έτσι, θεωρούμε σωστή τη διαπίστωση, ότι οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο, αποτελούν αιτιολογικά, παθοφυσιολογικά και κλινικά μια ανομοιογενή ομάδα. Εκφράζουν μια ποικιλία αισθητικών διαταραχών και κλινικών ευρημάτων, μοναδική ίσως για τον κάθε ασθενή, που ο Baron ονόμασε «αισθητική ταυτότητα» του ασθενούς (sensory profile) (Jensen & Baron, 2003). Διαφορετική αισθητική ταυτότητα, ίσως παραπέμπει σε διαφορετικούς νευροβιολογικούς μηχανισμούς και επομένως σε διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση. Αυτή, όμως, η θεωρία της «απόλυτης εξατομίκευσης» οδηγεί σε αδιέξοδο, τόσο εκπαιδευτικό (τι πρέπει να διδαχθεί και με ποιόν τρόπο), όσο και ερευνητικό (πρόβλημα ομαδοποίησης των ασθενών).

Η ατομική αισθητική ταυτότητα προκύπτει από το διαφορετικό μείγμα υπεραλγησίας, αλλοδυνίας και αισθητικών διαταραχών, που εκφράζουν ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο ίδιας αιτιολογίας (Rehm, et al., 2008) (Baron, et al., 2017). Το διαφορετικό μείγμα αυτών των αισθητικών σημείων και σημαντικών χαρακτήρων του πόνου αντανακλά, σύμφωνα με τον Campbell (Campbell & Meyer, 2006) και τον υποκείμενο μηχανισμό, που παράγει συμπτώματα από κατεστραμμένους ή υγιείς νευρώνες μιας περιοχής. Τα οδηγία σημεία για τον κλινικό ιατρό θα είναι: α) η διακοπή της νευρικής αγωγής σε μια σωματική περιοχή, β) η περιοχική έκτοπη σηματοδότηση από υγιείς και κατεστραμμένους νευρώνες και γ) τα κλινικά στοιχεία, που παραπέμπουν σε περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση. Δεν υπάρχει τρόπος να απεικονιστεί ή να διαπιστωθεί με ακρίβεια η γενεσιουργός αιτία του νευροπαθητικού πόνου. Μια προσεκτική κλινική εξέταση, όπως για παράδειγμα η κλινικός εξέταση για ευαισθησία στο θερμό ή ψυχρό (παραπέμπει σε περιφερική ευαισθητοποίηση), η ευαισθησία στον νυγμώδη πόνο (παραπέμπει σε κεντρική ευαισθητοποίηση), η επισκόπηση του δέρματος, η χρήση αλγόμετρων αίσθησης και πίεσης, η προσεκτική

ψηλάφηση (εν τω βάθει ή επιπολής) της περιοχής που πάσχει, το εύρος κίνησης και η αντοχή των υποκείμενων μυών, δοκιμή απόκρισης σε μηχανικό ερέθισμα με τριχοειδείς βούρτσες von-Frey, θα μας δώσει κάποιες κατευθύνσεις για τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, που κρύβεται κάτω από τη διαταραχή της επεξεργασίας των προσαγωγών σημάτων της περιφέρειας.

Σύμφωνα με τον Baron και τους συνεργάτες του (Baron, et al., 2017), τρία σημαντικά κλινικά στοιχεία (clusters) είναι πιθανόν να σχετίζονται με συγκεκριμένη παθοφυσιολογία. Το πρώτο κλινικό στοιχείο (**cluster 1**) είναι η απώλεια αισθητικότητας (ανιχνεύεται σε ποσοστό 42% των ασθενών με νευροπαθητικό πόνο) και η παράδοξη αίσθηση του θερμού στο δέρμα, που χαρακτηρίζεται από απώλεια μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους νευρικές ίνες. Η απώλεια αισθητικότητας σχετίζεται με απονεύρωση και απώλεια λειτουργικότητας. Εμφανίζεται στο 52% των ασθενών με περιφερικού τύπου πολυνευροπάθεια και στο 43% των ασθενών με ριζίτιδα ή ριζοπάθεια, ένδειξη σημαντικής εκφύλισης των αισθητικών ινών που αποτελούν την νευρική ρίζα. Το δεύτερο κλινικό στοιχείο (**cluster 2**) είναι η θερμική υπεραλγησία. Η υπερευαίσθησία σε θερμό και ψυχρό, είναι ένα χαρακτηριστικό που εκδηλώνεται στο 33% των ασθενών με περιφερική νευροπάθεια ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Η αίσθηση των ασθενών παρομοιάζεται με αυτή του ηλιακού εγκαύματος. Το παράδοξο στοιχείο είναι ότι, ενώ η αισθητικότητα και η λειτουργικότητα του δέρματος διατηρείται, η ευαισθησία των υποδοχέων για θερμό και ψυχρό αυξάνει σημαντικά, γεγονός που παραπέμπει σε ευαισθητοποιημένους υποδοχείς (βλέπε υποκεφάλαιο για περιφερική ευαισθητοποίηση). Αυτή η ευαισθητοποίηση των θερμούποδοχέων σχετίζεται με υπερέκφραση διαύλων ιόντων (στον άξονα ή στο σώμα των νευρικών κυττάρων της προσβεβλημένης περιοχής) και υποδοχέων (νεοσχηματισμένοι και υπερευαίσθητοι υποδοχείς στη περιφερική κυτταρική μεμβράνη), που οδηγούν σε παθολογική αυτόματη πυροδότηση των νευρώνων και μείωσή του ουδού αντίδρασης των θερμο και μηχανούποδοχέων. Η συνεχής υπερδραστηριότητα των αλγούποδοχέων, που επιβιώνουν σε μια περιοχή με συνεχόμενη φλεγμονή ή λοίμωξη (π.χ. έρπης ζωστήρ), θεωρείται η βασική αιτία του παρατεταμένου και επίμονου πόνου, ο οποίος με τη σειρά του, οδηγεί σε κεντρική ευαισθητοποίηση των νευρώνων του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού, με τέτοιον τρόπο, ώστε ακόμη και απλά απτικά ερεθίσματα, που συγκλίνουν στον νωτιαίο μυελό με Αβ νευρικές ίνες, είναι ικανά να πυροδοτήσουν κεντρικούς αλγαισθητικούς νευρώνες (Αδ ίνες). Νευροφυσιολογικά, λοιπόν, στην αλλοδυνία, διέγερση των Αβ ινών προκαλεί απάντηση και από τις Αδ ίνες. Κλινικά,

απλή μηχανική (απτική) διέγερση παράγει πόνο (νυγμώδης υπεραλγησία και μηχανική αλλοδυνία). Επειδή αυτή η μηχανική υπεραλγησία και αλλοδυνία εμφανίζεται μόνο στο 20% των ασθενών, συμπεραίνουμε ότι η περιφερική διέγερση των αλγοϋποδοχέων δεν παράγει πάντοτε κεντρική ευαισθητοποίηση. Το τρίτο κλινικό στοιχείο (**cluster 3**) χαρακτηρίζεται από την παρουσία αναισθησίας σε θερμό και ψυχρό (ευαισθησία των λεπτών ινών) σε συνδυασμό με υπεραλγησία στην πίεση και στον νυγμό και μηχανική αλλοδυνία. Ο καυστικός πόνος (καυσαλγία) είναι το σύμπτωμα που χαρακτηρίζει αυτούς τους ασθενείς περισσότερο σε σχέση με τις προηγούμενες δύο ομάδες. Πράγματι, σε ασθενείς με σύνδρομο Guillen – Barre, ο καυστικός πόνος στα άκρα συνδυάζεται με έλλειμμα λεπτών νευρικών ινών και χαρακτηριστική (παράδοξη) αίσθηση στο θερμό (synthetic heat) και όχι με υπερευαισθησία στο θερμό. Το φαινόμενο αυτό καταγράφεται στο 47% των ασθενών με μεθερπητική νευραλγία. Οι ασθενείς νοιώθουν κάψιμο στη περιοχή και η επίθεση θερμού επιθέματος προκαλεί μια παράδοξη αίσθηση, που σπάνια το περιγράφουν σαν «ζέστη». Το **σχήμα 8** δείχνει την κατανομή των τριών κλινικών στοιχείων (clusters) που περιγράψαμε σε μερικές κατηγορίες ασθενών με νευροπαθητικό πόνο (συγκατάθεση από Baron et al, 2017). Το 1^ο κλινικό στοιχείο εκφράζεται περισσότερο στους ασθενείς με περιφερικές πολυνευροπάθειες, το 2^ο στοιχείο σε ασθενείς με περιφερικές νευρικές βλάβες και ριζοπάθειες, ενώ το 3^ο στοιχείο σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία.

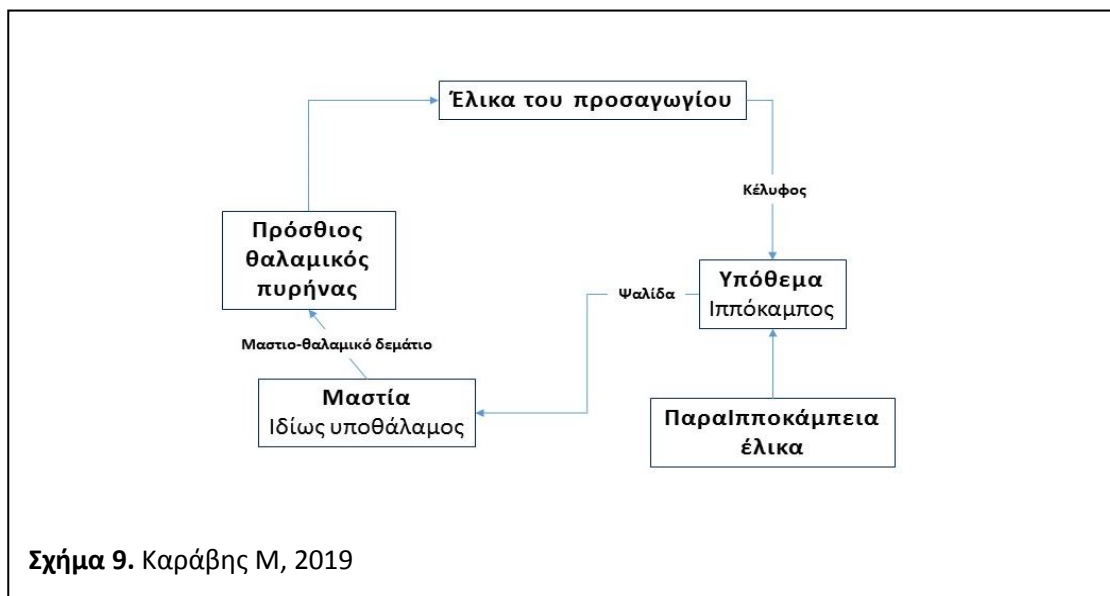


Μπλέ = απώλεια αίσθησης, n=381, κόκκινο = θερμική υπεραλγησία, n=302, κίτρινο = μηχανική υπεραλγησία, n=219

Σχήμα 8. Καράβης Μ, 2019

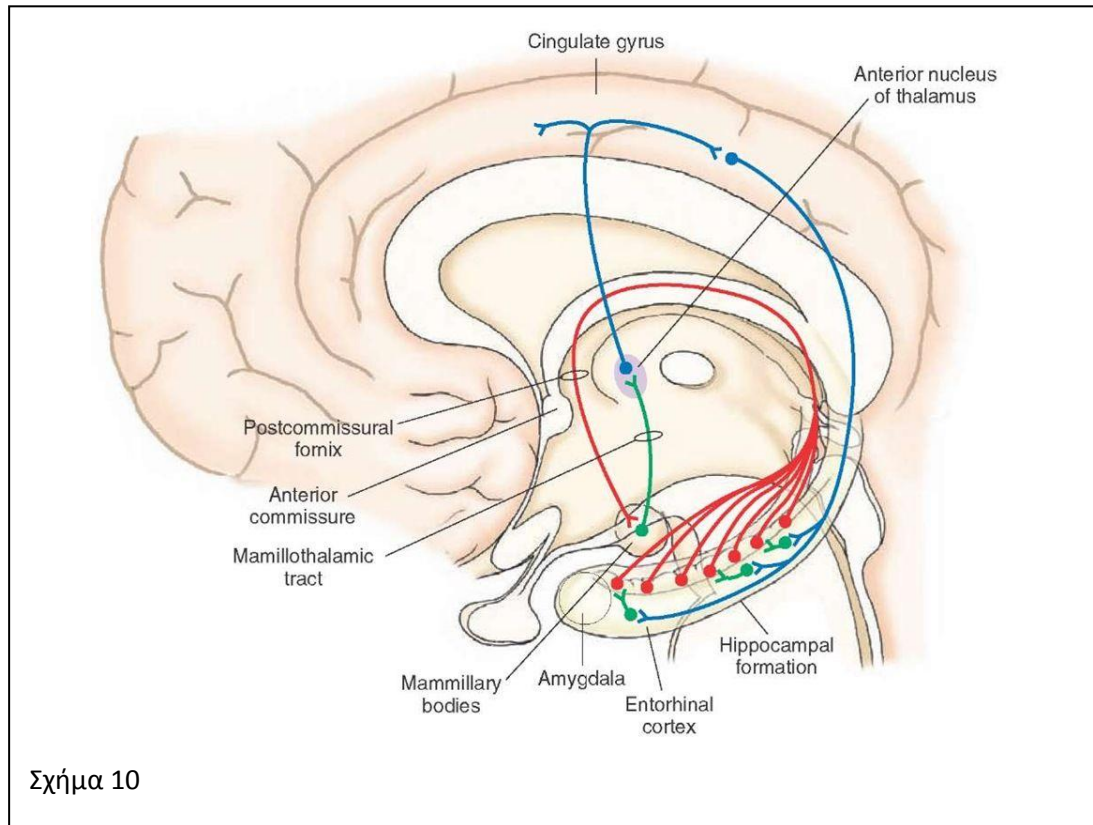
2.1.3. Σύνδρομο πόνου ενισχυόμενα από το Μεταιχμιακό Σύστημα (LAPS)

Ο όρος μεταιχμιακό ή στεφανιαίο ή λιμβικό σύστημα (limbic system) αναφέρεται σε ένα σύνολο ανατομικών δομών, που βρίσκονται βαθιά μεταξύ του φλοιού και του υποθαλάμου στον εγκέφαλο. Είναι το σημείο που συνδέει τον νωτιαίο μυελό με ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα. Αποτελείται από πολλές, σημαντικές και επακριβώς καθορισμένες ανατομικές δομές, οι λειτουργίες των οποίων είναι ζωτικής σημασίας για τη λειτουργικότητα του σώματος.



Σχήμα 9. Καράβης Μ, 2019

Οι δομές αυτές είναι η έλικα του προσαγωγίου, η παραϊπποκάμπια έλικα, ο ιπποκάμπιος σχηματισμός (απαρτίζεται από τον ιππόκαμπο, την οδοντωτή έλικα και το αγκιστρωτό σύμπλεγμα), η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος, τα μαστία, η ψαλίδα, ο κογχομετωπιαίος φλοιός και οι θαλαμικοί πυρήνες (σχήμα 9). Οι δομές αυτές



διασυνδέονται τόσο μεταξύ τους, όσο και με άλλες εγκεφαλικές δομές συντονίζοντας ορμονικά, ανοσολογικά και αυτόνομα ερεθίσματα με τη συμπεριφορά, τον πόνο και πλήθος λειτουργιών από τις οποίες εξαρτάται η βιολογική ύπαρξη του ατόμου. Είναι το σημείο ρύθμισης του ύπνου και της γένεσης των συναισθημάτων (ο κύκλος του Papez, The emotion system, 1930) (Wenceslaus James, 2017). Στη νευροφυσιολογία των συγκινήσεων, το μεταιχμιακό σύστημα μελετάται ως η περιοχή γένεσης έντονων συγκινησιακών αντιδράσεων με τη συμμετοχή της αμυγδαλής και του υποθαλάμο-υποφυσιακού συμπλέγματος, ενώ το κύκλωμα του Papez συνδέει τον υποθάλαμο με τον φλοιό (σχήμα 10). Οι πυρήνες του μεταιχμιακού συστήματος σχετίζονται με φόβο, ικανοποίηση, διαπροσωπικούς δεσμούς, προσωπικά κίνητρα και ενστικτώδεις αντιδράσεις. Είναι χαρακτηριστικό ότι η δραστηριότητα των νευρώνων της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου (υπερμεσολόβιος έλικας) σχετίζεται με μια ειδική μορφή ψυχικού πόνου, το δυσάρεστο συναίσθημα εγκατάλειψης από ένα αγαπημένο

πρόσωπο, αλλά και από την συνειδητοποίηση ενός βλαβοδεκτικού ερεθίσματος, δηλαδή ενός αμιγώς σωματικού (καθαρά βιολογικού) συμπτώματος.

Υπάρχουν σύνδρομα πόνου που ενισχύονται και «εμπλουτίζονται συναισθηματικά» από το μεταιχμιακό σύστημα. Αφορούν ασθενείς που επιδεικνύουν και εκφράζουν εντονότερα τον πόνο που αισθάνονται και εκδηλώνουν μια ιδιαίτερη (και υπερβολική θα λέγαμε) συμπεριφορά, κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης, από την αναμενόμενη. Οι ασθενείς αυτοί, μπορεί να είχαν χαρακτηριστεί στο παρελθόν ως υστερικοί, υποχόνδριοι, προσποιούμενοι ή χειριστικοί (βλέπε οιστριονική ή δραματική προσωπικότητα). Το παρουσιαστικό τους και ο τρόπος που περιγράφουν τον πόνο είναι θεατρικός, μελοδραματικός, έντονα φορτισμένος συγκινησιακά, χρωματισμένος με ιδιαίτερες εκφράσεις. Πολλές φορές μιλούν εκτός θέματος, περιγράφοντας περισσότερο γεγονότα της ζωής τους παρά κάποιο νόσημα ή σύμπτωμα. Τα επίπεδα λειτουργικότητας είναι συνήθως φυσιολογικά, συχνά φαίνονται μειωμένα σε σχέση με τα αναμενόμενα από τα παρακλινικά ευρήματα και τη κλινική εξέταση (Rome & Rome, 2000), οι ασθενείς όμως θέλουν να τους θεωρήσουμε λειτουργικά ανεπαρκείς και ανίκανους.

Τα σύνδρομα πόνου που ενισχύονται από τις δομές του μεταιχμιακού συστήματος (LAPS) παρέχουν στους ειδικούς μια βάση κατανόησης του τρόπου με τον οποίο ο «πρώτος», ο καθαρά βιολογικός πόνος, ενισχύεται κεντρικά και εμπλουτίζεται συναισθηματικά, με αποτέλεσμα «ο δεύτερος» πόνος, αυτός που τελικά ανακοινώνεται από τον ασθενή, να περιγράφεται πολύ χειρότερος. Αυτός ο «δεύτερος», συναισθηματικά ενδεδυμένος πόνος και οδύνη, συνοδεύεται σχεδόν πάντα από μη ειδικά συμπτώματα όπως διαταραχές μνήμης, βραδύτητα σκέψης, μη αναζωογονητικό ύπνο, έλλειψη ενέργειας, ατονία, κόπωση, μείωση προσοχής και συγκέντρωσης, κατάθλιψη, οργή, άγχος, ευερεθιστότητα, κοινωνική απομόνωση, έλλειψη ενδιαφέροντος για ζωή, σημαντική αλλοίωση της εικόνας του εαυτού, απαξίωση και άλλα «παράπονα» που συχνά ακούμε από τους ασθενείς με χρόνιο πόνο (Ray, 2015).

Οι νευροπλαστικές αλλαγές στο σωματοαισθητικό σύστημα, η κεντρική ευαισθητοποίηση, η αυξημένη αντοχή στον πόνο, η αυξημένη ευαισθησία στα επώδυνα ερεθίσματα και η ενίσχυση των σημάτων του πόνου από τον εγκέφαλο, αφορούν τον σωματικό πόνο αλλά συμπληρώνονται και τελικά συνδέονται στενά με συναισθήματα και συμπεριφορές, οι οποίες επενδύουν το σωματικό σύμπτωμα. Ο όρος «σύνδρομα πόνου μεταιχμιακά ενισχυμένου», ξεκαθαρίζει το τοπίο της έρευνας και προσφέρει έναν ανατομικό στόχο αναζήτησης διαταραχών μέσω των νέων απεικονιστικών

τεχνολογιών. Η συμμετοχή του μεταιχμιακού συστήματος στον μοναδικό τρόπο αντίληψης του πόνου και οι νευροπλαστικές αλλαγές που παρατηρούνται στους πυρήνες του σε ασθενείς με σύνδρομα χρόνιου πόνου, βοηθούν περαιτέρω στη κατανόηση των συνιστωσών του πόνου: αισθητική-επικριτική (sensory discriminative), συναισθηματική-συγκινησιακή (affective-emotional) και γνωστική-ερμηνευτική (cognitive-interceptive). Η κατανόηση της εμπλοκής του μεταιχμιακού συστήματος στον χρόνιο πόνο μας βοηθά να κατανοήσουμε σύνδρομα πόνου όπως η ινομυαλγία, ο χρόνιος πυελικός πόνος, ο πόνος φάντασμα, ο σπλαγγχνικός ιδιοπαθής πόνος σε παιδιά και ενήλικες, κάποιες μορφές κεφαλαλγίας και οι διαφορετικές αντιδράσεις ασθενών σε μετεγχειρητικό πόνο.

2.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Επτά τύποι κυττάρων συμμετέχουν στην παθογένεση του χρόνιου πόνου: τα νευρικά κύτταρα, τα κύτταρα του περιφερικού ανοσιακού συστήματος (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα κλπ.), τα ολιγοδενδροκύτταρα, τα κύτταρα Schwann και τα δορυφορικά κύτταρα της περιφερικής νευρογλοίας, η μικρογλοία και τα αστροκύτταρα. Αυτές οι ομάδες κυττάρων και τα συστήματα που συντονίζουν τη δραστηριότητά τους, είναι υπεύθυνα για τους μηχανισμούς παραγωγής και διατήρησης του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου.

Στα πλαίσια της λειτουργίας του σωματ αισθητικού συστήματος, οι αισθητικοί νευρώνες είναι σχεδιασμένοι ώστε να απαντούν σε εξωγενή ερεθίσματα «όταν ερωτώνται». Δηλαδή, ένα εξωτερικό ερέθισμα υπαγορεύει στον περιφερικό αισθητικό υποδοχέα μιας νευρικής ίνας να παράγει μια ακολουθία δυναμικών δράσης προς το κεντρικό νευρικό σύστημα. Όμως, ένας τραυματισμένος ή φλεγμαίνων νευρώνας θα ακολουθήσει έναν δικό του δρόμο, παράγοντας έκτροπα δυναμικά δράσης, είτε από τον άξονα, είτε από το σώμα του. Αυτά ονομάζονται αυτόματα ή αυτόνομα δυναμικά δράσης και οι εκφορτίσεις που παράγονται, έκτοπες εκφορτίσεις. Ακριβώς επειδή οι εκφορτίσεις αυτές είναι συνεχείς και δεν εξαρτώνται από το εξωτερικό ερέθισμα, οι αισθήσεις που παράγουν είναι και αυτές συνεχείς και επίμονες, όπως είναι οι παραισθησίες και τα μουδιάσματα σε ασθενείς με τέτοιου είδους πόνο. Η αυτόματη και αυτόνομη ηλεκτρική δραστηριότητα του νευρώνα μπορεί να διατηρεί μια κατάσταση κεντρικής ευαισθητοποίησης, να παράγει αβλαβή συμπτώματα, όπως οι αιμωδίες ή να παράγει ευθέως πόνο. Το πειραματικό μοντέλο που αναπαράγει in vivo τα συμπτώματα

της σπονδυλικής στένωσης και του ριζιτικού πόνου, δηλαδή, έκτοπες εκφορτίσεις και νευροπαθητικό πόνο κατά μήκος ενός νεύρου, είναι η χρόνια συμπίεση (απολίνωση) του οπίσθιου νωτιαίου γαγγλίου (CCD). Εδώ, η τοποθεσία της ηλεκτρογένεσης είναι η T-σύζευξη (G-junction), μια διχάλωση (διακλάδωση) στο εσωτερικό του οπίσθιου νωτιαίου γαγγλίου, όπου ρυθμίζεται το ηλεκτρικό δυναμικό (το δυναμικό δράσης) των αισθητικών C αμύελων νευρικών ινών που μεταφέρουν τα ηλεκτρικά σήματα των επώδυνων ερεθισμάτων της περιφέρειας (Sundt, et al., 2015). Οι κύριοι μηχανισμοί παραγωγής και διατήρησης του νευροπαθητικού πόνου (Qiao, et al., 2005) θα μπορούσαν να συνοψιστούν ως εξής:

- A) Έκτοπη ενεργοποίηση των νευρώνων της αισθητικής οδού,
- B) Σημαντική μείωση του ουδού πυροδότησης,
- Γ) Αυτόματη πυροδότηση των C ινών (η οποία ανιχνεύεται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού),
- Δ) Ανακατανομή των διαύλων νατρίου σε γειτονικούς υγιείς νευρώνες,
- Ε) Ανεπάρκεια του κατιόντος συστήματος αναλγησίας να παρέμβει,
- Στ) Οδωση των ερεθισμάτων,
- Η) Φαινόμενο wind-up,
- Ι) Ενεργοποίηση της νευρογλοίας και
- Κ) Επανοργάνωση των αισθητικών ινών και των ενδονευρώνων (διάμεσων νευρώνων) στο επίπεδο των νωτιαίων πετάλων.

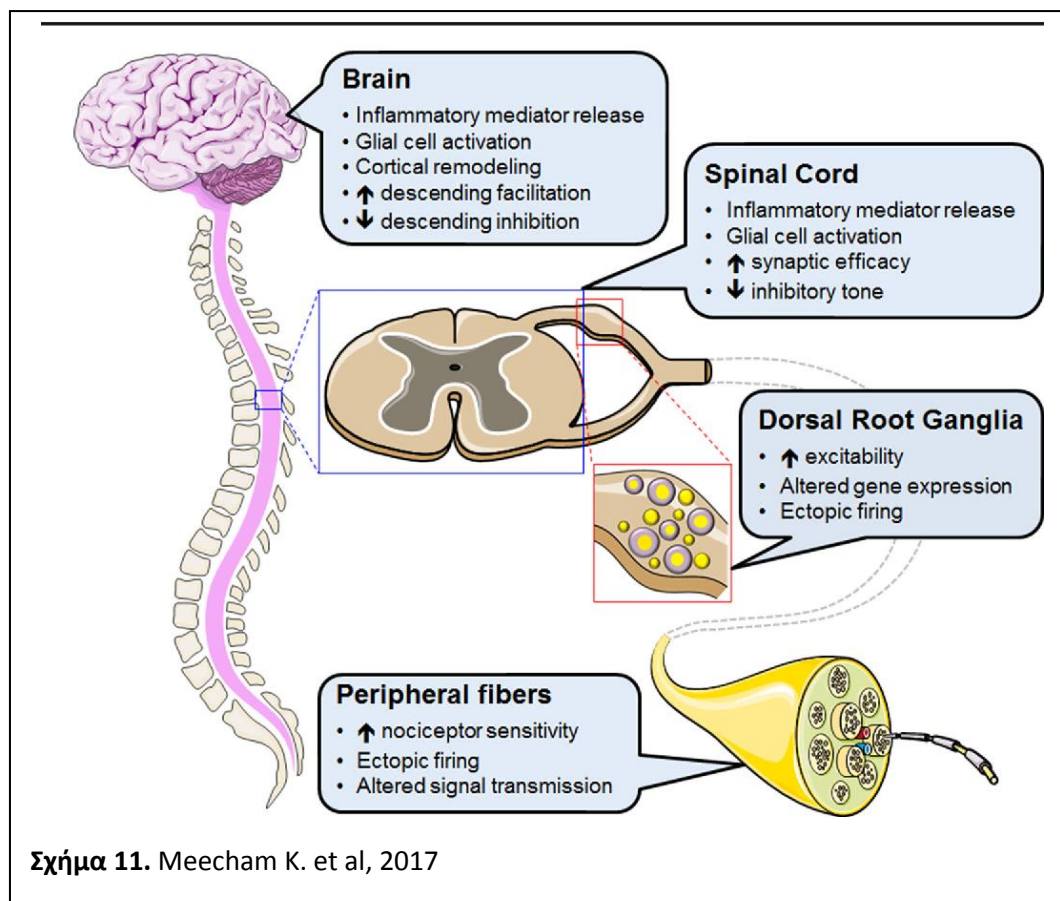
Αυτούς τους μηχανισμούς, ταυτόχρονα με τη γονιδιακή έκφραση που ίσως τους καθορίζει (και ίσως είναι η βασική αιτία έναρξης της όλης διαδικασίας) θα εξετάσουμε στα ακόλουθα υποκεφάλαια.

Εννέα μηχανισμοί (περιφερικοί, κεντρικοί και μικτοί) θα περιγραφούν αναλυτικά:

- Περιφερική ευαισθητοποίηση (ευαισθητοποίηση των περιφερικών αλγοϋποδοχέων.
- Έκτοπες εκφορτίσεις των προσβεβλημένων νευρώνων
- Εμπλοκή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος
- Κεντρική ευαισθητοποίηση (ενίσχυση των ερεθισμάτων στο ΚΝΣ)
- Άρση της αναστολής μεταβίβασης των αλγινών ερεθισμάτων στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού
- Νευροπλαστικότητα και αναδιοργάνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος
- Αλλαγές στη γενετική έκφραση των νευρώνων της αισθητικής οδού
- Αλλαγές σηματοδότησης που σχετίζονται με τη νευρογλοία και
- Συμμετοχή της μικρογλοίας στον φλεγμονώδη πόνο.

2.2.1. Περιφερική Ευαισθητοποίηση

Ο περιφερικός νευροπαθητικός πόνος προκαλείται, συνήθως από μερική νευρική βλάβη στην περιφέρεια. Ορατή ή μη ορατή, μετεγχειρητική, τραυματική, η ιογενής (λοιμώδης) βλάβη ενός νευρικού στελέχους, αφήνει πίσω της δύο κατηγορίες αλγοϋποδοχέων, ως υποψήφιους για παραγωγή έκτοπων εκφορτίσεων και πόνου: Πλήρως κατεστραμμένους νευρώνες και υγιείς (άθικτους) νευρώνες, οι οποίοι όμως είχαν την ατυχία να βρίσκονται στην γειτονιά της βλάβης (Campbell & Meyer, 2006). Οι κατεστραμμένοι νευρώνες είναι υπεύθυνοι α) για την απώλεια αίσθησης, λόγω της απονεύρωσης (υπαισθησία ή αναισθησία), β) για τον πόνο, λόγω έκτοπων ερεθισμάτων που προέρχονται από τον κατεστραμμένο νευράξονα ή το κολόβωμα του νεύρου και γ) για την απονεύρωση του δεύτερου αισθητικού νευρώνα, ο οποίος δεν λαμβάνει πια αισθητικά ερεθίσματα. Οι επιβιώσαντες αλγοϋποδοχείς, οι οποίοι ουσιαστικά είναι άθικτοι και υγιείς, επηρεάζονται και ευαισθητοποιούνται από την φλεγμονώδη συλλογή χημικών στοιχείων, που παράγουν οι κατεστραμμένοι νευρώνες, από την αυξημένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα στην περιοχή αλλά και από τη διαδικασία επανανεύρωσης, η οποία παράγει υπεραλγησία. Τα εισερχόμενα σήματα, τόσο από τους κατεστραμμένους όσο και από τους υγιείς νευρώνες της περιοχής παράγουν κεντρική ευαισθητοποίηση στην περιοχή της σύγκλισης τους, η οποία επιτείνει το φαινόμενο της υπεραλγησίας (Vollert, et al., 2018). Από τα πιο πάνω προκύπτουν τέσσερις πιθανοί μηχανισμοί παραγωγής νευροπαθητικού πόνου από την περιφέρεια: απονεύρωση, έκτοπη δραστηριότητα, περιφερική ευαισθητοποίηση και κεντρική ευαισθητοποίηση (*σχήμα 11*).



Η μελέτη της περιφερικής ευαισθητοποίησης αρχίζει πάντα από την περιγραφή των αλγούποδοχέων που συμμετέχουν στην αλγαισθησία. Στην περιφερική μεμβράνη των αισθητικών νEURων υπάρχει ένας σημαντικός πληθυσμός ιοντικών διαύλων που ελέγχει την διαδικασία μετατροπής (transduction) των φυσικοχημικών ερεθισμάτων σε αλλαγές του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης. Το θερμό και το ζεστό ερεθίζει τους θερμοευαίσθητους μη ειδικούς διαύλους ιόντων (TRP, Transient Receptor Potential) όπως οι διαύλοι TRPV1 και TRPV2, και επίσης ο μη ειδικός ιοντικός διάυλος ασβεστίου (Ca^{2+} gated Cl^- channel) (ANO1). Ο υποδοχέας TRPV8 ανιχνεύει το κρύο, ενώ ο Nav1.8 τον πόνο που συνοδεύει το έντονο ψύχος. Οι υποδοχείς Piezo1 και Piezo2 αντιδρούν στα μηχανικά ερεθίσματα, ενώ οι TRPA1 και ο πουρινεργικός P2X1 διάυλος ιόντων, που λειτουργεί με ATP, είναι υπεύθυνοι για τη μηχανική υπεραλγησία.

Η ενεργοποίηση αυτών των ιοντικών διαύλων οδηγεί στην παραγωγή ενός παροδικού και μικρού σε ένταση ηλεκτρικού δυναμικού, που ενισχύεται σημαντικά (αναγεννάται) μέσω της ενεργοποίησης πρόσθετων διαύλων νατρίου, όπως οι Nav1.8 και Nav1.9. Σε αυτό το σημείο, το σήμα μπορεί να διαμορφωθεί (ενισχυθεί ή κατασταλεί) μόνον μέσω ενός ενδογενούς μηχανισμού παρεμβολής ειδικών διαύλων

καλίου, των TREK1 και TRAAK1 (two-pore channels). Τέλος, η ενεργοποίηση κάποιων άλλων διαύλων νατρίου, όπως είναι ο Nav1.7, πυροδοτεί ένα δυναμικό δράσης που μεταφέρει αλγαισθητικές πληροφορίες από την περιφέρεια στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Μια διαταραχή της λειτουργίας, λόγω μετάλλαξης του ανθρώπινου γονιδίου για τον Nav1.7 θα οδηγήσει σε πλήρη αναισθησία στον πόνο (James, et al., 2006). Αντίθετα, μεταλλάξεις που δημιουργούν παροξυσμική λειτουργία του Nav1.7 συνδέονται με σύνδρομο υπερβολικού και δυσίατου πόνου, όπως είναι η ερυθρομελαλγία, ενώ χρήση αναστολέως του διαύλου (Na^+ channel blocker) λειτουργεί θεραπευτικά. Κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι διαγραφή του γονιδίου Nav1.7 μειώνει την υπεραλγησία σε διαγονιδιακά ποντίκια (Goldberg, et al., 2012).

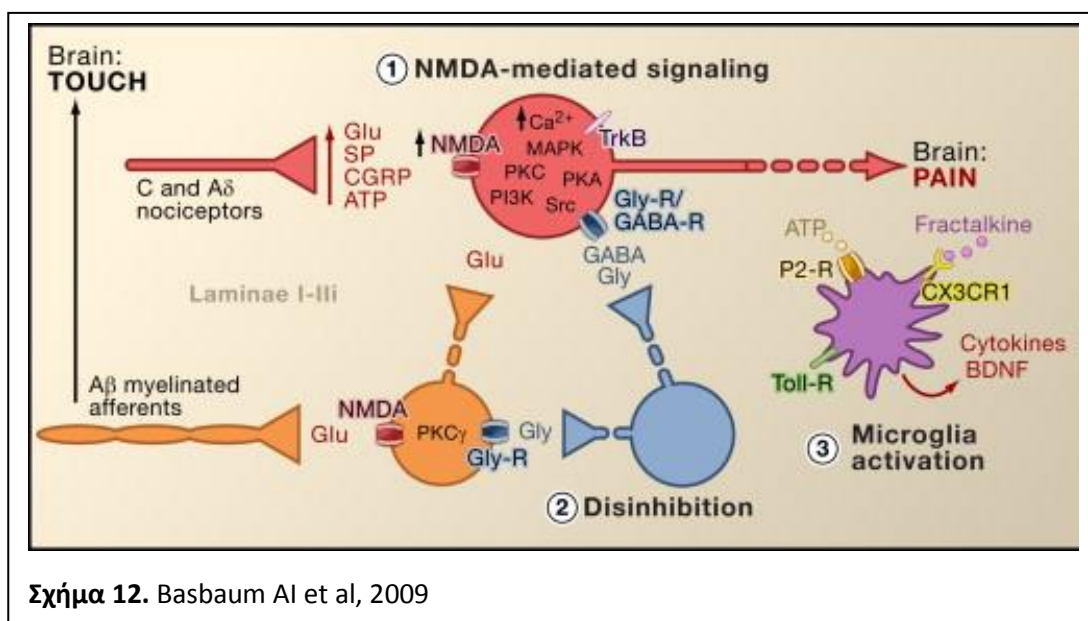
Στην περιφερική ευαισθητοποίηση, ειδικά στις περιπτώσεις φλεγμονώδους και καρκινικού πόνου, οι αλγαισθητικοί και οι μη-αλγαισθητικοί αισθητικοί υποδοχείς ευαισθητοποιούνται. Η περιφερική ευαισθητοποίηση ουσιαστικά προκαλεί μείωση του ουδού ερεθισμού και/ή αύξηση (μεγέθυνση) της διεγερσιμότητας της κυτταρικής μεμβράνης των νευρών ή των υποδοχέων τους, που βρίσκονται στα άκρα (στη περιφέρεια) των αισθητικών νευρών. Αυτό συμβαίνει ως απάντηση στους χημικούς μεσολαβητές που απελευθερώνονται τοπικά, στη περιοχή της φλεγμονής ή της ιστικής βλάβης, από τους ίδιους τους αλγοϋποδοχείς αλλά και από μη νευρικά κύτταρα, όπως για παράδειγμα μαστοκύτταρα, ουδετερόφιλα, αιμοπετάλια, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες (Γεωργιάδης, 2016). Ένα μεγάλο φάσμα από σηματοδοτικά μόρια συμμετέχουν στη περιφερική ευαισθητοποίηση όπως ATP, προσταγλανδίνες (PGE2), θρομβοξάνες, λευκοτριένια, ενδοκανναβινοειδή, αυξητικοί παράγοντες (NGF), παράγοντες διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων και των μακροφάγων (G-CSF, GM-CSF), κυτταροκίνες (IL-6, IL-1b, TNFα), ουσία P, βραδυκινίνη, ισταμίνη, λιπίδια και ποικιλία πρωτεασών (Schweizerhof, et al., 2009) (Julius D, 2001). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το γλουταμικό οξύ, που θεωρείται ο ισχυρότερος διεγερτικός παράγοντας στις κεντρικές συνάψεις, συμμετέχει στην ευαισθητοποίηση δεσμευόμενος από τους AMPA και NMDA υποδοχείς, όχι μόνο στη νευρική σύναψη αλλά και στην περιοχή αλληλεπίδρασης μεταξύ νευρών και κυττάρων του ανοσιακού συστήματος (καθώς ελευθερώνεται και από ανοσοκύτταρα) (Gangdharan, et al., 2011).

Ως απάντηση στα σήματα από τους πιο πάνω χημικούς μεσολαβητές, η δραστηριότητα των μεταγωγικών πρωτεϊνών (transduction proteins), που ελέγχουν την ευερεθιστότητα των αλγοϋποδοχέων μεταβάλλεται σε μεταγραφικό επίπεδο. Για

παράδειγμα, αυξητικοί παράγοντες (όπως ο NGF που δρα μέσω του υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης TrkA ή ο GM-CSF, που δρα μέσω της σηματοδότησης των TrkA και JAK-STAT) στρατολογούν ένζυμα (downstream enzymes) όπως φωσφολιπάση C (PLC), του PIP 3 – φωσφοϊνοσιτιδίου κινάση (PI3K) και κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα ερεθίσματα (MAPK). Αυτά με τη σειρά τους όχι μόνο φωσφορυλιώνουν τους μετατροπείς και ενισχύουν μόρια όπως οι TRPV1 & Nav 1.8, αλλά αλλάζουν την έκφραση αυτών των μορίων μέσω αλλαγών στη ρύθμιση της μεταγραφής τους. Τα γεγονότα αυτά οδηγούν σε οξεία, αλλά και μακράς διάρκειας αύξηση της ευερεθιστότητας των αλγοϋποδοχέων (Julius D, 2001).

Οι μεταβολές που περιγράψαμε, δεν περιορίζονται μόνο στους πυρήνες των νευρικών ινών που έχουν υποστεί βλάβη, αλλά επεκτείνεται και σε παράπλευρα υγιή νευρικά κύτταρα (παρακρινική δράση), που μοιράζονται το ίδιο δερμοτόμιο ή που τα σήματα τους συγκλίνουν στην ίδια δεξαμενή στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Έχειδειχθεί ότι σε νευρογενή φλεγμονή, το 50% των υγιών νευρώνων ενός μυελοτομίου έχουν υπερδιεγερθεί και υπερευαισθητοποιηθεί. Κλινικά, σε βλάβη νεύρου, επηρεάζεται όλο το δερμοτόμιο και όχι μόνο το σχετικό με τη βλάβη τμήμα του (Γεωργιάδης, 2016) (*σχήμα 12*).

Στον νωτιαίο μυελό, η δημιουργία εκβλαστήσεων (sprouting) αλλάζει την αρχιτεκτονική στο οπίσθιο κέρα. Έτσι, μετά από περιφερικό νευρικό τραυματισμό, οι Αβ ίνες προωθούν εκβλαστήσεις προς τη στοιβάδα II του νωτιαίου μυελού, στιβάδα που σχετίζεται με τον πόνο και όχι με απτικά ερεθίσματα. Με τον τρόπο αυτό οι Αβ ίνες εισέρχονται σε μια περιοχή κυκλωμάτων αγωγής ερεθισμάτων πόνου, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιούνται ενδοκυττάρια μονοπάτια σηματοδότησης (ERK MAP) στις Αβ ίνες, που φυσιολογικά παρατηρούνται μόνον στους νευρώνες των επιφανειακών στιβάδων του οπισθίου κέρατος (Ράπτης, 2017).



Σχήμα 12. Basbaum AI et al, 2009

2.2.2. Έκτοπες εκφορτίσεις

Μετά από περιφερική νευρική κάκωση ή βλάβη, καταγράφονται αυτόματες νευρικές εκφορτίσεις με τη μορφή δυναμικών δράσης των νευρώνων, ένα είδος αυτόματης βηματοδότησης εκ μέρους του αισθητικού νευρώνα. Η έκτοπη δραστηριότητα εμφανίζεται είτε στη περιφέρεια (νεύρωμα, γλοιώμα, κολόβωμα), είτε στον νευράξονα (έλλειμμα μυελίνης μετά από τραυματισμό), είτε στα οπίσθια νωτιαία γάγγλια (στα σώματα των αισθητικών νευρώνων). Καταγράφεται και ερευνάται *in vivo* και *in vitro* (μοντέλο του Chung – απολίνωση του O₅ νωτιαίου νεύρου σε αρουραίους) με μικρονευρογραφία (ερεθισμός μεμονωμένων αισθητικών νευρώνων ή αισθητικών μονάδων και καταγραφή της δραστηριότητας μιας μονήρους ίνας ή νευρικής δέσμης). Η έκτοπη νευρική διέγερση, εκτός από τις εντυπωσιακές δομικές και λειτουργικές αλλαγές που προξενεί στα τραυματισμένα νευρικά κύτταρα, επηρεάζει και υγιείς παρακείμενους νευρώνες (ιδιαίτερα τις αμμούλες νευρικές ίνες του ίδιου νευρικού στελέχους) ή γειτονικές ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι τελευταίες είναι ευαίσθητες στα έκτοπα δυναμικά δράσης που αναπτύσσονται κατά μήκος του νευράξονα. Στην έκτοπη δραστηριότητα των νευρών αποδίδουν οι ειδικοί τη χρονιότητα του νευροπαθητικού πόνου, τον αυτόματο και παροξυσμικό πόνο και κάποια ιδιαίτερα σύνδρομα δυσίατου πόνου όπως νευραλγία τριδύμου και ερυθρομελαλγία (πίνακας 3).

Πειράματα σε ζώα	Ερευνα σε ασθενείς
• Απολίνωση νεύρου • Διατομή νεύρου • Μερική απολίνωση νεύρου • Απολίνωση νωτιαίου μυελού • Τοξική απομυελίνωση • Στρεπτοζοκίνη (κυτταροτοξικό αντιβιοτικό) • Βινκριστίνη, πλαξιαξέλη, σισπλατίνη (χημειοθεραπευτικά σκευάσματα)	• Ακρωτηριασμός, πόνος φάντασμα, πόνος κολοβώματος • Μερικός τραυματισμός περιφερικού νεύρου • Πίεση νωτιαίας ρίζας • Απομυελινωτική νευροπάθεια • Διαβητική νευροπάθεια • Νευροπάθεια μετά από χημειοθεραπεία • Ερυθρομελαλγία

Πίνακας 3. Καράβης Μ, 2019

Το κυρίαρχο μοντέλο για τη μελέτη του νευροπαθητικού πόνου είναι η απολίνωση περιφερικών νεύρων ή ριζών (Waxman, 2001). Πρόσφατα προστέθηκε η προκλητή, μακρόχρονη πίεση του οπίσθιου νωτιαίου γαγγλίου (DRG, Dorsal Root Ganglion), ένα μοντέλο που προσομοιάζει με την στένωση των σπονδυλικών τρημάτων σε ασθενείς με εκφυλιστική νόσο της σπονδυλικής στήλης (Ma C, 2005) (Song, et al., 1999) (Hu & Xing, 1998). Σε πειραματικά μοντέλα, έκτοπες εκφορτήσεις εμφανίζονται μόνο στα τέσσερα από τα δέκα πειραματόζωα μετά την απολίνωση της νευρικής ρίζας, γεγονός που παραπέμπει σε κάποια γενετική ιδιομορφία ή προδιάθεση. Τις πρώτες 4 ώρες μετά την απολίνωση δεν καταγράφεται απολύτως καμία νευρική δραστηριότητα. Στις πρώτες 4 με 8 ώρες εμφανίζονται ήπιες, άρρυθμες και σποραδικές εκφορτήσεις. Παραμένουν έτσι μέχρι τις 20 με 24 ώρες, διάστημα μετά το οποίο ο ρυθμός των εκφορτήσεων αυξάνεται εκθετικά. Αυτή η συνεχής έκτοπη νευρική δραστηριότητα (καταγράφεται *in vivo* με μικρονευρογραφία) είναι σημαντική για την έναρξη του νευροπαθητικού πόνου, στην πρώιμη φάση (Qian, et al., 2005). Με την πάροδο του χρόνου, οι έκτοπες εκφορτήσεις μειώνονται σε αριθμό, μέγεθος και συχνότητα, γεγονός που δείχνει την μικρή συμμετοχή τους στη διατήρηση του πόνου. Σταδιακά, αλλάζει η μορφή (ο τύπος) και μειώνεται η ένταση και η διάρκεια τους, και πολλές φορές καταργούνται πλήρως μέσα σε 14 ημέρες. Εξαλείφοντας την έκτοπη

δραστηριότητα, σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων, έχειδειχθεί ότι μειώνεται ο αυτόματος πόνος, η απτική αλλοδυνία και η θερμική υπεραλγησία. Κεντρικοί παράγοντες, όπως η νωτιαία κεντρική ευαισθητοποίηση των νευρώνων και η αναστολή των ενδογενών συστημάτων αναλγησίας, ενισχύουν το νευρικό σήμα από την περιφέρεια και συμμετέχουν στη διατήρηση της κλινικής εικόνας για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ενδιαφέροντα διευκρινιστικά στοιχεία σχετικά με την αντιγραφή, και την ρύθμιση της έκφρασης της γενετικής πληροφορίας (γονίδια) ενός κυττάρου προέρχονται από την επιστήμη της βιολογίας. Το γονιδίωμα του ανθρώπου περιέχει περίπου 22.000 γονίδια (Lander, et al., 2001). Τα περισσότερα από αυτά δεν είναι ενεργοποιημένα σε καθέναν από τους περίπου 200 κυτταρικούς τύπους αλλά εκφράζονται σε διαφορετικά χρονικά σημεία και με διαφορετική ένταση, ανάλογα με το είδος της λειτουργίας που επιτελείται από το κάθε κύτταρο (Luk, et al., 2010). Το γονίδιο της αιμοσφαιρίνης, για παράδειγμα, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη που δεσμεύει το σίδηρο και μεταφέρει οξυγόνο στα ερυθροκύτταρα δεν εκφράζεται στα κύτταρα του εγκεφάλου, ενώ το γονίδιο της ινσουλίνης εκφράζεται μόνο στα παγκρεατικά κύτταρα. Η έκφραση κάποιων γονιδίων μπορεί να είναι επίσης συνάρτηση του χρόνου. Για παράδειγμα μια σειρά από γονίδια που κωδικοποιούν συγκεκριμένες κινάσες (ένζυμα των οποίων ο ρόλος είναι η ενεργοποίηση άλλων πρωτεϊνών μέσω προσθήκης φωσφορικών ομάδων – PO_4^{3-}) εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα αλλά μόνο κατά τη διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης, ενώ είναι κατεσταλμένα κατά το μεγαλύτερο μέρος της ζωής του κυττάρου. Ειδικά στους πολυκύτταρους οργανισμούς, η εναλλακτική ή διαφορική όπως αποκαλείται έκφραση των γονιδίων αποτελεί την αιτιατή βάση για την αρχική διαφοροποίηση των κυττάρων κατά την ανάπτυξη του εμβρύου και την εξειδίκευση της κυτταρικής λειτουργίας, την ομοιοστάση τους και την απόκριση τους σε εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα. Σημαντικές διαφορές στο πρόγραμμα έκφρασης γονιδίων συμβαίνουν κατά τη διάρκεια παθολογικών καταστάσεων.

Αν η έκτοπη δραστηριότητα επιμείνει, οι νευρώνες αλλάζουν, όλη η αισθητική οδός ευαισθητοποιείται και οι αλλαγές εντοπίζονται σε επίπεδο γονιδίων. Οι πρώτες μεταβολές μελετήθηκαν στη γονιδιακή μεταγραφή στα οπίσθια νωτιαία γάγγλια, όπου διαπιστώθηκε διακοπή της ανάδρομης τροφοδότησης του νεύρου με νευροτροφικούς παράγοντες (NGF), γεγονός που οδηγεί σε αλλαγή πρωτεϊνών-ρυθμιστών της γονιδιακής συμπεριφοράς (CAMP-dependent PKA & Ca/phospholipid dependent

PKC) και σε αλλαγές στην έκφραση χιλιάδων γονιδίων υπεύθυνων για την σύνθεση πρωτεϊνών (π.χ. mRNA για διαύλους Na^+) που συντηρούν ένα αυξημένο επίπεδο ευαισθησίας της νευρικής ίνας. Επιπλέον επιστρατεύονται «σιωπηλά» γονίδια (c-jun, c-fos, ERKgene, P-38), που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απάντηση, νευροπλαστικότητα και νευροαναγέννηση (Βραχνού, 2017). Οι μεταβολές της γονιδιακής έκφρασης των νευρώνων μελετώνται ποιοτικά και ποσοτικά με έρευνες σε αλληλουχίες και μικροσυστοιχίες γονιδίων (γονιδιακά ή γενωμικά τσίπ), δηλαδή διατάξεις μεγάλου αριθμού τμημάτων μονόκλωνου DNA νευρικών κυττάρων, που αντιπροσωπεύουν μοναδικά γονίδια και έχουν ακινητοποιηθεί με ομοιοπολικούς δεσμούς σε μια γυάλινη επιφάνεια. Παράλληλα, πολύπλοκες τεχνικές συμπληρώνουν και επαληθεύουν τα αποτελέσματα, όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (qPCR) και η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR) (Wang, et al., 2002), (Zhang & Xiao, 2005). Αυτές οι τεχνικές έφεραν πραγματική επανάσταση στην μοριακή βιολογία, από το 1983 που πρωτοπεριγράφηκαν, αλλαγές που συνεπήραν και την έρευνα στον πόνο. Είναι, ουσιαστικά, ένας τρόπος πολλαπλασιασμού (αναπαραγωγής) συγκεκριμένων τμημάτων του αρχικού γενετικού υλικού ενός κυττάρου. Μέσω αυτής της τεχνικής αναζητούνται γονίδια «κλειδιά» που σχετίζονται με τον νευροπαθητικό πόνο, με παράδοξα σύνδρομα πόνου και βεβαίως αντίστοιχες θεραπείες.

Αυτό που αποτυπώνεται από τις έρευνες είναι η αλλαγή στην γονιδιακή έκφραση των τασεοευαίσθητων διαύλων Na^+ (VGSC), που είναι ρυθμιστές της ηλεκτρικής δραστηριότητας νευρών και μυών. Η έκτοπη νευρική δραστηριότητα και η κλινική έκφραση του νευροπαθητικού πόνου καταστέλλεται με χορήγηση αναστολέων δραστηριότητας των διαύλων Na^+ (VGSC blockers) όπως η τετροδοτοξίνη - TTX (μυοαναλγητική και νευροπαραλητική νευροτοξίνη, που παράγεται και από ψάρια της Μεσογείου). Οι αισθητικοί νευρώνες εκφράζουν στην επιφάνεια τους πολλούς υπότυπους διαύλους Na^+ , άλλους ευαίσθητους και άλλους ανθεκτικούς στην TTX. Μετά από νευρική κάκωση, οι δίαυλοι Nav1.1, Nav 1.2, Nav 1.6, Nav 1.7, Nav1.8 και Nav 1.9 υποεκφράζονται, ενώ ο τασεο-ευαίσθητος και τετροδοτοξίνο-ευαίσθητος δίαυλος Na^+ Nav 1.3 υπερεκφράζεται (Nassar, et al., 2006). Από μελέτες γονιδιώματος μάθαμε επίσης ότι το γονίδιο για τον Nav1.3 δίαυλο εκφράζεται σχεδόν παντού στο νευρικό σύστημα του εμβρύου αλλά η παρουσία του μειώνεται στο νευρικό σύστημα των ενηλίκων. Φαίνεται ότι μετά από μια νευρική βλάβη ο Nav1.3 επανεκφράζεται και επανεμφανίζεται στις κυτταρικές γραμμές. Η ταχεία ανάκαμψη και αυξορρύθμιση του

συγκεκριμένου διαύλου επιτρέπει στους νευρώνες να ανταποκρίνονται σε μεγαλύτερη συχνότητα δυναμικών από τους υγιείς νευρώνες (ταχύτερη πυροδότηση) (Cummins & Waxman, 1997). Επομένως, υποθέτουμε ότι η εσφαλμένη έκφραση των τασεοευαίσθητων διαύλων Na^+ μειώνεται και ειδικά η επανεμφάνιση στην κυτταρική μεμβράνη των διαύλων Nav1.3 είναι ένας σημαντικός παράγοντας υπερδιεγερσιμότητας των νευρώνων που έχουν υποστεί βλάβη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτή η υπόθεση είναι σωστή. Κατ' αρχήν, η έκτοπη δραστηριότητα και η μηχανική αλλοδυνία, στοιχεία που εμφανίζονται μετά από μια βλάβη νεύρου, είναι ευαίσθητα στη χορήγηση τετροδοτοξίνης. Δεύτερον, ο αυξητικός νευροτροφικός παράγοντας (siRNA) που προέρχεται από τα γλοιακά κύτταρα (GDNF), ο οποίος αναστρέφει τα κλινικά συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου, επηρεάζει επίσης την αυξορρύθμιση του Nav1.3. Τέλος, ενδορραχιαία χορήγηση αντιαγγελιοφόρων ολιγονουκλεοτιδίων έναντι του Nav1.3 mRNA ανακουφίζει τα συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου και αποκαθιστά την απευαισθητοποίηση και έκφραση των τασεοευαίσθητων διαύλων νατρίου (Nassar, et al., 2006).

Ο Ευκλείδης Ράπτης (Ράπτης, 2017), ταξινομήσε σε έξι παραγράφους τους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς, υπεύθυνους για τις έκτοπες εκφορτίσεις των νευρώνων της σωματισθητικής οδού :

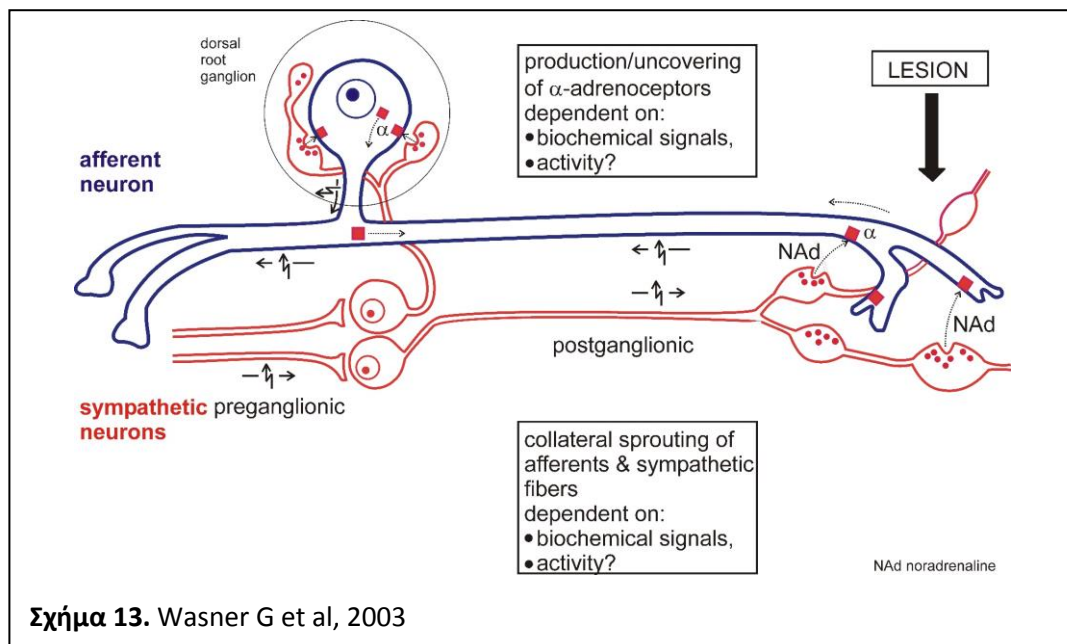
- Σημαντική συμμετοχή των διαύλων Na^+ όπως Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 (αλλά και τους Nav1.3 και Nav1.6) και αύξηση της συγκέντρωσής τους στην περιοχή της βλάβης, κατά μήκος όλου του νευράξονα.
- Ρόλος: α) των διαύλων καλίου KCNQ (μείωση της έκφρασης των διαύλων καλίου, που ενεργοποιούνται στη κυτταρική μεμβράνη, ελέγχουν τα δυναμικά μεμβράνης και θεωρούνται σημαντικοί ρυθμιστές της νευρικής διέγερσης), β) των τασεοεξαρτώμενων διαύλων κυκλικών νουκλεοτιδίων HCN (διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη βηματοδότηση νευρικών σημάτων) και γ) των διαύλων Ca^{+2} στην αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού).
- Μείωση του ουδού ενεργοποίησης των TRPV1 από τους μεσολαβητές της φλεγμονής, τις κυτταροκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες
- Μεταβολές στους διαύλους ιόντων (έκφραση, κατανομή, φωσφορύλωση) που οδηγεί σε γένεση «ταλαντώσεων» της κυτταρικής μεμβράνης, μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού και τελικά σε ρυθμικές εκπολώσεις απουσία ερεθίσματος.
- Παθολογικές συνδέσεις γειτονικών νευραξόνων (εφαπτικά) με αποτέλεσμα διέγερση ευρύτερων περιοχών εκ «βραχυκυκλώματος».
- Ενεργή γονιδιακή μεταγραφή στους συμμετέχοντες νευρώνες, ενώ σήματα από τα απονευρωμένα κύτταρα Schwann φαίνεται να «ενοχλούν» ηλεκτροχημικά γειτονικούς μη τραυματισμένους νευρώνες και να με αυτό τον τρόπο να

επηρεάζουν την μετακίνηση πρωτεϊνών και τη λειτουργία των διαύλων (trafficking) π.χ. συσσώρευση ιόντων Na^+ σε νεύρωμα.

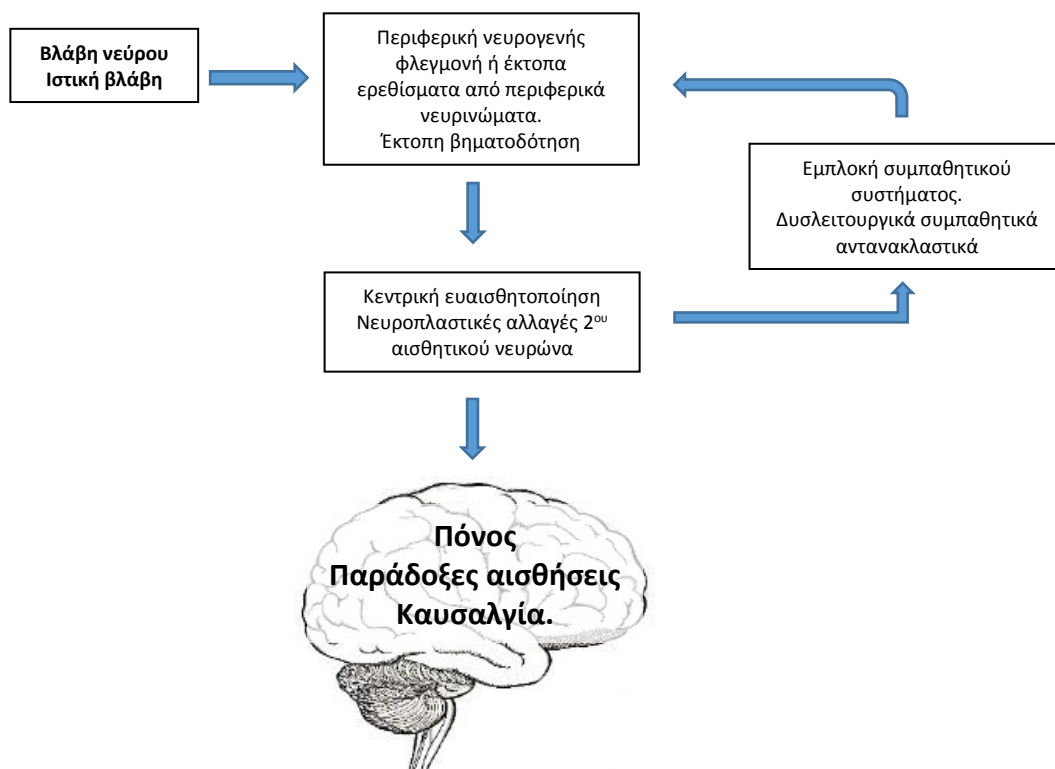
- Μεταβολές της συμπεριφοράς ιοντικών διαύλων και υποδοχέων π.χ. αύξηση του μέσου χρόνου διάνοιξης του διαύλου και αύξηση της ροής ρεύματος διαμέσου της μεμβράνης και των διαύλων με αποτέλεσμα αυξημένη διεγερσιμότητα.
- Επίδραση, άμεση ή έμμεση, από κυτταροκίνες, προϊόντα γλοίας, προσταγλανδίνες, ορμόνες, νευροτροφικούς παράγοντες, που δρουν όχι μόνο στις συνάψεις αλλά στο ευρύτερο περιβάλλον των μη-νευρικών κυττάρων της σύναψης.
- Μεταβολές αισθητικού φαινότυπου ινών Αβ και εμφάνιση στο υποδόριο και την επιδερμίδα ουσίας P και CGRP πεπτιδίου.
- Έκτοπη δραστηριότητα και σε εμύελες Αβ ίνες (παραισθησία, δυσαισθησία).
- Επέκταση της υπερδιεγερσιμότητας σε παρακείμενους νευρώνες και ενίσχυση της ηλεκτρικής δραστηριότητας στον νωτιαίο μυελό (crosstalk: ephaptic nonsynaptic coupling) και
- Η έκτοπη δραστηριότητα οδηγεί και συντηρεί την Κεντρική Ευαισθητοποίηση.

2.2.3. Εμπλοκή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι προσαγωγοί αισθητικοί νευρώνες δεν είναι ευαίσθητοι στις κατεχολαμίνες, η δραστηριότητα τους δεν επηρεάζεται από τον ρυθμό του αυτόνομου (κυρίως συμπαθητικού) νευρικού συστήματος και δεν εκφράζουν αδρενεργικούς υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη. Επίσης, είναι προφανής κλινική διαπίστωση ότι η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δεν προκαλεί πόνο σε υγιείς. Σε κάποια περιστατικά, όμως, ακρωτηριασμένων ασθενών, ασθενών με μεθερπητική νευραλγία, ασθενών με CRPS I ή II και σε ασθενείς με μετατραυματικές νευραλγίες, η τοπική διήθηση με νορεπινεφρίνη και η αύξηση του φυσιολογικού συμπαθητικού τόνου οδηγούν σε αυξημένα επεισόδια αυτόματου πόνου, μηχανικής υπεραλγησίας και καυσαλγίας. Η καυσαλγία, δηλαδή επίμονο και έντονο κάψιμο που προκαλεί δυσφορία και πόνο, αποτελεί το χαρακτηριστικό κλινικό στοιχείο της βλάβης ή του τραύματος μεγάλων νευρικών κλάδων (McMahon, 1991). Ο Roberts, το 1986, ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο «συμπαθητικά διατηρούμενος πόνος» (*σχήμα 13*). Υποστήριξε ότι ο πόνος, σε μερικούς ασθενείς, οδηγεί σε δυσλειτουργία του συμπαθητικού συστήματος, διαταραχή της περιφερικής κυκλοφορίας του αίματος και μυϊκές κράμπες (σπασμούς, εκφορτήσεις), στοιχεία που ενισχύουν και προκαλούν πόνο μεγαλύτερης έντασης (Roberts, 1986).



Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, υπάρχουν σήμερα αρκετοί λόγοι να πιστεύουμε ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ευθύνεται, σε κάποιο ποσοστό, για ειδικά σύνδρομα νευροπαθητικού, συμπαθητικά διατηρούμενου πόνου (*σχήμα 14*). Κατ' αρχήν, η συχνή διακύμανση της κλινικής εικόνας είναι χαρακτηριστική της ύπαρξης αγγειοκινητικής διαταραχής (central vasoconstrictor sympathetic reflexes). Το δέρμα, από κόκκινο και θερμό γίνεται ωχρό και κρύο, αλλαγή που μπορεί να συμβεί πολλές φορές στη διάρκεια της ημέρας, και που χαρακτηρίζει την ευμεταβλητότητα της λειτουργίας του συμπαθητικού. Σε βάθος χρόνου, η μια κατάσταση μεταπίπτει στην άλλη. Πρόσθετα στοιχεία εμπλοκής του συμπαθητικού είναι η ανιδρωσία, η ελαττωμένη εφίδρωση (υποϊδρωσία) ή υπεριδρωσία, όπως επίσης οι δυστροφικές αλλοιώσεις του δέρματος, το οποίο εμφανίζεται παθολογικά αλλοιωμένο και «γερασμένο». Ένα δεύτερο, ίσως πιο σημαντικό κλινικό εύρημα είναι ότι, χειρισμοί που μεταβάλλουν τη συμπαθητική δραστηριότητα, όπως οπτικά ή ακουστικά ερεθίσματα, θερμικό στρες ή συγκινησιακές καταστάσεις, όλα επιδεινώνουν τη κλινικού εικόνα του ασθενούς με συμπαθητικά διατηρούμενο πόνο. Τέλος, η δραστηριότητα επιδεινώνει (αντί να βελτιώνει) τον πόνο και τα συμπτώματα.



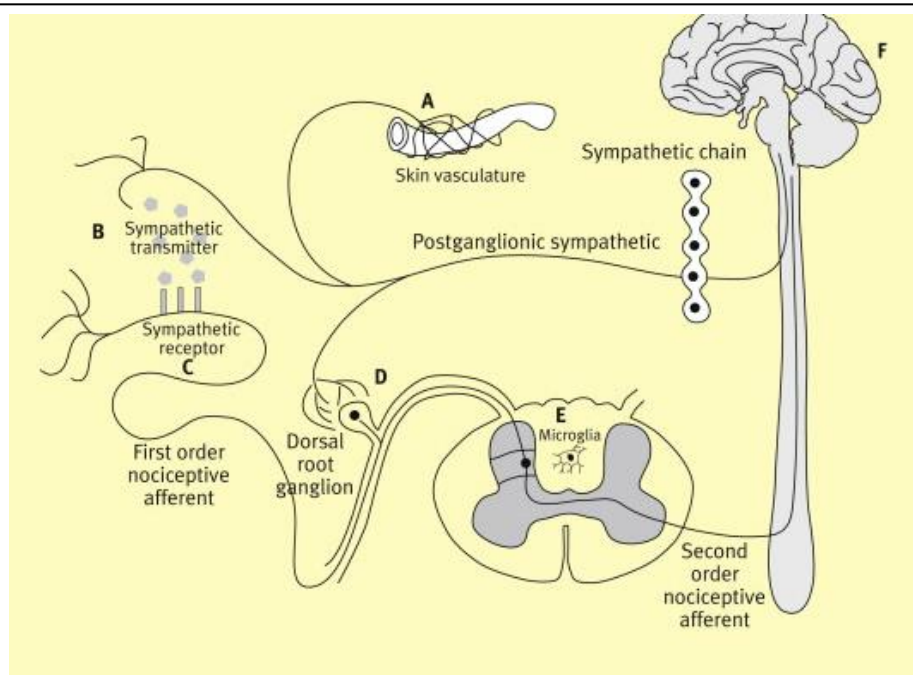
Σχήμα 14. Καράβης Μ, 2019

Ο Ritchards (Ritchards, 1967), αρχικά, έδειξε ότι η διατομή των συμπαθητικών νευρικών ινών είναι σταθερά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της καυσαλγίας σε νευροπαθητικό, συμπαθητικά διατηρούμενο πόνο. Ο συμπαθητικός αποκλεισμός με τοπικό αναισθητικό ή καταστροφή του νωτιαίου γαγγλίου, αποκλείουν σχεδόν ολοκληρωτικά τον πόνο και την καυσαλγία σε ασθενείς με CRPS I, ενώ οι αλλαγές στην εμφάνιση, τη λειτουργικότητα και τη συμπεριφορά των ασθενών μεταβάλλονται ουσιαστικά. Ασθενείς με συμπαθητικά διατηρούμενο πόνο, αν υποβληθούν σε συμπαθητικό αποκλεισμό ή χειρουργική συμπαθεκτομή βελτιώνονται σημαντικά στον πόνο, ενώ τοπική ένεση νορεπινεφρίνης προκαλεί υπεραλγησία (Wallin, et al., 1976) (Davis, et al., 1991). Περινευρική χορήγηση επινεφρίνης ή νορεπινεφρίνης σε ασθενείς με περιφερικά νευρινώματα επιδείνωσε την καυσαλγία. Είναι ενδιαφέρον, ότι εξαιρετικά μικρές δόσεις επιδερμικά χορηγούμενης νορεπινεφρίνης θα επιδεινώσει τα συμπτώματα των ασθενών με συμπαθητικά διατηρούμενη καυσαλγία, γεγονός που επιβεβαιώνει την ύπαρξη α2 αδρενεργικών υποδοχέων στις άκρως επιφανειακές νευρικές απολήξεις των αισθητικών νευρών του δέρματος και της επιδερμίδας, εκεί

δηλαδή που, σε κανονικές συνθήκες δεν θα έπρεπε να βρίσκονται (Zahid, et al., 2000). Όλα τα ανωτέρω αποτελούν ισχυρές ενδείξεις εμπλοκής του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στα συγκεκριμένα σύνδρομα πόνου.

Πλήθος ερευνητών έχει υποστηρίξει ότι τα συμπτώματα του συμπαθητικά διατηρούμενου πόνου (σύνδρομο σύμπλοκου περιοχικού πόνου ή αλγοδυστροφία), όπως επίμονη καυσalgία, αλλοδυνία, υπερπάθεια, ερυθρότητα και μεταβολές της χροιάς και της υφής του δέρματος, απώλεια τριχοφυΐας, οίδημα, κυτταρίτιδα, εφίδρωση και αφύσικες μεταβολές της θερμοκρασίας του δέρματος, αλλά και τα συστημικά, όπως η κόπωση και το αυτόματο νυκτερινό άλγος, μπορούν να θεραπευτούν με συμπαθητικό αποκλεισμό (Baron, et al., 2010) (Raja, et al., 1998) (Choi & Rowbotham, 1997).

Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης μιας σύζευξης μεταξύ συμπαθητικών μεταγαγγλιακών ινών και αλγαισθητικών προσαγωγών νευρικών ινών (adrenergic coupling) (**σχήμα 15**), η οποία αναπτύσσεται μετά από τραύμα ή άλλη ιστική βλάβη (ακόμη και απλή κάκωση ή διάστρεμμα), είτε στην περιφέρεια είτε στο οπίσθιο νωτιαίο γάγγλιο.



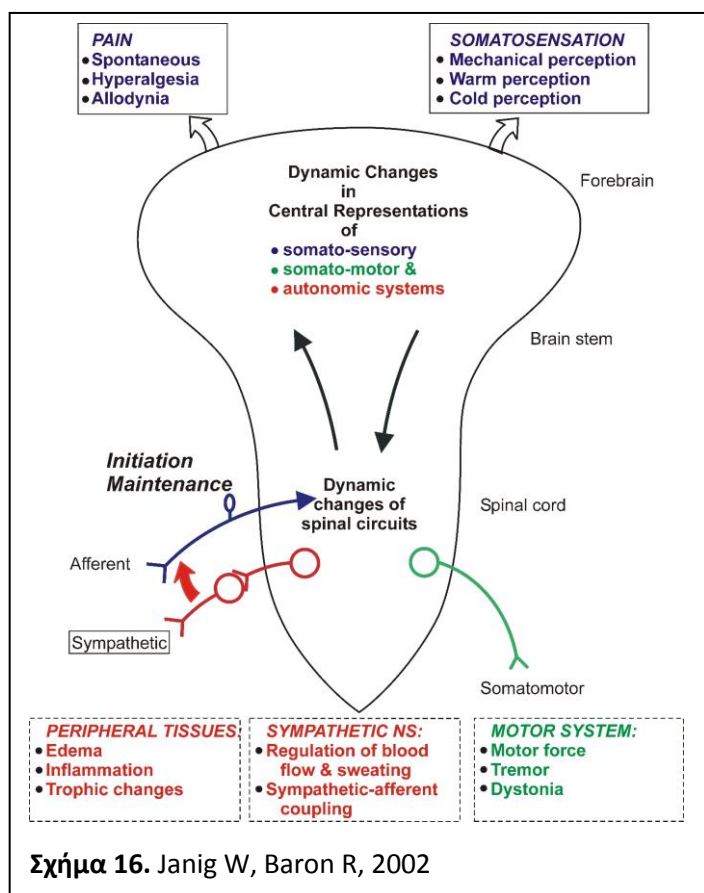
Σχήμα 15. Crockett A et al, 2011

Ένα αποτέλεσμα της αισθητικο-συμπαθητικής σύζευξης είναι η έκφραση αδρενεργικών υποδοχέων στην επιφάνεια των αισθητικών νευρικών ινών και η επέκταση εκβλαστήσεων συμπαθητικών ινών στο οπίσθιο νωτιαίο γάγγλιο, με άμεση συνέπεια, η συμπαθητική νευρική δραστηριότητα και οι κυκλοφορούσες κατεχολαμίνες να επηρεάζουν την λειτουργία του πρώτου προσαγωγού αισθητικού νευρώνα (Baron, 1998) (βλέπε επίσης και σχήμα 13). Επιπρόσθετα, η απελευθέρωση κυτταροκινών από τα μακροφάγα κύτταρα και αυξητικών παραγόντων από τα γλοιακά δορυφορικά κύτταρα αποτελεί το κατάλληλο σήμα για την διείσδυση των συμπαθητικών ινών στα οπίσθια νωτιαία γάγγλια και την εμφάνιση συμπαθητικών εκβλαστήσεων, που περιελίσσουν το γάγγλιο.

Με τον τρόπο αυτό, η περιφερική νευρική βλάβη θα προκαλέσει μια σειρά πλαστικών αλλαγών και στα δύο άκρα του αισθητικού νευρώνα, όπου ακόμη και άθικτοι, φυσιολογικοί νευρώνες, θα δημιουργήσουν παράπλευρες συνδέσεις με συμπαθητικές προ και μεταγαγγλιακές ίνες στο νωτιαίο γάγγλιο. Αυτή η επανοργάνωση των περιφερικών νεύρων οδηγεί, πλην της ανατομικής και σε χημική ζεύξη, που ευθύνεται για τη δράση της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης στους νεοσχηματισμένους, πλήρως λειτουργικούς α_2 αδρενεργικούς υποδοχείς στη περιφέρεια των αισθητικών νεύρων. Η εξαγγείωση πλάσματος, η αγγειοκινητική δράση της βραδυκινίνης, της ουσίας P και του CGRP πεπτιδίου και η μείωση του pH της περιοχής από την παρουσία H^+ και ελεύθερων ριζών, δρουν ταυτόχρονα ως ισχυρά ερεθίσματα των ελεύθερων νευρικών απολήξεων και των υποδοχέων της περιφέρειας και συντηρούν τις πλαστικές αλλαγές του νευρικού συστήματος σε κεντρικότερο επίπεδο (Nickel, 2012).

Παρόλα αυτά, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι, σύμφωνα με τον Janig (Janig, 1992) (Janig, 1996), είναι σχεδόν αδύνατο να συμπεράνουμε εμπλοκή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μόνον από τα κλινικά συμπτώματα και σημεία. Σήμερα πιστεύουμε ότι ο συμπαθητικά διατηρούμενος πόνος, που ερευνήθηκε για περισσότερο από 25 χρόνια, αφορά μια αλλοιωμένη ευαισθησία στην απάντηση των περιφερικών ιστών στη νοραδρεναλίνη, με συνέπειες και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Campbell, et al., 1992) (Campbell, et al., 1996). Η ευαισθησία αυτή οφείλεται στην αναπροσαρμογή των αδρενεργικών υποδοχέων στον περιφερικό νευρικό ιστό. Αυτό προκαλεί αυξημένη ευαισθησία στην παρουσία νοραδρεναλίνης, η οποία, όταν παράγεται (συμπαθητικοτονία) τροφοδοτεί το νευρικό σύστημα με πλήθος προσαγωγών ερεθισμάτων. Αυτά παράγουν βίαιη απάντηση από το συμπαθητικό

νευρικό, με αποτέλεσμα ακόμη περισσότερη παραγωγή νοραδρεναλίνης (out-to-in-to-out possitive feedback) (Campbell & Meyer, 2006) (σχήμα 16).



2.2.4. Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωση των νευρώνων (LTP ή ΜΔΕ) και Κεντρική Ευαισθητοποίηση.

Η ευαισθητοποίηση συνδέεται με την ενίσχυση της συναπτικής μεταβίβασης και αρχικά περιγράφηκε ως ένας μηχανισμός που σχετίζεται με τη μνήμη και τη μάθηση σε κύτταρα της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου. Τα αρχικά πειράματα έγιναν στο εργαστήριο του διάσημου νευροφυσιολόγου Per Andersen από έναν μεταπτυχιακό φοιτητή, τον Terje Lomo και δημοσιεύθηκαν από τον ίδιο στα

πλαίσια της διατριβής του το 1966 (Lomo, 1966). Στην περίληψη του άρθρου, ο Lomo ανέφερε ότι «...αυτός ο μηχανισμός είναι ένα παράδειγμα πλαστικών αλλαγών σε μία συστοιχία νευρώνων, και χαρακτηρίζεται από μια παρατεταμένη αύξηση της συναπτικής αποτελεσματικότητας. Το αποτέλεσμα, το οποίο μπορεί να διαρκεί ώρες, είναι ευθέως εξαρτώμενο από την συχνή χρήση του κυκλώματος...». Είναι σίγουρο ότι δεν συνειδητοποίησε το μέγεθος της ανακάλυψης του και δεν επιδίωξε να ψάξει περαιτέρω το φαινόμενο (Nicoll, 2017). Μερικά χρόνια μετά, ο Tim Bliss, ένας φοιτητής ψυχολογίας, συνάντησε τον Andersen σε ένα συνέδριο, και όταν του ανέφερε ότι ενδιαφέρεται για τους μηχανισμούς μνήμης και μάθησης, αυτός του απάντησε «μίλησε με τον Lomo. Αυτός κάτι έχει να σου πει γι' αυτό». Έτσι άρχισε μια στενή συνεργασία που κατέλεξε στο άρθρο «ορόσημο», το οποίο διαβάζουν όλοι ανεξαιρέτως οι νευροφυσιολόγοι τα τελευταία 45 χρόνια, ως κατεξοχήν μοντέλο για την νευροπλαστικότητα (Bliss & Lomo, 1973). Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι κατέγραψαν όλη τη διαδικασία της Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωσης ενός νευρώνα πριν

ανακαλυφθεί ο διαβιβαστής (γλουταμικό) και ο υποδοχέας (NMDA & AMPA) με τους οποίους το συγκεκριμένο φαινόμενο σχετίζεται.

Το φαινόμενο, λοιπόν έχει σχέση με τη μάθηση. Όταν ένα ζώο δεχθεί ένα βλαπτικό ερέθισμα, αντιδρά εντονότερα σε διάφορα άλλα, ακόμη και σε αβλαβή, ερεθίσματα. Όλα τα αντανακλαστικά του ενισχύονται. Η ευαισθητοποίηση αυτή μπορεί να είναι βραχύχρονη (λεπτά) ή μακρόχρονη (ώρες, ημέρες ή εβδομάδες). Η αλληλουχία των βιοχημικών σταδίων για την μελέτη της νευροπλαστικότητας και της ευαισθητοποίησης των νευρώνων έγινε με τη βοήθεια φαρμακολογικών, ηλεκτροφυσιολογικών και βιοχημικών μελετών (Kandel, et al., 1999).

Με το φαινόμενο, σχετίζεται επίσης η δευτεροπαθής υπεραλγησία και αλλοδυνία της δερματικής, παρακείμενης της ιστικής βλάβης, περιοχής. Η κεντρική ευαισθητοποίηση εμφανίζεται ως παρεπόμενο της έκτοπης δραστηριότητας των πρωτοταγών αλγαισθητικών νευρώνων της περιφέρειας, ενώ στα αρχικά στάδια δεν είναι απαραίτητη η ύπαρξη οποιασδήποτε δομικής αλλαγής στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Baron, et al., 2010). Υπάρχουν μεταβολές σε δομές του νωτιαίου μυελού που είναι υπεύθυνες για τη συντήρηση του αισθήματος του πόνου στον ασθενή. Η αυξημένη, παρατεταμένη, συνεχής και (ίσως) έκτοπη δραστηριότητα των νευρώνων προκαλεί δομικές αλλαγές στα συναπτικά κυκλώματα (τόσο προσυναπτικά όσο και μετασυναπτικά), δυσγενεσία και αυξημένη απόπτωση των ανασταλτικών ενδονευρώνων, παθολογική νευροαναγέννηση και μεταβολές στο στέλεχος, που επηρεάζουν την κεντρική αναστολή και την όδωση του κατιόντος συστήματος αναλγησίας (Βραχνού, 2017).

Συνεχείς εκφορτίσεις τις περιφερικές αισθητικές νευρικές ίνες δημιουργούν δυναμικά δράσης που επηρεάζουν τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, που με τη σειρά τους παράγουν διεγερτικά αμινοξέα και νευροπεπτίδια. Τα νευροπεπτίδια αυτά, που είναι συνήθως διεγερτικά (ουσία P και γλουταμικό οξύ), οδηγούν σε σημαντικές αλλαγές στον μετασυναπτικό νευρώνα, όπως, για παράδειγμα φωσφορυλίωση των NMDA και AMPA υποδοχέων ή υπερ-έκφραση των τασεοευαίσθητων διαύλων Na^+ (Wasner & Baron, 2006). Οι αλλαγές αυτές είναι υπερ-αρκετές για να ευαισθητοποιήσουν τους νευρώνες, επιτρέποντας στις Αβ και Αδ προσαγωγές ίνες να ενεργοποιήσουν τον δεύτερο αισθητικό νευρώνα της σωματ αισθητικής οδού. Κλινικά, αυτό σημαίνει ότι αβλαβή ερεθίσματα, όπως το απαλό βούρτσισμα, το άγγιγμα ή ο νυγμός, τα οποία φυσιολογικά δεν παράγουν δυσάρεστες αισθήσεις, να παράγουν πόνο και δυσφορία στον ασθενή. Παρόμοιοι μηχανισμοί είναι πιθανό να λαμβάνουν χώρα,

όχι μόνο στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, αλλά και σε υπερνωτιαίες δομές, προκαλώντας πόνο κεντρικής αιτιολογίας.

Επαναλαμβανόμενα υψηλής συχνότητας ερεθίσματα, προκαλούν χρονική άθροιση (temporal summation) ώσεων από τις χαμηλής αγωγιμότητας ίνες C, οι οποίες διεγείρουν τους νευρώνες β' τάξεως στο NM (πληθυσμός WDR νευρώνων, 5^ο μυελώδες πέταλο). Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται wind-up, είναι προσωρινό (msec), συντελεί όμως, στην ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης και αυξημένης διεγερσιμότητας της μετασυναπτικής μεμβράνης που επισυμβαίνει σε λίγα λεπτά αλλά διαρκεί πολλές ημέρες. Οι πρωταγωνιστές του φαινομένου wind-up είναι ο NMDA υποδοχέας και ο διεγερτικός διαβιβαστής που τον επηρεάζει, το γλουταμικό οξύ. Το γλουταμικό είναι ένα αμινοξύ που λειτουργεί στις συνάψεις ως νευροδιαβιβαστής δεσμευόμενο από τεσσάρων ειδών υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται στην υποδεκτική πλευρά της σύναψης: NMDA, AMPA, καϊνικοί και mGluR. Από αυτούς, οι AMPA και NMDA θεωρούνται «μόρια μνήμης». Όπως, όμως έχει γίνει ήδη αντιληπτό, η μνήμη σε αυτή την περιοχή του νωτιαίου μυελού, που σχετίζεται με την επεξεργασία των αισθητικών ερεθισμάτων, σχετίζεται με την παθολογία του χρόνιου πόνου.

Ενεργοποίηση των NMDA και AMPA υποδοχέων και η αυξημένη παρουσία του γλουταμικού στο μετασυναπτικό χώρο οδηγούν σε αθρόα είσοδο Ca^{++} και έναρξη ενός καταρράκτη ενδοκυττάρων γεγονότων που επανατροφοδοτούν την ήδη αυξημένη διεγερσιμότητα του β' αισθητικού νευρώνα. Η κλινική έκφραση όλων αυτών είναι η δυναμική αλλοδυνία, η υπεραλγησία και η επέκταση του πεδίου ευαισθησίας των νευρώνων στη περιφέρεια (Cohen & Mao, 2014) (Jensen & Baron, 2003) (Julius D, 2001) (Labrakakis, et al., 2011).

Το φαινόμενο wind-up (κούρδισμα) σχετίζεται με ομοσυναπτική διέγερση των νευρώνων. Η ετεροσυναπτική διέγερση σχετίζεται με δύο πολύ σημαντικές νευροφυσιολογικές μεταβολές: α) με την ευπλαστότητα των νευρώνων, β) την μακράς διάρκειας ενδυνάμωση των νευρώνων (Long Term Potentiation, LTP) και γ) τη μακράς διάρκειας καταστολή των νευρώνων (Long Term Depression, LTD).

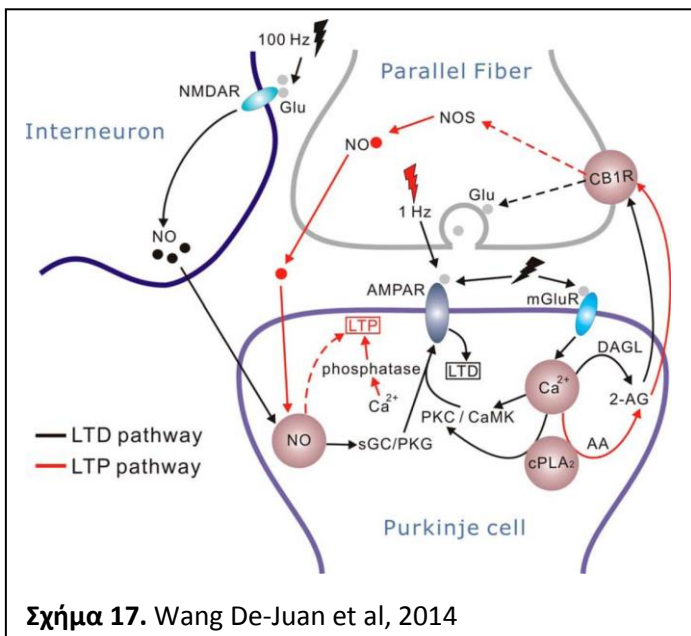
Η μακράς διάρκειας ενδυνάμωση (ενίσχυση ή ισχυροποίηση) μιας σύναψης σχετίζεται με την νευροπλαστικότητα και είναι μια διαδικασία εξαρτώμενη από την δραστηριότητα του νευρώνα και των συνάψεων του. Όσο μεγαλύτερη η δραστηριότητα (η χρήση του κυκλώματος), τόσο συντελείται η ενδυνάμωση των συνάψεων (Sandkuhler, 2000). Η πειραματική επιβεβαίωση του φαινομένου προήλθε από την πρωτοποριακή εργασία στον ιππόκαμπο κουνελιών, περιοχή σχετιζόμενη με μάθηση

και μνήμη, των Bliss και Lomo (Bliss & Lomo, 1973) (Bliss & Collingridge, 1993). Οι ερευνητές εφάρμοσαν υψηλής συχνότητας τετανικές διεγέρσεις στις ίνες της διατιτραίνουσας οδού και κατέγραφαν με δεύτερο ηλεκτρόδιο τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά (EPSPs) στην οδοντωτή έλικα. Μετά το πέρας της τετανικής διεγέρσης, το ίδιο απλό ερέθισμα, όταν εφαρμόζεται επαναληπτικά στην ίδια χαμηλή συχνότητα από το ίδιο διεγερτικό ηλεκτρόδιο, προκαλεί ένα μετατετανικό μετασυναπτικό δυναμικό μεγαλύτερου μεγέθους. Μια τέτοια ενίσχυση διαρκεί από λεπτά έως ώρες, απ' όπου και η ονομασία της (Αναστασιάδης Ι, 2015) (Kandel, et al., 1999).

Έκτοτε, η μελέτη για την περιγραφή των νευροφυσιολογικών μηχανισμών πίσω από την LTP των γλουταμινεργικών συνάψεων, των πολυπληθέστερων διεγερτικών συνάψεων στο νευρικό σύστημα, έγινε το πιο πολυμελετημένο πεδίο της σύγχρονης νευροφυσιολογίας. Αρχικά η LTP αφορούσε κυκλώματα του ιππόκαμπου και του φλοιού, αργότερα όμως η έρευνα επεκτάθηκε και σε άλλες περιοχές του νευρικού συστήματος. Τα νευροφυσιολογικά χαρακτηριστικά της μακράς διάρκειας ενδυνάμωσης μιας σύναψης (και μοιραία του κυκλώματος στο οποίο αυτή συμμετέχει) είναι κοινά για όλες τις περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Προϋπόθεση για την έναρξη της μακράς διάρκειας ενδυνάμωσης των συνάψεων είναι: (α) ενεργοποίηση της σύναψης μέσω προσυναπτικής δραστηριότητας (εισερχόμενα ερεθίσματα), (β) εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα, χωρίς δυνατότητα αναστολής (κανόνας του Hebb), και (γ) η άθροιση των μετασυναπτικών διεγέρσεων (ακόμη κι αν η κάθε μία από αυτές δεν είναι ικανής ισχύος, αλλά στο σύνολό τους προκαλούν την έκλυση της δυναμοποίησης της σύναψης). Για να κινητοποιηθεί η μακράς διάρκειας ενδυνάμωση είναι προφανώς αναγκαία η εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα σε βαθμό μεγαλύτερο από εκείνον που προκαλείται από μια απλή διεγερτική προσυναπτική είσοδο. Τελικά, η λειτουργία των νευρωνικών δικτύων τροποποιείται μέσω (α) ενίσχυσης των ήδη υπάρχουσών συνάψεων, (β) αλλαγής στον αριθμό των συνάψεων με αύξηση ή μείωση του αριθμού τους (επιστράτευση νέων) και (γ) ρύθμισης της διεγερσιμότητας μεμονωμένων νευρώνων. Το φαινόμενο της LTP μπορεί να χωριστεί σε τρία στάδια: την πρόκληση (induction), τη σταθεροποίηση (consolidation) και την έκφραση (expression), τα οποία θα αναλυθούν (Bliss & Collingridge, 1993) στη συνέχεια.

Έχουν επισημανθεί δύο τύποι LTP: η LTP που εξαρτάται από τους NMDA υποδοχείς του μετασυναπτικού νευρώνα και η LTP που δεν εξαρτάται από αυτούς. Θα περιγράψουμε δύο κύριες λειτουργικές φάσεις: Μια πρώιμη (early LTP, E-LTP) και μια όψιμη (late-LTP, L-LTP). Γενικότερα, στην πρώιμη φάση της LTP λαμβάνουν



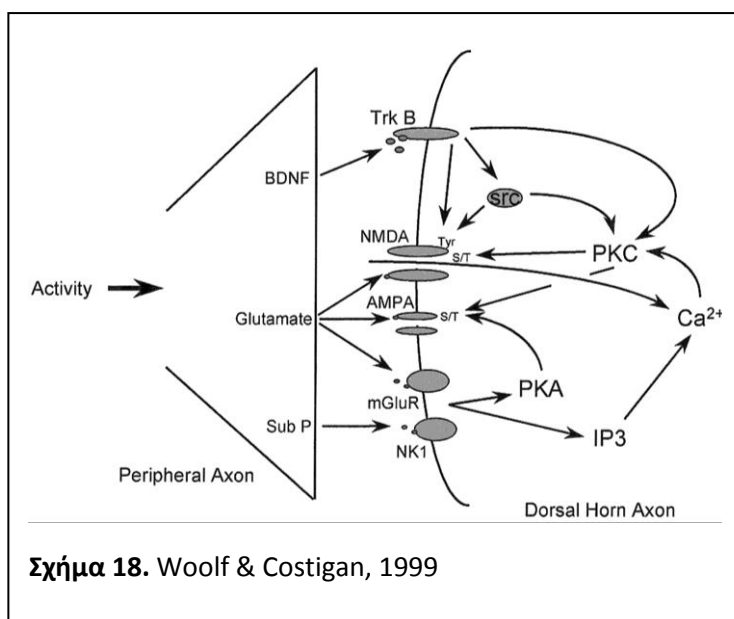
χώρα κυρίως φωσφορυλιώσεις με τις οποίες επέρχεται μια προσωρινή αλλαγή στη λειτουργικότητα της σύναψης, ενώ στην όψιμη φάση υπάρχει έκφραση γονιδίων, σύνθεση νέων πρωτεϊνών και μακροχρόνιες αλλαγές στο νευρωνικό κύκλωμα (Michmizos & Balogiannis, 1999) (σχήμα 17).

Κυρίαρχο στοιχείο για

την έναρξη της LTP είναι η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων στο μετασυναπτικό νευρώνα. Αυτό θα συμβεί διεγείροντας τον περιφερικό νευρώνα (και επομένως τη σύναψη) με υψηλής συχνότητας ερεθίσματα (20-200 Hz για μερικά δευτερόλεπτα). Αυτή ακριβώς είναι η μεθοδολογία με την οποία επιτυγχάνεται στο εργαστήριο η ενδυνάμωση των συνάψεων ενός κυκλώματος νευρώνων της σωματοαισθητικής οδού, δηλαδή με ηλεκτρικές (τετανικές) διεγέρσεις των περιφερικών νευρών (Αδ και C ινών) της τάξης των 100-400 παλμών κάθε 2-100 Hz (ονομάζονται εκρηκτικοί παλμοί). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι φυσικά βλαπτικά ερεθίσματα που δρουν παρατεταμένα, όπως ηλιακά εγκαύματα, μώλωπες, φλεγμονή ή νευρική βλάβη, μπορούν να παράγουν μακρόχρονη ενδυνάμωση στις συνάψεις των επιφανειακών στιβάδων του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού, όπως μελετήθηκε σε γάτες υπό γενική αναισθησία (Sandkuhler & Liu, 1998). Τα εξαρτημένα ερεθίσματα (conditioning stimuli) που παράγουν μακράς διάρκειας ενδυνάμωση στις λεπτές πρωτοταγείς αισθητικές ίνες είναι ταυτόσημα με αυτά που πυροδοτούν υπεραλγησία και αλλοδυνία και μοιράζονται παρόμοιους μηχανισμούς, παρόμοιες ενδοκυττάρειες σηματοδοτικές οδούς, ίδια χρονική εξέλιξη και φαρμακολογικό προφίλ.

Η συναπτική ενδυνάμωση επέρχεται μέσω ενός βιοχημικού δρόμου που εξαρτάται από την οδό του Ca^{2+} . Με την προκαλούμενη συναπτική διέγερση, το

γλουταμικό οξύ, που απελευθερώνεται ως νευροδιαβιβαστής από τον προσυναπτικό νευρώνα, συνδέεται τόσο με τους AMPA όσο και με τους NMDA υποδοχείς (**σχήμα 18**). Οι AMPA υποδοχείς είναι διαπερατοί στο Na^+ , στο K^+ και εν μέρει στο Ca^{2+} . Μέσω των AMPA υποδοχέων διέρχεται το μεγαλύτερο ποσοστό του εισερχόμενου ρεύματος ιόντων που προκαλεί τη μετασυναπτική διέγερση. Θα προσπαθήσουμε να την περιγράψουμε απλά. Το γλουταμικό δεσμεύεται στους AMPA υποδοχείς μόνο για μερικά δευτερόλεπτα, ενώ μόλις αποδεσμευθεί, οι ιοντικοί διάυλοι κλείνουν και ο νευρώνας ησυχάζει. Το δυναμικό ηρεμίας επιστρέφει. Ο AMPA, εξ άλλου είναι ένας πολύ απλός διάυλος. Ότι δώσεις, αυτό θα πάρεις.



Ο μηχανισμός αυτός επιτρέπει την ταχεία μεταφορά διανευρικής, ανεπεξέργαστης πληροφορίας. Η εικόνα αλλάζει, όταν το γλουταμικό δεσμευθεί στον μετασυναπτικό NMDA υποδοχέα. Αυτός σχετίζεται με την συναπτική πλαστικότητα, τον μηχανισμό μνήμης και μάθησης και την μακράς διάρκειας νευρωνική μνήμη, σε όλα τα επίπεδα του νευρικού

συστήματος.

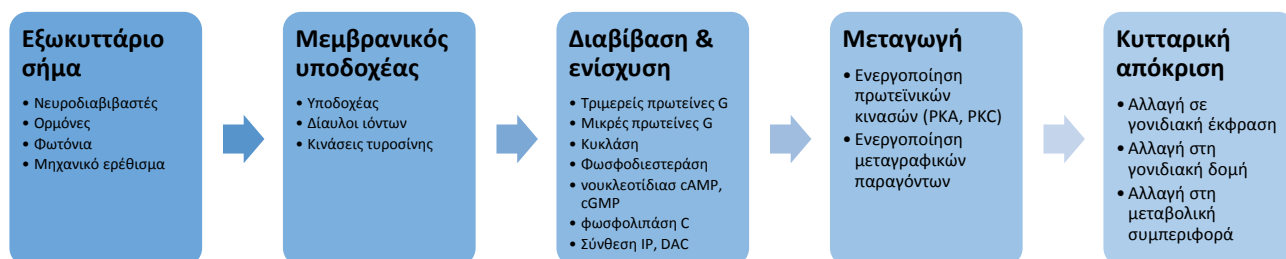
Όταν μια σύναψη ενεργοποιηθεί αργά και με ήπια ερεθίσματα, οι NMDA υποδοχείς δεν συμβάλλουν ενισχύουν την μετασυναπτική διέγερση λόγω του γεγονότος ότι είναι αποκλεισμένοι από ένα ιόν Mg^{2+} . Ο διάυλος κλείνει γρήγορα και η σύναψη ηρεμεί. Με την επανάληψη της εκπόλωσης του μετασυναπτικού νευρώνα και με τετανικά, ταχεία, βίαια και συνεχόμενα ερεθίσματα, το ηλεκτρικό δυναμικό που δημιουργείται είναι πολύ ισχυρό και απωθεί το Mg^{2+} . Αυτό αποσπάται από τον NMDA υποδοχέα, συνδέεται η γλυκίνη, ως συναγωνιστής και έτσι επιστρατεύονται οι υποδοχείς για να συμμετέχουν στη διέγερση. Το αποτέλεσμα είναι μια ισχυρή και παρατεταμένη εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα και ενίσχυση του κυκλώματος. Το αποτέλεσμα είναι η διέλευση Na^+ , K^+ αλλά και Ca^{2+} , μέσω του διαύλου του NMDA υποδοχέα. Η αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο προκύπτει ως αποτέλεσμα όχι μόνο της εισόδου από τους NMDA υποδοχείς, αλλά και της

ταυτόχρονης ενεργοποίησης των μεταβοτρόπων υποδοχέων γλουταμικού οξέος (mGluRs) και της εξόδου ασβεστίου από ενδοκυττάρια αποθήκες. Τα ιόντα Ca^{2+} εισέρχονται στον ενδοκυττάριο χώρο και από τους τάσεοεξαρτούμενους διαύλους Ca^{2+} (Voltage Gated Calcium channels, VDCC).

Η εισροή κύματος Ca^{2+} α) ενημερώνει τον πυρήνα του νευρικού κυττάρου για την ενεργοποίηση των NMDA διαύλων (άρα για την δραστηριότητα στο άκρο του κυττάρου) και β) το ίδιο το Ca^{2+} δεσμεύεται σε πρωτεΐνες πολύ κοντά στην σύναψη. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι συνδεδεμένες με τους NMDA υποδοχείς. Έτσι δημιουργείται μια μοριακή μηχανή χημικών τροποποιήσεων και ανατροφοδότησης, ένα γεγονός που συνιστά ένα πρώτο στάδιο κυτταρικής μνήμης και μάθησης (Παπαδοπούλου-Νταιφώτη, et al., 2007).

Τα γεγονότα λοιπόν έχουν ως εξής: ένα εξωκυττάριο σήμα (το γλουταμικό) προσδέθηκε στους AMPA & NMDA υποδοχείς και προκάλεσε ένα κύμα εισροής Ca^{2+} . Στο κυτταρόπλασμα, κοντά στη συναπτική μεμβράνη τα ιόντα Ca^{2+} προσδένονται στην καλμοδουλίνη, προκαλώντας αλλαγές στην δομή της πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης να προσδένεται με τη σειρά του σε άλλες πρωτεΐνες οδηγώντας σε περαιτέρω αλλαγές. Ένα αναπόσπαστο στοιχείο του μοριακού μηχανισμού της Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωσης είναι η πρωτεϊνική κινάση II, που εξαρτάται από το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης (Ca^{2+} /calmodulin dependent protein Kinase II, CaMKII). Η CaMKII είναι από τις πρωτεΐνες που αφθονούν στο κυτταρόπλασμα του νευρώνα. Στην περίπτωση που η λειτουργία ανασταλεί ή υπάρχει γενετικό έλλειμμα, το φαινόμενο της μακράς διάρκειας ενδυνάμωσης της σύναψης δεν αναπτύσσεται κανονικά (Sandkuhler, 2000). Η ενεργοποίηση της CaMKII φαίνεται να παρουσιάζει διαβάθμιση. Έτσι, μια ήπια αύξηση της συγκέντρωσης των Ca^{2+} ενεργοποιεί την CaMKII, αλλά απενεργοποιείται σε 0,1–0,2 sec. Όταν η συγκέντρωση των ιόντων Ca^{2+} αυξηθεί περισσότερο, τότε λαμβάνει χώρα αυτοφωσφορυλίωση. Όταν η CaMKII αυτοφωσφορυλιώνεται, τότε η δράση της καθίσταται ανεξάρτητη του συμπλόκου Ca^{2+} /καλμοδουλίνης, δηλαδή ακόμη και όταν τα επίπεδα του ενδοκυττάρια Ca^{2+} επανέλθουν στα προ της εισόδου επίπεδα. Η CaMKII συνδέεται με τους NMDA υποδοχείς και σταδιακά η σύνδεση γίνεται σταθερότερη. Όταν γίνει η σύνδεση της CaMKII με την υπομονάδα NR2B (N-methyl-D-aspartate receptor subunit, NR2B), τότε η ενεργοποίησή της παραμένει, παρά την αποσύνδεση από το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης.

Το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδοουλίνης ανοίγει έναν ακόμη δρόμο για την έκφραση της Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωση. Αυτός αφορά την ενεργοποίηση της αδενυλκυκλάσης, η οποία ενεργοποιείται και φωσφορυλιώνει πολλούς πρωτεϊνικούς στόχους και είναι ένας βασικός μηχανισμός μεταγωγής σήματος. Η αδενυλική κυκλάση (Adenylate Cyclase, AC), καταλύει τη μετατροπή του ATP σε cAMP. Το cAMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (Protein Kinase A, PKA). Η PKA ενεργοποιεί την αντίδραση της MAPK (πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο - Mitogen Activated Protein Kinase). Η χορήγηση αναστολέων της MAPK εμποδίζει τη διατήρηση της Μακράς διάρκειας Ενδυνάμωση και κατ' επέκταση την αποθήκευση πληροφοριών στη μακροπρόθεσμη μνήμη. Η κινάση η ρυθμιζόμενη από εξωκυττάρια σήματα (Extracellular Signal Regulated Kinase, ERK) που ανήκει στην υπεροικογένεια της MAPK ενεργοποιείται ως επακόλουθο της αύξησης των Ca^{2+} (ERK1 και ERK2). Η κινητοποίηση της ERK προκαλείται όχι μόνο από την PKA, αλλά και από άλλα μόρια, όπως η PKC, η CaMKII και η φωσφατιδυλινοσιτολη 3-κινάση (PI3K). Η ERK έχει ως υποστρώματα άλλα μόρια, όπως τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες MAP-2 (Microtubule Associated Protein-2), καθώς και πυρηνικές πρωτεΐνες, όπως ο μεταγραφικός παράγοντας CREB (cAMP Response Element Binding Protein), που ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων, στις περιοχές υποκινητή (promoter) ή ενισχυτή (enhancer) ανοδικά του κωδικονίου έναρξης περιέχουν στοιχεία αποκρινόμενα στο cAMP (cAMP response elements, CRE). Εκτός από την οδό της MAPK, η ίδια η PKA μπορεί να μεταναστεύσει στον πυρήνα προκαλώντας φωσφορυλίωση στον CREB στο αμινοξύ σερίνη 133 (Ser133). Ένα απλό σχήμα για την αναπαράσταση του καταρράκτη των γεγονότων που οδηγούν στην συναπτική πλαστικότητα και μάθηση θα ήταν βοηθητικό.



Μια πρωτεΐνη με σημαντικό ρόλο τόσο στη ΜΔΕ όσο και στη νευρογένεση είναι ο εγκεφαλογενής νευροτρόφος παράγοντας BDNF (brain derived neurotrophic factor). Ο BDNF είναι μια γνωστή νευροτροφίνη, που βρίσκεται σε αφθονία στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Ο BDNF διαχέεται στον εξωκυττάριο χώρο και συνδέεται με τον υποδοχέα TrkB, έναν ειδικό υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης (Trk) τόσο στον μετασυναπτικό όσο και στον προσυναπτικό νευρώνα, καθώς επίσης και με ένα χαμηλότερης συγγένειας υποδοχέα, τον p75 (θα δούμε αργότερα να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στη μικρογλοία μέσω της οδού ATP / P2X4 ? BDNF). Ακολουθεί η αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα TrkB και στη συνέχεια η ενεργοποίηση των τυροσινικών κινασών. Ακολούθως, ενεργοποιούνται οι οδοί των MAPK, της PI3K και της φωσφολιπάσης C-γ (PLC-γ). Με αυτή την αλυσίδα ενεργειών επέρχεται και πάλι η ενεργοποίηση πυρηνικών διαδικασιών με την περαιτέρω έκφραση γονιδίων και τη σύνθεση πρωτεϊνών στο μετασυναπτικό νευρώνα, ενώ στον προσυναπτικό νευρώνα μέσω και πάλι της ενεργοποίησης της οδού MAPK ενισχύεται η απελευθέρωση γλουταμικού οξέος.

Μέσω τέτοιων διαδικασιών η Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωση περνά στην όψιμη φάση, κατά την οποία η μετασυναπτική δραστηριότητα διατηρείται για ώρες ή ημέρες. Ουσιαστικά, η όλη αλυσίδα αντιδράσεων της MAPK αποτελεί μια χαρακτηριστική περίπτωση βιοχημικής σύνδεσης της συναπτικής μεμβράνης με τον πυρήνα.

Η φωσφορυλίωση του AMPA υποδοχέα αποτελεί ένα παράλληλο σηματοδοτικό μονοπάτι. Η CaMKII προκαλεί τη φωσφορυλίωση της GluR1 υπομονάδας του AMPA υποδοχέα στο αμινοξύ σερίνη 831 (Ser831). Το γεγονός αυτό αυξάνει την αγωγιμότητα του AMPA υποδοχέα, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη και ταχύτερη απόκρισή του στο ερέθισμα που προέρχεται από τη σύνδεση του γλουταμικού οξέος. Η αύξηση του αριθμού των AMPA υποδοχέων στο μετασυναπτικό νευρώνα, μια πρώτη ισχυρή ένδειξη για την αύξηση των AMPA υποδοχέων κατά την έκφραση της Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωσης, ελήφθη από τη μελέτη των επονομαζόμενων «σιωπηλών συνάψεων». Σε τέτοιες συνάψεις υπάρχει έλλειψη AMPA υποδοχέων στη μετασυναπτική μεμβράνη. Το μετασυναπτικό ρεύμα μετά από μια απλή προσυναπτική διέγερση είναι ελάχιστο, λόγω του γεγονότος ότι οι NMDA υποδοχείς δεν έχουν την ικανότητα για πρόκληση ρεύματος όταν η προσυναπτική διέγερση είναι μικρή. Με την εφαρμογή ΜΔΕ ανιχνεύτηκαν AMPA υποδοχείς, οι οποίοι προφανώς δημιουργήθηκαν και προστέθηκαν στη μετασυναπτική μεμβράνη. Αυτό που αποδείχθηκε ήταν η ύπαρξη

ενός μεγάλου αριθμού AMPA υποδοχέων, οι οποίοι δεν βρίσκονται στη σύναψη, αλλά εκατέρωθεν αυτής τόσο στον ενδοκυττάριο όσο και στον εξωκυττάριο χώρο. Οι εν λόγω υποδοχείς μεταφέρονται κατά την έκφραση της ΜΔΕ και ενσωματώνονται στη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα. Σημαντικό ρόλο στη συγκεκριμένη διαδικασία διαδραματίζουν η CaMKII και η σταργαζίνη (Αναστασιάδης & Γαρύφαλλος, 2015).

Στα όψιμα αποτελέσματα της Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωσης περιλαμβάνονται και μορφολογικές αλλαγές, όπως η ανάπτυξη νέων δενδριτικών ακανθών (dendritic spines) και η μεγέθυνση των ήδη υπάρχοντων ή ακόμη και η ανάπτυξη νέων συνάψεων. Ένας μηχανισμός με τον οποίο η Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωση φαίνεται να οδηγεί στην αύξηση του μεγέθους των δενδριτικών ακανθών είναι η αύξηση της ποσότητας του κυτταροσκελετού της F-ακτίνης στις άκανθες. Η αποφωσφορυλίωση της κοφιλίνης (cofilin) έχει ως αποτέλεσμα την αποσυναρμολόγηση / αποπολυμερισμό της F-ακτίνης, ελέγχοντας με αυτόν τον τρόπο την ποσότητα της πολυμερισμένης πρωτεΐνης. Κατά την ανάπτυξη της Ενδυνάμωσης Μακράς Διάρκειας επέρχεται ενεργοποίηση της κινάσης PAK, η οποία φωσφορυλιώνει την κοφιλίνη καθιστώντας την με αυτόν τον τρόπο ανενεργή, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της F-ακτίνης. Ένας ακόμη παράγοντας που επιδρά στις άκανθες είναι ο Wnt-2 (Wingless type MMTV integration site family member2), μια γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των Wnt και η οποία κινητοποιεί την αύξηση της διακλάδωσης των δενδριτών. Η έκφραση της γλυκοπρωτεΐνης Wnt-2 ρυθμίζεται από τον μεταγραφικό παράγοντα CREB.

Η Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωση δεν περιλαμβάνει μόνο μετασυναπτικές, αλλά και προσυναπτικές διεργασίες. Ένας από τους κύριους παλίνδρομους αγγελιοφόρους, από το προσυναπτικό προς το μετασυναπτικό νευρώνα, είναι το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide, NO). Η σύνθεση του NO καταλύεται από ένζυμα που ονομάζονται συνθετάσες του NO. Τα εν λόγω ένζυμα δέχονται τη ρύθμιση από το σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης, αποτελώντας με αυτόν τον τρόπο ένα σύνδεσμο μεταξύ των μετασυναπτικών διεργασιών που προκαλούνται από τη Μακράς Διάρκειας Ενδυνάμωση των συνάψεων και την έκλυση NO. Ως στόχοι του NO στον προσυναπτικό νευρώνα πιθανολογούνται οι ευαίσθητες στο NO γουανυλικές κυκλάσες (NO-GCs 1 και 2), που οδηγούν στην παραγωγή cGMP, κυκλοοξυγενάσες και η ADP-ριβοσυλτρανσφεράση. Οι αντιδράσεις αυτές οδηγούν σε αύξηση της έκκρισης γλουταμικού οξέος, όπως επιβεβαιώνεται από πειραματική έγχυση NO στη CA1

περιοχή του ιππόκαμπου σε τρωκτικά. Με την εφαρμογή δεικτών προσυναπτικής δραστηριότητας φάνηκε ότι μετά από την έκφραση της ΜΔΕ επέρχεται αύξηση στην απελευθέρωση γλουταμικού οξέος από τον προσυναπτικό νευρώνα.

Το φαινόμενο της μακρόχρονης ευαισθητοποίησης δεν διαρκεί επ' αόριστον αλλά θα σταθεροποιηθεί μετά από μερικές ώρες ή εβδομάδες (ίσως μεταπέσει σε μακρόχρονο εθισμό ο οποίος οδηγεί σε απώλεια συνάψεων) (Kandel, et al., 1999), εφόσον: (α) απελευθερωθούν συναπτοπυρηνικοί αγγελιοφόροι, όπως το cAMP, από τις ενδυναμωμένες συνάψεις, (β) προκληθεί ενεργοποίηση και μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων σε mRNA, (γ) ολοκληρωθεί η πρωτεϊνοσύνθεση, (δ) συνεχιστεί η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου και η συνεχιζόμενη είσοδος του μέσω των τασσεοελεγχόμενων διαύλων ασβεστίου (voltage-dependent Calcium channels ή VDCC). Αν κάποια από τις παραπάνω συνθήκες δεν εκπληρωθεί ή αν για ερευνητικούς σκοπούς ανασταλεί, τότε δεν μονιμοποιείται η ενδυνάμωση αλλά παρατηρείται μόνο βραχυπρόθεσμα ενισχυμένη δραστηριότητα, γνωστή ως βραχύχρονη διευκόλυνση (Short-Term Potentiation ή STP), η οποία διαρκεί κάποια λεπτά ή το πολύ κάποιες ώρες (Μιχμίζος, et al., 2004) (Michmizos & Balogiannis, 1999). Και αυτή η λειτουργία χρησιμοποιεί την ομοιοπολική τροποποίηση των προϋπαρχουσών πρωτεϊνών ώστε να συγκρατηθεί μια ρύθμιση ή ένα στοιχείο για μικρό χρονικό διάστημα.

Στην περίπτωση κατά την οποία η είσοδος του Ca^{2+} είναι μικρή, τότε αντί για τις κινάσες κινητοποιούνται οι φωσφατάσες και αρχίζει μια αλυσίδα αντιδράσεων, που οδηγεί στο αντίστροφο φαινόμενο, το οποίο είναι η αποδυνάμωση της συναπτικής λειτουργίας (long term depression, LTD). Η φυσιολογική συναπτική λειτουργία, επομένως, μπορεί, εκτός της ενδυνάμωσης, να αποδυναμωθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, στοιχείο ιδιαίτερα χρήσιμο στη θεραπευτική του χρόνιου πόνου. Η αποδυνάμωση της σύναψης απαιτεί διεγέρσεις χαμηλής συχνότητας, της τάξης των 1-2 Hz για 15 λεπτά, ενώ απαιτεί μικρότερη ποσότητα Ca^{2+} .

Είναι χρήσιμο να αναφερθεί στο σημείο αυτό, ότι η κατιούσα αναλγητική οδός ελέγχει σε ένα βαθμό την προ και μετασυναπτική δραστηριότητα στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Όταν αυτή η αναστολή αποτυγχάνει, τότε ακόμη και ερεθίσματα που δεν θα ενεργοποιούσαν την μετασυναπτική μεμβράνη επαρκώς, παράγουν LTP. Αυτός είναι ο λόγος που η μακρόχρονη ευαισθητοποίηση παράγεται κάτω από τελείως διαφορετικές συνθήκες σε ακέραια (υγιή) εν σχέση με ζώα στα οποία έχει διαχωριστεί χειρουργικά ο νωτιαίος μυελός από τον εγκέφαλο (spinalized animals). Επομένως, η κατιούσα ανασταλτική οδός (το ενδογενές σύστημα αναλγησίας) πρέπει να είναι

λειτουργικά ανεπαρκές ή πλήρως ελλειμματικό για να επιτευχθεί μακροχρόνια ενδυνάμωση των νωτιαίων συνάψεων της σωματισθητικής οδού, άρα να εμφανισθεί σύνδρομο χρόνιου πόνου.

Εκτός από την έκτοπη δραστηριότητα, η φλεγμονή, ενοχοποιείται επίσης για κάποια σύνδρομα χρόνιου πόνου. Μια νευρική βλάβη στη περιφέρεια παράγει ενεργοποίηση και μετανάστευση μακροφάγων κυττάρων στο περιφερικό νεύρο αλλά και στον νωτιαίο μυελό (το μυελοτόμιο του αντίστοιχου νευροτομίου). Αυτά προκαλούν ευαισθητοποίηση και πόνο, απελευθερώνοντας διάφορες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, μεταξύ των οποίων και TNFα (Scholz J, 2007). Βλέπουμε, λοιπόν, μετά από βλάβες στο περιφερικό ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η μικρογλοία να ενεργοποιείται και να εκκρίνει τροποποιητές της νευρικής λειτουργίας και μεσολαβητές της φλεγμονής, στοιχεία που συντηρούν τον νευροπαθητικό πόνο (Saab, et al., 2008) (Milligan & Watkins, 2009). Αυτή η κινητοποίηση του ανοσιακού γύρω από τον νευρικό ιστό οδηγεί σε κεντρική ευαισθητοποίηση, δηλαδή μειωμένο ουδό και αυξημένη ευερεθιστότητα κυτταροπλασματικής μεμβράνης των νεύρων. Τόσο η κεντρική, όσο και η περιφερική ευαισθητοποίηση μπορεί κάλλιστα να επηρεάσει και ανέπαφους αλγούποδοχείς.

Τελευταία, μια μικρή επανάσταση έρχεται να αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον μας για τα φαινόμενα αυτά, μια νέα μορφή συναπτικής πλαστικότητας εξαρτώμενη από τα γλοιακά κύτταρα (αστροκύτταρα και μικρογλοία). Τα στοιχεία έρχονται από την Ιατρική Σχολή της Βιέννης και δείχνουν ότι τα γλοιακά κύτταρα συμβάλλουν στην ικανότητα του νευρικού συστήματος να προκαλεί μακράς διάρκειας ενδυνάμωση των κυκλωμάτων του (Clark, et al., 2015). Ίσως να υπάρχουν δύο μηχανισμοί, ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλον, ένας νευρωνικός και ένας γλοιακός, οι οποίοι σχετίζονται με την LTP (Li, et al., 2019).

Συνοπτικά, τα γεγονότα που λαμβάνουν χώρα (συχνά ως σύνολο και όχι ως μεμονωμένα περιστατικά) ώστε να εκκινήσουν μηχανισμοί, που τελικά θα οδηγήσουν σε κεντρική ευαισθητοποίηση περιγράφονται ως εξής:

- Μεταβολές στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών και των νευροτροποποιητικών ουσιών [π.χ. ενεργοποίηση κινασών, που προάγουν τη λειτουργία ενδοκυττάρων ενζύμων (π.χ. η ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A2 προκαλεί αυξημένη παραγωγή λιπιδικών μεταβολιτών)]
- Φωσφορυλίωση των NMDA υποδοχέων και αυξημένη πυκνότητα των συγκεκριμένων υποδοχέων λόγω αυξημένης σύνθεσης ιοντικών διαύλων και πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού, όπως οι δίαυλοι AMPA.
- Άρση αναστολής από τις κατιούσες τροποποιητικές του πόνου ίνες, ενεργοποίηση διεγερτικών κατιούσων ινών, απώλεια ανασταλτικού ελέγχου από τους GABA-εργικούς και γλυκινεργικούς διάμεσους νευρώνες

- Παθολογική εκβλάστηση δενδριτών με διείδυση σε γειτονικές στοιβάδες του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού
- Μηχανισμοί νευρωνικής πλαστικότητας (LTP, wind-up)
- Συμμετοχή μη νευρικών κυττάρων όπως αυτά της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων

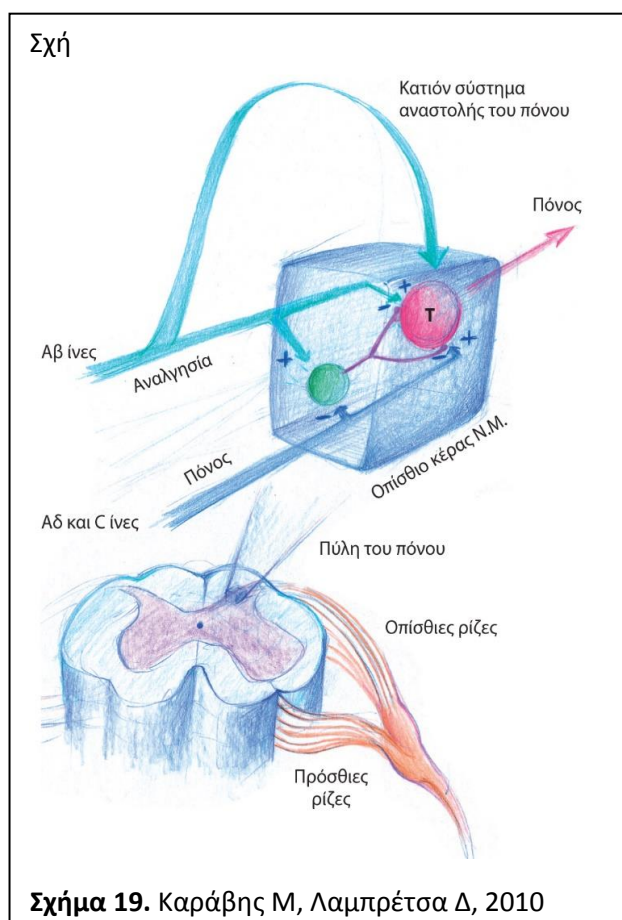
Στο κεφάλαιο αυτό χρησιμοποιήσαμε συχνά τον όρο «κεντρική ευαισθητοποίηση» εννοώντας, σύμφωνα με τον ορισμό της IASP, «την αυξημένη ετοιμότητα των αλγαισθητικών νευρώνων στο επίπεδο του κεντρικού νευρικού συστήματος» (increased responsiveness of nociceptive neurons in the central nervous system) (Lynn 1977). Όμως, σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, από αυξημένη απαντητική ετοιμότητα των αλγαισθητικών νευρώνων μπορεί να προκύψει αύξηση του πόνου (όπως περιγράφει το φαινόμενο), αναλγησία (αν οι αλγαισθητικοί νευρώνες έχουν και ανασταλτική λειτουργία) ή άλλες, άσχετες με τον πόνο, λειτουργίες (όπως στην περίπτωση των κινητικών νευρώνων). Σύμφωνα με τον Sandkuhler (2009), μόνο μια υποκατηγορία των αλγαισθητικών νευρώνων (οι επονομαζόμενοι principal pain neurons) παράγουν πόνο όταν ευαισθητοποιηθούν (Sandkuhler Jurgens, 2017) (Xanthos & Sandkuhler, 2014) (Sandkuhler J, 2013).

2.2.5. Άρση της αναστολής μεταβίβασης (κατιούσα αναστολή)

Ο έλεγχος του πόνου και η ενεργοποίηση ενδογενών συστημάτων αναλγησίας, αποτελεί ένα εξελικτικό πλεονέκτημα για την επιβίωση των ειδών. Σε κατάσταση μάχης, η αύξηση της αντοχής στον πόνο, η κινητοποίηση, δηλαδή, ενδογενών συστημάτων αναλγησίας και το κλείσιμο των «πυλών πόνου» στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, μειώνει την αγωγή των σημάτων πόνου από το σώμα προς τον εγκέφαλο, αφήνοντάς τον αναπόσπαστο να πάρει τις καλύτερες αποφάσεις, ώστε η μάχη να έχει καλή έκβαση. Είναι βιολογικά χρήσιμο, όταν ένα ζώο δραπετεύει από τον θηρευτή του, να αισθάνεται λιγότερο πόνο από τις πληγές της μάχης που προηγήθηκε, ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες να επιβιώσει. Έχουμε πλήθος δεδομένων που αποδεικνύουν ότι υπάρχουν σημαντικά νευρωνικά κυκλώματα που, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, διαμορφώνουν, συνήθως αναστέλλουν, τα ερεθίσματα του πόνου (Beecher HK, 1946). Στο εργαστήριο, ηλεκτρικός ερεθισμός πυρήνων της μέσης γραμμής του εγκεφαλικού στελέχους (γύρω από τον υδραγωγό του Silivius), ελαττώνουν ή αποκλείουν την αίσθηση του πόνου (Reynolds, 1969).

Ο βασικός σταθμός διαμόρφωσης των ερεθισμάτων εντοπίζεται στο επίπεδο του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού, στις συνάψεις του 1^{ου} με τον 2^ο αισθητικό νευρώνα. Εδώ τα ερεθίσματα διαμορφώνονται προσυναπτικά ή μετασυναπτικά ή στο

επίπεδο των διαμέσων νευρώνων, με την ενεργοποίηση υποδοχέων μεμβράνης οι οποίοι θα μεταβάλουν το δυναμικό των νευρικών κυττάρων (σχήμα 19).



Στη διαμόρφωση συμμετέχουν οι υποδοχείς GABA_B και γλουταμικού οξέος, σεροτονίνης, νικοτίνης, νευροκινίνης, κινάσης της τροφομυοσίνης (TrkB), και επίσης οι μουςκαρινικοί, πουρινεργικοί και αδρενεργικοί υποδοχείς (Labrakakis, et al., 2011). Στο επίπεδο αυτό, οι νευρωνικές συναθροίσεις δέχονται πολλά και αντικρουόμενα ερεθίσματα (ευοδωτικά και ανασταλτικά), τα επεξεργάζονται και διαμορφώνουν το τελικό σήμα (που θα οδηγηθεί σε περαιτέρω επεξεργασία σε ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα). Οι επιχώριοι νευρώνες θα αποφασίσουν το κατάλληλο σήμα να έχει την ορθότερη

ένταση για τη συγκεκριμένη στιγμή. Αυτό θα οδηγήσει τον εγκέφαλο να λάβει τις βέλτιστες αποφάσεις. Προβλήματα στην ανασταλτική δράση των συστημάτων αναλγησίας θα προκαλέσει κεντρικό πόνο, νευροπαθητικό πόνο και υπεραλγησία.

Κλινικά και νευροφυσιολογικά έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχουν κατιούσες οδοί αναλγησίας που τροποποιούν τη νωτιαία μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων, έχουν την αφετηρία τους στην πρόσθια έλικα του προσαγωγίου, την αμυγδαλή και τον υποθάλαμο, κατέρχονται προς τον νωτιαίο μυελό μέσω πυρήνων του εγκεφαλικού στελέχους και παράγουν νευροδιαβιβαστές και τροποποιητές, όπως νορεπινεφρίνη (NE), σεροτονίνη (5-HT) και ενδογενή οπιοειδή, που αναστέλλουν τον πόνο. Το σύστημα αυτό (Fields, et al., 2005), ασκεί τόσο ανασταλτική δράση, στη μετάδοση αλγαινών και μη, προσαγωγών ερεθισμάτων (inhibition), όσο και οδωτική (facilitation). Τα συστήματα, λοιπόν, που ελέγχουν τον πόνο ονομάζονται ενδογενή συστήματα αναλγησίας ή κατιόντα συστήματα αναλγησίας, όνομα που συνάδει με τον σπουδαίο ρόλο τους να διαμορφώνουν, συνήθως να ελαττώνουν, τον πόνο. Η

ενεργοποίηση τους καταστέλλει τόσο τον οξύ όσο και τον καυστικό πόνο. Οι εγκεφαλίνες, οι ενδορφίνες, η σεροτονίνη και η νοραδρεναλίνη αποτελούν τους βασικούς νευροδιαβιβαστές του συστήματος αναλγησίας.

Στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, είναι σημαντικός ο έλεγχος και η ισορροπία μεταξύ ευοδωτικών και ανασταλτικών σημάτων, έτσι ώστε, τα αισθητικά σήματα που θα κατευθυνθούν τελικά προς τον εγκέφαλο να ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα και να εξυπηρετούν τις ανάγκες. Για παράδειγμα, η απώλεια ανασταλτικού ελέγχου και η επακόλουθη αύξηση της διεγερσιμότητας των νευρώνων στα κυκλώματα του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού, είναι ένας κομβικός παράγοντας υπερευαισθησίας στον πόνο.

Σε προηγούμενη ενότητα ασχοληθήκαμε με την πλαστικότητα στις οδούς διέγερσης των ερεθισμάτων. Πιο συγκεκριμένα υποστηρίξαμε ότι οι συνάψεις ενδυναμώνονται όταν τα αισθητικά ερεθίσματα από την περιφέρεια είναι επίμονα, με αποτέλεσμα αυξημένη ετοιμότητα και εγρήγορση των νευρώνων της αισθητικής οδού (πλαστικότητα διέγερσης). Τα τελευταία χρόνια μελετάται εκτενώς και η πλαστικότητα σε επίπεδο αναστολής της μεταβίβασης. Το αποτέλεσμα είναι το ίδιο, δηλαδή, αυξημένος όγκος αισθητικών διεγέρσεων που φτάνουν στον εγκέφαλο μέσα από τις πύλες του πόνου. Ο μηχανισμός όμως είναι διαφορετικός, αφού αφορά την έλλειψη αναστολής και όχι την όδωση της διέγερσης (Labrakakis, et al., 2011). Στοιχεία για την σημασία της αναστολής έχουν δημοσιευθεί πολλά και οι ερευνητές μελετούν την αναστολή σε πολλά επίπεδα.

Θα εστιάσουμε στο επίπεδο των ανασταλτικών διάμεσων νευρώνων. Αυτοί περιλαμβάνουν έναν ετερογενή πληθυσμό δίπολων νευρικών κυττάρων με βραχείες αποφυάδες και μεγάλη ποικιλομορφία στη μορφολογία τους, τις ιδιότητες πυροδότησης τους και την συνδεσιμότητα τους. Συνθέτουν και εκλύουν GABA, ένα διαβιβαστή που δρα ανασταλτικά στα ώριμα μετασυναπτικά κύτταρα, υπερπολώνοντας τη μετασυναπτική μεμβράνη, αφού προκαλεί κυρίως τη διάνοιξη των διαύλων χλωρίου ($GABA_A$ /γλυκίνη). Οι διάμεσοι νευρώνες δημιουργούν πολύπλοκες συνάψεις, συνθέτουν πολύπλοκα νευρωνικά μικρο-δίκτυα, διαμορφώνουν τα υποδοκτικά πεδία των νευρώνων και ρυθμίζουν τον χρόνο και τον ρυθμό πυροδότησης των νευρικών κυττάρων. Χορήγηση ανταγωνιστών GABAεργικών / γλυκινεργικών υποδοχέων συνεπάγεται διακοπή της ανασταλτικής δράσης τους με αποτέλεσμα ερεθίσματα από χαμηλής ουδού μηχανοϋποδοχείς να εκλαμβάνονται ως επώδυνα. Ανεξάρτητα από τον απόλυτο αριθμό των αισθητηρίων διάμεσων νευρώνων, η

μειωμένη σύνθεση της GABA συνεπάγεται μείωση του ελέγχου των αισθητικών ερεθισμάτων, επομένως αδυναμία διαμόρφωσης του πόνου στο επίπεδο της πύλης. Ένας λόγος μειωμένης σύνθεσης GABA είναι η ρύθμιση προς τα κάτω του ενζύμου που υποστηρίζει τη σύνθεση του, της GAD (δεκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος). Μειωμένα επίπεδα GAD, συνεπάγεται μειωμένο GABA, επομένως ανεπαρκής έλεγχος των ερεθισμάτων πόνου που άγονται από τους περιφερικούς ιστούς προς τον εγκέφαλο (Castro-Lopez, et al., 1994).

Αναστολή των διαύλων GABA και γλυκίνης στον νωτιαίο μυελό ευοδώνει την μεταβίβαση των αλγαισθητικών ερεθισμάτων (υπεραλγησία) και μετατρέπει τα αβλαβή ερεθίσματα σε επώδυνα (αλλοδυνία), παραπέμποντας σε ασθενείς με νευροπαθητικό και φλεγμονώδη πόνο (Yaksh TL, 1989) (Sivilotti & Woolf, 1994). Επομένως, απώλεια της κατιούσας αναστολής προκαλεί υπεραλγησία και κεντρικού τύπου υπερευαισθησία.

Σε κυτταρικό επίπεδο, νευρική βλάβη από διατομή του ισχιακού νεύρου σε ποντίκια οδηγεί σε μείωση του πληθυσμού των GABA εκκριτικών κυττάρων και μείωση του συνολικού GABA στα αντίστοιχα μυελοτόμια (Castro-Lopez, et al., 1993). Απεικονιστικές έρευνες έδειξαν αυξημένη απόπτωση και εκφύλιση των διάμεσων ανασταλτικών νευρώνων που χρησιμοποιούν GABA μετά από περιφερική νευρική βλάβη (Ibuki, et al., 1997) (Scholz, et al., 2005).

Η διαταραχή της ανασταλτικής λειτουργίας του GABA οδηγεί σε παθολογικό πόνο. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η συγκέντρωση Cl^- ενδοκυττάρια είναι αρκετά πιο χαμηλή από την εξωκυττάρια (φαινόμενο που ονομάζεται βιολογική ή ιοντική ασυμμετρία). Η δέσμευση GABA και γλυκίνης στους αντίστοιχους υποδοχείς αλλάζει το δυναμικό επιφανείας της κυτταρικής μεμβράνης του νευρικού κυττάρου και επιτρέπει την εισροή Cl^- στον ενδοκυττάριο χώρο προκαλώντας υπερπόλωση του κυττάρου και αναστολή (εφόσον το κύκλωμα είναι ανασταλτικό).

Ας μελετήσουμε, λοιπόν, αναλυτικά έναν ενδιαφέροντα μηχανισμό που εμπλέκει τα μικρογλοιακά κύτταρα στη διατήρηση του πόνου, εφόσον αυτά είναι παρόντα σε όλο το μήκος της αισθητικής οδού και σε όλα τα επίπεδα επεξεργασίας του πόνου, από τον νωτιαίο μυελό μέχρι τα θαλαμο-φλοιώδη κέντρα. Μετά από μια νευρική βλάβη, η ήρεμη μικρογλοία ενεργοποιείται και τότε εκφράζει στην επιφάνεια της προσδετοεξαρτώμενους ιοντοτροπικούς υποδοχείς πουρίνης P2X₄. Όταν στον συγκεκριμένο υποδοχέα προσδεθεί ATP, η ενεργοποιημένη μικρογλοία απελευθερώνει τον προερχόμενο από τον εγκέφαλο νευροτροφικό παράγοντα BDNF, ο οποίος δρα

(δεσμεύεται) στους υποδοχείς κινάσης της τροπομυοσίνης (TrKB) στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού προκαλώντας ρύθμιση προς τα κάτω του θειαζιδικού συµμεταφορέα K/Cl (KCC2) (Price, et al., 2005) (Gamba G, 2005). Το αποτέλεσµα είναι αυξηµένη συγκέντρωση όξινων ανθρακικών ριζών (HCO_3^-) ενδοκυττάρια και διαταραχή του µεταβολισµού και της οµοιοστασίας του Cl^- λόγω της αδυναµίας εξώθησής του από τους νευρώνες του Ιου νωτιαίου πετάλου (Keller, et al., 2007). Η παθολογία που σχετίζεται µε την δυσλειτουργία του KCC2 και της συσσώρευσης Cl^- στο κύτταρο είναι κοινή για επιληψία, νευρικό τραύµα και χρόνιο νευροπαθητικό πόνο (Jolival, et al., 2008). Η απώλεια της δραστηριότητας των KCC2 αποτελεί από µόνη της επαρκή λόγο νευροπαθητικού πόνου. Με άλλα λόγια αναστέλλεται η αναστολή, δηλαδή καταργείται η δράση των GABAεργικών ανασταλτικών διάµεσων νευρικών µικρο-δικτύων στο επίπεδο της πύλης του πόνου (τμηµατική αναστολή) µε συµµετοχή και µη νευρικών κυττάρων (δηλαδή µικρογλοίας).

Πρόσφατα, προτάθηκε ένας νέος µηχανισµός προσυναπτικής αναστολής των GABA υποδοχέων, µε τη διαµεσολάβηση αυτή τη φορά ενδοκανναβινοειδών (Pernia-Andrade, et al., 2009). Τα κανναβινοειδή δρουν αναλγητικά στην περιφέρεια διά µέσου των CB1 και CB2 υποδοχέων των περιφερικών αλγαισθητικών νευρώνων. CB1 υποδοχείς εκφράζονται σε σηµαντικούς πληθυσµούς (Farquhar-Smith, et al., 2000) στις επιφανειακές νωτιαίες στιβάδες κυρίως προσυναπτικά στις ανασταλτικές απολήξεις. Η ενεργοποίηση τους µειώνει τη συναπτική απελευθέρωση GABA/γλυκίνης προκαλώντας διέγερση αντί για αναστολή. Έτσι, τα ενδοκανναβινοειδή, στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού ασκούν διεγερτική δράση αναστέλλοντας τους GABA ενδονευρώνες (Pernia-Andrade, et al., 2009).

Ένας άλλος ρυθµιστής του συστήµατος ελέγχου του πόνου αποτελεί και ο µηχανισµός της ετερότοπης αναστολή του Daniel LeBars (1970), που καθιερώθηκε να ονοµάζεται DNIC (Diffuse Noxious Inhibitory Controls - Διάχυτος ανασταλτικός έλεγχος του πόνου). Ο µηχανισµός είναι υπερνωτιαίος και εµπλέκει του νευρώνες ευρέως δυναµικού (WDR) των οποίων το σήµα δέχεται επιδράσεις από τον οπίσθιο δικτυωτό πυρήνα της γέφυρας. Έτσι, «το πλέον επώδυνο ερέθισµα αναστέλλει τα υπόλοιπα επώδυνα ερεθίσµατα σε άλλες περιοχές του σώµατος», ή αλλιώς, «ο πόνος αναστέλλει προ υπάρχοντα πόνο».

Το φαινόµενο του αντιερεθισµού (counter irritation phenomena) είναι ένα παράδοξο για την ιατρική. Αναφερόµαστε µε τον όρο αυτό στο φαινόµενο αναλγησίας (ή υποαλγησίας) που εµφανίζεται όταν ένα πρόσθετο επώδυνο ερέθισµα εφαρµόζεται

σε κάποια περιοχή του σώματος. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό στους πρακτικούς θεραπευτές από αιώνες (Καράβης Μ, 2011).

Ο Daniel Le Bars και οι συνεργάτες του στο εργαστήριο νευροφυσιολογίας του INSERM έχουν περιγράψει τις παραδοσιακές μεθόδους αρχαίων Ελλήνων, Αιγυπτίων και κινέζων ιατρών οι οποίοι για να θεραπεύσουν έναν ασθενή που πονάει ή για να προβούν σε χειρουργικές επεμβάσεις (σε ζώα ή ανθρώπους) προκαλούσαν σε κάποιο άλλο μέρος του σώματος πόνο με «κοφτές βεντούζες», βδέλλες ή ηλεκτροφόρα χέλια, θερμοκαυτηριασμό (μόξα), σκαριφήματα στο δέρμα ή άλλου είδους επώδυνα ερεθίσματα, τα οποία αναφέρονται λεπτομερώς σε αρχαία συγγράμματα, αφού αποτελούσαν μέρος της αντίστοιχης ιατρικής κουλτούρας.

Η παράδοξη αντίληψη, να πληγώνει κάποιος ένα υγιές μέρος του σώματος για να θεραπεύσει ένα άλλο, γειτονικό μέρος που πάσχει ή να δημιουργεί ένα πρόσθετο πόνο για να διώξει έναν υπάρχοντα είναι πρακτική γνωστή στη Κίνα, στην Ινδία, στην Ιαπωνία αλλά και στην Ελλάδα. Ο Ιπποκράτης αναφέρει στους Αφορισμούς (ένα από τα 96 συγγράμματα που περιλαμβάνει η Ιπποκρατική Συλλογή) ότι «δύο πόνων άμα γινομένων μη κατά τον αυτόν τρόπον, ο σφοδρότερος αμαυροί τον έτερον». Στην νεότερη Ελλάδα, μόλις τον προηγούμενο αιώνα, οι πρακτικοί θεραπευτές χρησιμοποιούσαν τρεις τεχνικές αντιερεθισμού: το «εκδόριον» (έμπλαστρο με καυστική ουσία η οποία δημιουργούσε εκδορές και φλύκταινες), το «σαϊντάνι» (κορδόνι που το έραβαν στον υποδόριο ιστό και το έσυραν μέχρι διαπύσεως) και το «βοθρίον» (τεχνική της Κεφαλληνίας και της Αχαΐας γνωστή με το όνομα «φουντανέλλα»). Οι τοπικοί θεραπευτές σχημάτιζαν με θερμοκαυτηριασμό έναν κρατήρα ικανό να χωρέσει ένα ρεβίθι, το οποίο τοποθετούσαν στην οπή και το άφηναν να διαπυηθεί για μήνες ή χρόνια, σκεπασμένο με μια γάζα, που ανανέωναν δύο φορές την ημέρα (*Τουλιάτος Δ.Π, Αθήνα*). Με τον ίδιο τρόπο, μέσω θερμοκαυτηριασμού, οι κινέζοι θεραπευτές πλήγωναν με θερμότητα ή με κοφτές βεντούζες ή με επώδυνες μαλάξεις σημεία ή μεγάλες περιοχές του δέρματος για να ανακουφίσουν τους ασθενείς από τον πόνο της ασθένειάς τους. Τέτοιες πρακτικές σιγά-σιγά εξαφανίσθηκαν, κυρίως μετά την εμφάνιση των αναλγητικών και των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Σε πολλές όμως περιοχές της γης, μακριά από τα αστικά κέντρα, οι άνθρωποι εξακολουθούν να χρησιμοποιούν παρόμοιες τεχνικές για να ευνουχίσουν τα ζώα, να ακρωτηριάσουν την ουρά στα άλογα.

[illegible]

116

νευρώνες (Wide Dynamic Range neurons, WDR) στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, μειώνοντας τη δραστηριότητά τους και συνεπώς μειώνοντας το άλγος. Η ενεργοποίηση του μηχανισμού αυτού επιτυγχάνεται με τη διέγερση των Αδ ιών. Επώδυνα περιφερικά ερεθίσματα δραστηριοποιούν ένα νευρωνικό κύκλωμα πυρήνων του ουραίου τμήματος του στελέχους (subnucleus reticularis dorsalis). Οι νευρώνες του κυκλώματος αυτού συνάπτονται με πολλούς εγκεφαλικούς πυρήνες, ενώ τα ουραία τμήματά τους προβάλλονται (μέσω του κατιόντος δερματίου της οπισθοπλάγιας δέσμης) σε όλα τα επίπεδα των οπισθίων κέρατων του νωτιαίου μυελού. Ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι η αναστολή της δραστηριότητας των WDR νευρώνων.

Ανεπάρκεια των κατιόντων ενδογενών μηχανισμών αναλγησίας παρατηρείται μετά από νευρική βλάβη. Η τονική αδρενεργική αναστολή, μέσω των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων, καταστέλλεται (disinhibition) και το τελικό αθροιστικό αποτέλεσμα του σεροτονινεργικού σήματος γίνεται διεγερτικό (από ανασταλτικό). Οι νευρώνες 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού χάνουν την ευαισθησία τους στα ενδογενή οπιοειδή (ελάττωση των μ υποδοχέων). Παρατηρείται απώλεια της ανασταλτικής δράσης του νευροδιαβιβαστή GABA (αλλαγή ηλεκτροχημικής κλίσης των ιόντων Cl^-) με πρόκληση παράδοξης διέγερσης και αυτόματης δραστηριότητας για τέσσερις λόγους: α) Ο BDNF που εκκρίνεται από τα μικρογλοιακά κύτταρα προκαλεί μείωση της έκφρασης της ισομορφής 2 του συμμεταφορέα K^+ και Cl^- , β) Έχουμε απώλεια GABA-εργικών διάμεσων νευρώνων που συμμετέχουν στην αναστολή, γ) Έχουμε μείωση της έκκρισης του GABA από τον TNF και την οξειδωτική βλάβη των νευρώνων (Ca^{2+} -dependent) και δ) Αναστέλλεται η φυσιολογικά «σιωπηλή» λειτουργία του συστήματος διάμεσων νευρώνων στο οπίσθιο κέρα (συνδέουν τις απολήξεις των Αβ ιών με τους αλγαισθητικούς νευρώνες 2^{ης} βαθμίδας). Έτσι, «η αφή γίνεται πόνος». Τέλος, με απεικονιστικές τεχνικές ανιχνεύθηκε απώλεια ανασταλτικών νευρώνων στον πρόσθιο-κάτω προμήκη.

Ταυτόχρονα, μετά από περιφερική νευρική βλάβη, παρατηρείται απώλεια των ανασταλτικών GABAεργικών νευρώνων στις επιφανειακές στιβάδες (Rexed's laminae I, II, VI) του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού (Moore, et al., 2002) και η διευκόλυνση του κυτταρικού θανάτου των διάμεσων GABA νευρώνων αυξάνει την μηχανική και θερμική υπεραλγησία, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή του φαινομένου στη δημιουργία του νευροπαθητικού πόνου. Ανεπαρκούν, επίσης, να δράσουν κατασταλτικά στα αισθητικά ερεθίσματα και άλλοι, ισχυροί ανασταλτικοί νευρώνες, που έχουν ρόλο να καταστείλουν τις αισθητικές ώσεις από την περιφέρεια και

συμμετέχουν στο κατιόν σύστημα αναλγησίας του στελέχους (αναλγητικό σύστημα): περικολιακή περιοχή του διάμεσου εγκέφαλου, κεντρική φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό και πυρήνες της μέσης γραμμής του εγκεφαλικού στελέχους. Έτσι, ένα σύστημα ελέγχου και προφύλαξης (προστασίας) καταρρέει. Τελικά, οι βλάβες που προσβάλλουν αυτά τα οπιεργικά και μονοαμινεργικά συστήματα αναλγησίας, οδηγούν σε μεγέθυνση του πόνου λόγω δυσαναστολής (Baron, et al., 2010).

Συμπερασματικά θα υποστηρίξουμε ανεπιφύλακτα ότι τα κατιόντα συστήματα αναλγησίας υπολειτουργούν ή δεν ενεργοποιούνται καθόλου στον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, όπου κυριαρχούν η κατιούσα όδωση, η ενεργοποίηση διεγερτικών ενδονευρώνων και ο κυτταρικός θάνατος των GABAεργικών ανασταλτικών ενδονευρώνων.

2.2.6. Επιγενετικές αλλαγές

Δεν θα μπορούσαμε να ολοκληρώσουμε το κεφάλαιο των μηχανισμών του νευροπαθητικού πόνου αν δεν αναφέραμε, τουλάχιστον συνοπτικά, κάποια στοιχεία σχετικά με τις επιγενετικές τροποποιήσεις που επισυμβαίνουν μετά από ένα νευρικό τραύμα και είναι ως ένα βαθμό υπεύθυνες για την χρονιότητα των γεγονότων που παρατηρούμε στους ασθενείς μας.

Με τον όρο επιγενετικές αλλαγές ή τροποποιήσεις εννοούμε τη μελέτη των κληρονομήσιμων αλλαγών στην έκφραση των γονιδίων χωρίς οι αλλαγές αυτές να σημαίνουν και μεταβολές στην αλληλουχία του DNA. Το στρες, η διατροφή, τα αισθητικά ερεθίσματα από το περιβάλλον, οι τοξίνες και οτιδήποτε δρα παρατεταμένα ενεργοποιούν χημικούς διακόπτες, που ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση των νευρώνων. Το επιγονιδίωμα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε κάθε είδους περιβαλλοντική αλλαγή (Βαρβαρήγου, 2019). Γνωρίζουμε ότι ένας οργανισμός, όσο μεγαλώνει και αναπτύσσεται, συντονισμένες χημικές αντιδράσεις, δοκιμασμένες εκατομμύρια χρόνια, ενεργοποιούν και απενεργοποιούν κομμάτια του γονιδιώματός του, επιφέροντας αλλαγές που πραγματοποιούνται στην κατάλληλη θέση, την κατάλληλη στιγμή. Αυτό συμβαίνει μέσω επιγενετικών μηχανισμών οι οποίοι τροποποιούν και ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι επίκτητοι και αναστρέψιμοι (εύπλαστοι). Επιφέρουν, επίσης, αναστρέψιμες αλλαγές στα νουκλεοτίδια ή τα χρωμοσώματα οι οποίες αλλάζουν την γονιδιακή έκφραση χωρίς να παρεμβαίνουν στο γενετικό υλικό (DNA). Υπάρχουν τρεις κύριοι επιγενετικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν τέτοιου είδους αλλαγές στην συμπεριφορά των κυττάρων: η μεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση των ιστόνων και η παραγωγή ειδικών μορίων

RNA (non-coding RNA ή ncRNA). Αυτές οι παρεμβάσεις αλλάζουν την κατάσταση της χρωματίνης του πυρήνα των κυττάρων από ευχρωματίνη σε ετεροχρωματίνη. Η πρώτη, ευχρωματίνη βρίσκεται σε κατάσταση αποσυσπείρωσης, γεγονός που διευκολύνει την μεταγραφή του DNA, γι' αυτό θεωρείται πιο προσβάσιμη και ενεργή, ενώ η δεύτερη, η ετεροχρωματίνη εμφανίζει υψηλό βαθμό συμπύκνωσης και θεωρείται μη προσβάσιμη και ανενεργή.

Στον νωτιαίο μυελό των πειραματόζων με χρόνια νευροπαθητικό πόνο, τα γλοιακά κύτταρα (αστροκύτταρα και μικρογλοιακά κύτταρα) μαζί με τα περιφερικά μακροφάγα, παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή και την χρονιότητα του πόνου απελευθερώνοντας ισχυρά νευροτροποποιητικά μόρια όπως οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και οι χημειοκίνες (McMahon, et al., 2005). Αυτές οι ουσίες (για τις οποίες έχουμε μιλήσει αναλυτικά) ρυθμίζουν την συναπτική διαβίβαση και την πλαστικότητα, ενώ παράλληλα αυξάνουν την νευρική διεγερσιμότητα. Η φλεγμονή, αλλά και η ιστική βλάβη *per se*, μαζί με τις ουσίες που προαναφέραμε, συνεισφέρουν στην υπερευαισθησία των νευρώνων και επομένως στην εμφάνιση του νευροπαθητικού πόνου, επιφέροντας, μεταξύ άλλων, αλλαγή στη γονιδιακή έκφραση, στην διακίνηση και την λειτουργικότητα των ιοντικών διαύλων της μεμβράνης των ευαισθητοποιημένων αισθητικών νευρώνων (Tibbs, et al., 2016). Αυτά τα γεγονότα, ιδιαίτερα θορυβώδη και ισχυρά για τα αισθητικά κύτταρα, δημιουργούν θετικούς βρόγχους ανάδρασης μεταξύ της αυξημένης ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρώνων και της συνδυασμένης και ενεργού δράσης περιφερικών και κεντρικών κυττάρων το ανοσιακού συστήματος, παραφλεγμονή. Το ένα στοιχείο συντηρεί το άλλο σε έναν ατέρμονο κύκλο αλληλοτροφοδότησης με αποτέλεσμα διατήρηση της νευροφλεγμονής και του χρόνιου πόνου, ενώ η περιφέρεια έχει ήδη επουλωθεί (Penas & Navarro, 2018). Τελικά, πόνος και φλεγμονή γίνονται ένα. Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές, που βρίσκονται στη αιτία της γέννησης και της διατήρησης του νευροπαθητικού πόνου, συνοψίζονται σε δύο μηχανισμούς: Ο πρώτος αφορά στην έκφραση ενός σημαντικού αριθμού προφλεγμονωδών νευροτροποποιητικών ουσιών. Οι ουσίες αυτές προέρχονται κυρίως από αστοκύτταρα, μικρογλοιακά κύτταρα και περιφερικά μακροφάγα. Ο δεύτερος, συμπληρωματικός του πρώτου, αφορά την τροποποιημένη έκφραση διαύλων, υποδοχέων, μεταφορέων και νευροδιαβιβαστών από τα νευρικά κύτταρα.

Αυτό το σύνθετο περιβάλλον είναι παραπάνω από αρκετό για να παράξει επιγενετικές αλλαγές σημαντικού εύρους. Οι αλλαγές αυτές αφορούν την έκφραση

διαμεμβρανικών διαύλων, υποδοχέων και νευροδιαβιβαστών, όπως προαναφέραμε. Ένζυμα που σχετίζονται με την αλλαγή στο επιγονιδίωμα (HATs & HDACs) επηρεάζουν την έκφραση των κυτταροκινών στα γλοιακά και τα μακροφάγα κύτταρα που αντιδρούν στην νευρική βλάβη (Penas & Navarro, 2018).

2.2.7. Διαγνωστική προσέγγιση σε ζώα και ανθρώπους.

Είναι γεγονός ότι η έρευνα στη βιολογία γενικά, αλλά και ειδικότερα στον πόνο και τους μηχανισμούς που κρύβονται πίσω του έχει γίνει ιδιαίτερα πολύπλοκη και δυσπρόσιτη για τον κλινικό ιατρό. Η απόσταση από το κρεβάτι του ασθενούς μέχρι τον πάγκο του εργαστηρίου διαρκώς μεγαλώνει. Τα δεκάδες άρθρα που δημοσιεύονται κάθε εβδομάδα, εύκολα τα βρίσκεις, δύσκολα τα κατανοείς και ακόμη πιο δύσκολα βρίσκεις χρόνο για να κρατήσεις επαφή με όλα τα ιατρικά θέματα που σε απασχολούν στην καθημερινή ιατρική. Οι ασθενείς με πόνο, όμως, έχουν, αιώνες τώρα, την ίδια αγωνία, το ίδιο άγχος για την έκβαση της αρρώστιας τους, την ίδια σύγχυση και παρόμοιες συναισθηματικές / συγκινησιακές συμπεριφορές. Περιμένουν να τους λύσεις το πρόβλημα τους, ΣΗΜΕΡΑ, όχι αύριο, όχι στο μέλλον. Όπως σωστά, λοιπόν επισημαίνουν οι κλινικοί ιατροί, η αξιολόγηση του ασθενούς γίνεται κυρίως με ένα καλό ιστορικό, κλινική εξέταση και το πολύ πολύ ένα ερωτηματολόγιο το οποίο έχεις μάθει να χρησιμοποιείς καλά και το συμπληρώνεις μαζί με τον ασθενή σου. Ίσως, λοιπόν, πρέπει να γράψουμε και δύο λόγια για την αξιολόγηση του πόνου σε ζώα και ανθρώπους, αφού σε αυτές θα αναφερόμαστε συχνά στη συνέχεια της διατριβής.

2.2.7.1. Αξιολόγηση ασθενών

«...Ο πόνος, πλην της αισθητηριακής συνιστώσας, εμπεριέχει και καθορίζεται από υποκειμενικά, ψυχικά και ψυχοσωματικά σύνδρομα, δηλαδή από συναισθηματικές κυρίως συνιστώσες, όπως φόβο, άγχος, stress, έτσι ώστε στην κλινική του εκδήλωση να αποτελεί κυρίως υποκειμενικό βίωμα, οπότε αντιλαμβανόμαστε ότι η αντικειμενική απόλυτη αξιολόγηση του πόνου είναι δυσχερής, αν όχι αδύνατη...» (Βαδαλούκα, 2005).

Πριν από μερικά χρόνια, οι εταιρείες μελέτης του πόνου υιοθέτησαν μία κοινή πρακτική αξιολόγησης του νευροπαθητικού πόνου για κλινική και εργαστηριακή χρήση, που βασίστηκε στην σπουδαία εργασία του Treede και των συνεργατών του (Treede, et al., 2008). Ο νευροπαθητικός πόνος, όμως, συνέχιζε να προβληματίζει ερευνητές και κλινικούς ιατρούς. Έτσι, βαθμονομήθηκε σε επιβεβαιωμένο νευροπαθητικό πόνο (definite), πιθανό (probable), δυνητικό (possible) και μη επιβεβαιωμένο (unconfirmed), σπάνια υπήρχε η βεβαιότητα της διάγνωσης και συχνά,

η κλινική εικόνα του ασθενούς άλλαζε δραματικά εβδομάδα με την εβδομάδα. Όπως ήταν φυσικό, το σύστημα αυτό ήταν δύσχρηστο για τους κλινικούς ιατρούς και κυρίως δεν έγινε αποδεκτό από τις δεκάδες ειδικότητες οι οποίες ασχολούνται με τον νευροπαθητικό πόνο, πλην των αλγολόγων – αναισθησιολόγων (ογκολόγων, ορθοπαιδικών, ρευματολόγων, φυσιάτρων, παθολόγων, οδοντιάτρων, αιματολόγων, οικογενειακών ιατρών κλπ.). Η ΠΑΡΗΣΥΑ (Ελληνική Εταιρεία Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας) έχει συντάξει κατευθυντήριες οδηγίες για τον νευροπαθητικό πόνο, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται και η χρήση των διαγνωστικών ερωτηματολογίων αξιολόγησης του νευροπαθητικού πόνου για χρήση στην Ελλάδα (Βαδαλούκα, et al., 2013).

Η μέτρηση και αξιολόγηση του πόνου μας ενδιαφέρει για ερευνητικούς και διαγνωστικούς σκοπούς, για την επιλογή της θεραπείας, για την βαθμολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και για τον ακριβή καθορισμό της έντασης, της ποιότητας και της διάρκειας του πόνου (Αμανίτη, 2018).

Υπάρχουν διάφορα ερωτηματολόγια αξιολόγησης της έντασης και της ποιότητας του πόνου: Ερωτηματολόγια κλίμακας λέξεων, αριθμών, βασισμένα σε οπτικές κλίμακες (οπτικές μέθοδοι εκτίμησης του πόνου σε παιδιά), ερωτηματολόγιο MPQ (McGill Pain Questionnaire), ερωτηματολόγιο PQAS (κλίμακα εκτίμησης της ποιότητας του πόνου), ημερολόγιο πόνου, ημερολόγιο ελέγχου προσωπικότητας (MMPI, Minnesota multiphasic personality inventory). Υπάρχουν επίσης και αντικειμενικοί τρόποι μέτρησης του πόνου όπως μικρονευρογραφία, σωματαιοσθητικά δυναμικά, αλγόμετρα αίσθησης και πίεσης κλπ. Θα αναφέρουμε ότι υπάρχουν κλινικές περιπτώσεις για τις οποίες χρειάζεται να εκτιμήσουμε και άλλες παραμέτρους που σχετίζονται με τον πόνο, όπως π.χ. την νοητική αντίληψη του πόνου (πεποιθήσεις, στάσεις ζωής, φιλοσοφία – κλίμακα SOPA), την αντίδραση στον πόνο και την λειτουργικότητα. Η τελευταία, επίσης αξιολογείται με διάφορες απλές ή σύνθετες κλίμακες, όπως για παράδειγμα η μέτρηση της ικανότητας σε καθημερινές δραστηριότητας (ADL). Θα μπορούσαμε επίσης να εκτιμήσουμε την συναισθηματική, νοητική, κοινωνική ή οικονομική επιβάρυνση του ασθενούς σε σχέση με τον πόνο, την καταστροφικότητα (catastrophizing) και γενικά την διαχείριση του πόνου από τον ίδιο τον ασθενή.

Τέλος υπάρχουν ειδικά ερωτηματολόγια αξιολόγησης του νευροπαθητικού πόνου: το DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions)(82,9% ευαισθησία, 89,9% εξειδίκευση), το EQ-5D 3 level version, το Pain Detect (85% ευαισθησία, 80%

εξειδίκευση), το LANSS (Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs)(83% ευαισθησία, 87% εξειδίκευση), το S-LANSS (Self-complete Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs) (94% ευαισθησία, 91% εξειδίκευση), NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire) (66% ευαισθησία, 74% εξειδίκευση), ID P (ID Pain)(73% ευαισθησία, 69% εξειδίκευση). Στην Ελλάδα χρησιμοποιούμε το DN4 (Vadalouka, et al., 2009), το Pain detect και το ερωτηματολόγιο McGill (GR-SFMPQ) (Georgoudis, et al., 2000) διότι είναι σταθμισμένα στην ελληνική γλώσσα. Χρησιμοποιούνται επίσης στις μελέτες νευροπαθητικού πόνου διαγνωστικές εξετάσεις ειδικού σκοπού όπως μικρονευρογραφία, ηλεκτρομυογραφία και ηλεκτρονευρογράφημα, έλεγχος προκλητών δυναμικών, τεχνικές λειτουργικής νευροαπεικόνισης (fMRI και PETscan) βιοψίες δέρματος, μυών αγγείων κλπ. (Γεωργιάδης, 2016).

Θα προσθέσουμε, τέλος, τις πολύ σημαντικές δοκιμασίες για τον έλεγχο του τόνου και την μέτρηση της διέγερσης του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος, σε εκείνα τα σύνδρομα πόνου που συνυπάρχει δυσαντονομία, όπως η διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος το CRPS I ή RSD (reflex sympathetic dystrophy) (Sandroni, 1998). Σε αυτά περιλαμβάνονται η αντοχή στην άσκηση (exercise capacity), η ταχυκαρδία ηρεμίας, η ορθοστατική υπόταση (tilt test), η παράταση QT του διαστήματος του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, ο έλεγχος μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, η δοκιμασία Valsalva, η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας με 24ωρη παρακολούθηση, η διερεύνηση των μικρών ινών του δέρματος Αδ και C μέσω μικρονευρογραφίας, η άμεση καταγραφή της δραστηριότητας των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρών των μυών (MSNA), η ποσοτική μέτρηση της δραστηριότητας των ιδρωτοποιών αδένων μέσω αξονικών αντανεκλαστικών ή ποσοτικό αντανεκλαστικό του ιδρώτα (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test – QSART), αξονικό αντανεκλαστικό ερυθήματος (LDI), η εφίδρωση ανάπαυσης (Resting Sweat Output – RSO), η ηλεκτροδερματική αγωγιμότητα, η θερμορρυθμιστική ικανότητα (Thermoregulatory Sweat Test – TST), οι αγγειοκινητικές λειτουργίες (Vasomotor Function) και η ποσοτική μέτρηση της αισθητικότητας (QST) (Sandroni, 1998) (Δούρλιου, 2015).

2.2.7.2. Έρευνα και Αξιολόγηση του νευροπαθητικού πόνου σε ζώα εργαστηρίου

Εχουν δημιουργηθεί πειραματικά μοντέλα ζώων στο εργαστήριο για την μελέτη της περιφερικής νευρικής βλάβης και του νευροπαθητικού πόνου. Μέσω αυτών

μελετώνται οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί του νευροπαθητικού πόνου καθώς και τα νευρικά κυκλώματα που συμμετέχουν στους μηχανισμούς αυτούς. Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο μοντέλο είναι η πρόκληση νευρικής βλάβης μέσω παρατεταμένης περίσφιξης ενός περιφερικού νεύρου ή μιας νωτιαίας νευρικής ρίζας - SNL (chronic constriction injury model – spinal nerve ligation). Οι τεχνικές είναι χειρουργικές και το ζώο αναισθητοποιημένο. Συνήθως η περίσφιξη (στραγγαλισμός) γίνεται στο ισχιακό νεύρο. Άλλες τεχνικές είναι η μερική (ή παροδική) περίσφιξη ενός νεύρου, ή πλήρης καταστροφή του και η τεχνική μερικής απονεύρωσης, η οποία αφορά το κοινό περονιαίο και το κνημιαίο νεύρο μέσω ενός ράμματος που παραμένει για λίγο και μετά αφαιρείται. Με τα μοντέλα αυτά μελετάται τόσο η εξέλιξη (οξεία φάση) όσο και η διατήρηση (χρόνια φάση) της υπερευαισθησίας μετά από νευρική βλάβη (Cichon, et al., 2018). Διαφορετικά μοντέλα συνήθως προκαλούν διαφορετική απάντηση και παράγουν άλλους βιοδείκτες και τροποποιητές, και έτσι τα αποτελέσματα δεν είναι πάντα συγκρίσιμα. Για παράδειγμα, η περίσφιξη της O₅ και O₆ νωτιαίας ρίζας σε ποντίκια παράγει σχεδόν πάντοτε θερμική υπεραλγησία και αλλοδυνία μετά από κρύο ερέθισμα ή μηχανική πίεση, ενώ η βλάβη της O₄ νωτιαίας ρίζας παράγει σημαντική και ορατή νευρολογική διαταραχή συμπεριλαμβανομένης της παράλυσης του άκρου. Αυτή η μεγάλη διαφορά επισημαίνεται συχνά στους ερευνητές, ώστε να μην γίνουν λάθη ως προς το επίπεδο της απολίνωσης (λάθος επιλογή νευρικού κλάδου ή ρίζας) που θα οδηγήσουν σε λάθος αποτελέσματα και συμπεράσματα (Chung, et al., 2004). Οι τεχνικές νευρικής βλάβης που περιγράψαμε δεν προκαλούν παρόμοιους νευροπαθητικούς πόνους ή παρόμοια συμπτώματα.

Ανεξάρτητα από τα τεχνικά και ιατρικά προβλήματα, οι ερευνητές χρησιμοποιούν ειδικά συμπεριφορικά τεστ (behavioral testing) για να διερευνήσουν την απάντηση της ιστικής βλάβης στα ζώα. Σήμερα, στα ζώα απλά παρατηρούμε την αντανάκλαστική τους απάντηση σε θερμικά, μηχανικά ή χημικά ερεθίσματα. Υπάρχουν όμως και πιο εξελιγμένες τεχνικές ποσοτικοποίησης και ελέγχου το νευροπαθητικού πόνου. Η χρήση νημάτων von Frey και το ηλεκτρονικό αναισθησιόμετρο von Frey είναι οι συχνότερες τεχνικές αξιολόγησης στο εργαστήριο. Χρησιμοποιούνται για τη διερεύνηση της δερματικής μηχανικής υπεραλγησίας, της συμπεριφοράς στον πόνο, της αναισθησίας εφαρμόζοντας ήπια (αλλά ικανά) μηχανικά ερεθίσματα στην πελματιαία επιφάνεια του άκρου ποδιού. Τα τελευταία χρόνια, για τον έλεγχο της συμπεριφοράς των ζώων σε νευροπαθητικό πόνο μετά από διατομή ή βλάβη του νωτιαίου μυελού χρησιμοποιείται το Randall-Selitto test, που είναι ιδιαίτερα

αξιόπιστο και στην αξιολόγηση του φλεγμονώδους πόνου. Αυτή η δοκιμή αφορά άσκηση πίεσης στο πέλμα με ειδική ηλεκτρονική συσκευή που παρέχει πίεση συγκεκριμένης έντασης και μέτρηση της απόκρισης του ζώου στο ερέθισμα αυτό. Οι ερευνητές εκμεταλλεύονται την αύξηση της ευαισθησίας που προκαλείται κατά τη φλεγμονή και ελέγχουν αν η ευαισθησία αυτή μπορεί να τροποποιηθεί με αναλγητικά. Η συσκευή μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στα μπροστινά και στα πίσω άκρα, και επίσης στην ραχιαία και στην πελματιαία επιφάνεια των άκρων (Zhao, et al., 2017).

2.3. ΝΕΥΡΟΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

«...Χειρουργήθηκα στον δεξί μου ώμο εδώ και ένα μήνα και δεν μου επιτρέπουν να χρησιμοποιήσω το δεξί χέρι ακόμη. Γράφω, λοιπόν με το αριστερό μου χέρι, παρόλο που είμαι απολύτως δεξιόχειρας. Γράφω αργά, άτσαλα, πιο εύκολα ωστόσο, πιο φυσικά, κάθε μέρα που περνάει....Αναπτύσσω διαφορετικούς τρόπους, διαφορετικές συνήθειες...μια διαφορετική ταυτότητα...Σε ορισμένα από τα κυκλώματα και τα προγράμματα του εγκεφάλου μου πρέπει να βρίσκονται σε εξέλιξη αλλαγές, μεταβάλλοντας συναπτικά βάρη, συνδέσεις και σήματα (παρόλο που οι διαθέσιμες μέθοδοι απεικόνισης του εγκεφάλου είναι ακόμη πολύ στοιχειώδεις για να τα δείξουν αυτά)...Οι περισσότερες αλλαγές προέκυψαν μόνες τους, ασυνείδητα, από αναπρογραμματισμούς και προσαρμογές, για τους οποίους δεν έχω ιδέα...» (Sacks, 2007).

Η νευροπλαστικότητα είναι ένα νέο πεδίο έρευνας, που δημιουργήθηκε γύρω από την θεωρητική άποψη ότι οι εμπειρίες αλλάζουν το νευρικό σύστημα, το οποίο προσαρμόζεται σε νέα δεδομένα και απαιτήσεις, ενισχύοντας τις λειτουργίες του, σε μια διαδικασία που μπορεί να παραταθεί ισόβια. Με άλλα λόγια, εμφανίζονται αλλαγές σε νευρωνικά δίκτυα, που είναι απότοκες των εμπειριών. Στο επίπεδο των συνάψεων, η νευροπλαστικότητα χαρακτηρίζεται από το φαινόμενο της μακράς διάρκειας ενδυνάμωσης (ενίσχυσης) των συνάψεων και πολύπλοκων συναφών ηλεκτροφυσιολογικών φαινομένων. Σε επίπεδο κυτταροαρχιτεκτονικής του εγκεφάλου, είναι η απόδειξη ότι οι νευρώνες απαντούν στα κατάλληλα ερεθίσματα σχηματίζοντας νέες συνάψεις, επεξεργαζόμενοι τα εισερχόμενα νευρικά σήματα από τις δενδριτικές αποφυάδες τους. Σε κυτταρικό επίπεδο, είναι πράγματι επαναστατική η διαπίστωση ότι η μόρφωση, η πολυμάθεια, η επιμέλεια, το εμπλουτισμένο με ερεθίσματα περιβάλλον, ακόμη και η άσκηση ή τα σπορ είναι παράγοντες που

παρακινούν την νευρογένεση ενισχύοντας νευρωνικά δίκτυα (Sapolsky, 2003). Το περιβάλλον αλλάζει τη λειτουργία και η λειτουργία την ανατομική δομή σε πολλά επιμέρους επίπεδα: γονιδιακό, βιοχημικό, μοριακό, κυτταρικό, μορφολογικό.

Οι νευρώνες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όχι μόνο έχουν τη δυνατότητα να απαντούν, να αναστέλλουν ή να επηρεάζουν πληροφορίες, διαμορφώνοντας τα νευρικά σήματα κατά βούληση, αλλά μπορούν να αποθηκεύουν τις πληροφορίες των αλλαγών για μεγάλες χρονικές περιόδους (συναπτική ενδυνάμωση σχετιζόμενη με τη χρήση). Το μοντέλο της συναπτικής ευπλαστότητας μελετήθηκε εκτενώς, αρχικά στον ιππόκαμπο, σαν το βασικό κυτταρικό μοντέλο μνήμης και μάθησης στον εγκέφαλο, άρα αποθήκευσης πληροφορίας και αργότερα σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Πρόσφατες, λοιπόν μελέτες έδειξαν ότι, αυτό που συμβαίνει στους νευρώνες και στα κυκλώματα του ιππόκαμπου, συμβαίνει και στο σωματισθητικό σύστημα, το οποίο διαθέτει μακροχρόνια δυνατότητα προσαρμογής και αποθήκευσης μνήμης, η οποία μπορεί να ευθύνεται για κάποια σύνδρομα υπεραλγησίας, χρόνιου πόνου ή αναλγησίας.

Αξίζει να θυμηθούμε ότι, μέχρι πριν μερικά χρόνια, αυτή η άποψη ήταν δογματική, αφού η κυρίαρχη εντύπωση των νευροεπιστημόνων ήταν, ότι το ανθρώπινο νευρικό σύστημα παρέμενε αναλλοίωτο στο χρόνο. Είναι παροιμιώδης η διατύπωση του φυσιολόγου Santiago Ramon y Cajal (1852 – 1934, Nobel φυσιολογίας το 1906) «.....once the development was ended, the founts of growth and regeneration of the axons and dendrites dried up irrevocably. In adult centers the nerve paths are something fixed, ended, immutable. Everything may die, nothing may regenerate...» (Cajal, 1928) **Μετάφραση:** «...από τη στιγμή που η (σωματική) ανάπτυξη σταματά, σταματά αμετάκλητα και η ανάπτυξη και η αναγέννηση των αξόνων και των δενδριτών. Στα εγκεφαλικά κέντρα των ενηλίκων τα νευρικά κυκλώματα είναι σταθερά, πλήρως εξελιγμένα και αμετάβλητα. Όλα μπορεί να πεθάνουν, τίποτα δεν αναγεννιέται...».

Υπήρχε, λοιπόν η πεποίθηση, ότι η μόνη αλλαγή στο επίπεδο του εγκεφάλου αφορούσε την εκφύλιση. Οι μοναδικές περίοδοι ανάπτυξης και εξέλιξης ήταν η περινεογνική, η παιδική ηλικία. Μετά την εφηβεία, τίποτα νέο δεν δημιουργείται, ενώ επέρχεται σταθερή απώλεια εγκεφαλικών νευρώνων και εγκεφαλική ατροφία.

Ο Sherrington, αρχικά σε πιθήκους, παρατήρησε την εντυπωσιακή ικανότητα του εγκεφάλου να μετατρέπει παροδικές εμπειρίες σε αναμνήσεις, γεγονός που το απέδωσε σε μακράς διάρκειας αλλαγές που επισυμβαίνουν στις συνάψεις. Αυτές, εξαρτώνται από την δραστηριότητα και ενισχύουν την ισχύ των συνάψεων. Αργότερα, οι Liu και Chambers (το 1958) παρατήρησαν αλλαγές στις ενδονωτιαίες εκβλαστήσεις

των αξόνων και ανάπτυξη νέων ενδονωτιαίων διακλαδώσεων των νευρώνων της πυραμιδικής οδού, κατά την ημιπυραμιδεκτομή (μερική εκτομή της πυραμιδικής οδού), σε γάτες (Liu & Chambers, 1958). Ο Lomo (Lomo, 1966) και οι Bliss και Lomo (Bliss & Lomo, 1973) παρείχαν τις πειραματικές αποδείξεις, για το φαινόμενο, που αργότερα ονομάστηκε μακράς διάρκειας ενδυνάμωση των συνάψεων (long-term potentiation, LTP). Αυτές οι εντυπωσιακές ανακοινώσεις αποτέλεσαν τις πρώτες αποδείξεις εμφάνισης δομικών αλλαγών στο κεντρικό νευρικό σύστημα μετά από νευρική καταστροφή. Παρότι ήταν πρωτοποριακές, δεν τράβηξαν το ενδιαφέρον των ερευνητών και πέρασαν πολλές δεκαετίες μέχρι να αναζωπυρωθεί το ενδιαφέρον τους, γεγονός που συνέβη μέσω των εργασιών σε πιθήκους των πρωτοπόρων ερευνητών Wall, Kaas, Felleman, Nelson και Merzenich (Merzenich, et al., 1983). Αυτοί έδειξαν ότι η μειωμένη αισθητική δραστηριότητα που προέκυψε μετά από διατομή του μέσου νεύρου (σε πιθήκους) οδηγεί σε αλλαγές στον φλοιικό χάρτη και μείωση της εκπροσώπησης του χεριού στα πεδία 3b και 1 του σωματοαισθητικού φλοιού, σε έκταση μεγαλύτερη των 2 mm (Kandel, et al., 1999). Κατ' επέκταση των συμπερασμάτων αυτών, παρατηρήθηκε το αντίθετο φαινόμενο. Αύξηση των αισθητικών προσαγωγών ερεθισμάτων σε ένα σημείο του σώματος οδήγησε σε αύξηση της φλοιϊκής εκπροσώπησης του μέλους, με όριο όμως της επέκτασης πάλι τα 2 mm (Jenkins, et al., 1990). Θεωρήθηκε ότι η σχετιζόμενη με την εμπειρία τροποποίηση του σωματοτοπικού χάρτη υπόκειται σε κάποιο είδος χωρικού περιορισμού, που πιθανώς καθορίζεται από την έκταση των νευρικών αξόνων των γειτονικών θαλαμο-φλοιϊκών νευρώνων. Σύντομα, σε πιθήκους macaques θα διαπιστωθεί εντυπωσιακή αύξηση μεγαλύτερη των 14 mm, σημαντικά πιο εκτεταμένη από αυτή που ήταν αναμενόμενη και φυσικά εκτενέστερη από το μήκος των αξονικών θαλαμοφλοιϊκών προσεκβολών (Pons, et al., 1991). Εξετάστηκαν όλοι οι πιθανοί μηχανισμοί που θα αιτιολογούσαν αυτήν την μεγάλης έκτασης φλοιϊκή αναδιοργάνωση και οι ερευνητές φαντάστηκαν ότι η γνώση της διαδικασίας θα μπορούσε να αξιοποιηθεί για να κατευθύνει την αναδιοργάνωση του νευρικού συστήματος σε ενήλικους ασθενείς μετά από κρανιογκεφαλική κάκωση για θεραπευτικούς σκοπούς.

Αν και πολλές σειρές πειραμάτων σε ζώα έδειξαν την εκπληκτική δυνατότητα της ανασύνταξης των νευρικών συνάψεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, δεν θα υπήρχε θεραπευτική συνάφεια αν απουσίαζαν τα ευρήματα σε ανθρώπους (Ray, et al., 2016). Η καταγραφή της επανοργάνωσης της φλοιϊκής εκπροσώπησης συγκεκριμένων περιοχών σε ανθρώπους έγινε εφικτή μόνο μετά την ανακάλυψη της λειτουργικής

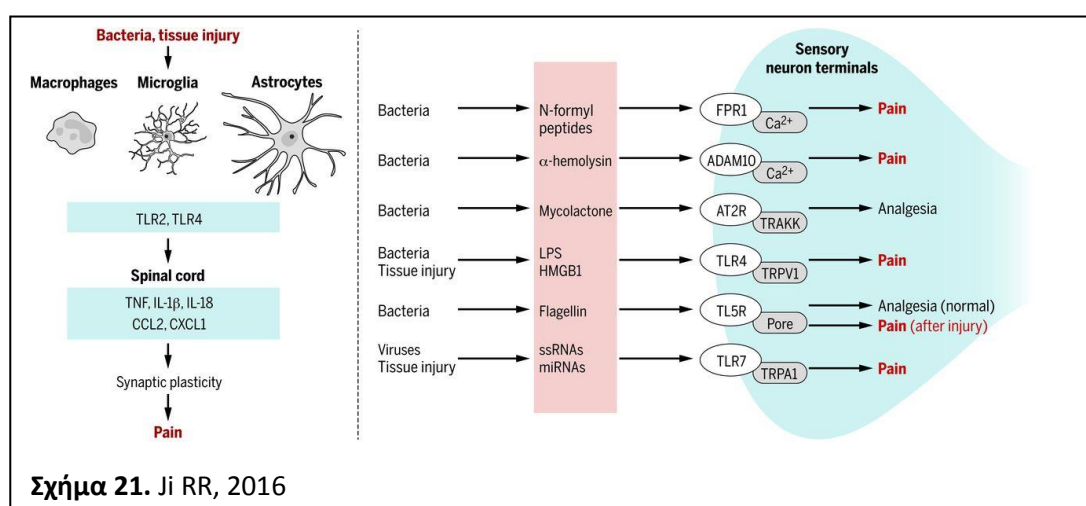
μαγνητικής τομογραφίας και ανακοινώθηκε το 1994 – 95, σχεδόν ταυτόχρονα από δύο ερευνητικές ομάδες, η πρώτη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, με τον διεθνή φήμης νευρολόγο Ramachandran και η δεύτερη από Γερμανούς ερευνητές (Yang, et al., 1994) (Elbert, et al., 1994). Και οι δύο ομάδες εξέταζαν ασθενείς μετά από ακρωτηριασμό και παρατηρούσαν μια χρονοεξαρτώμενη χωρική τοπογραφική τροποποίηση του σωματοαισθητικού φλοιού. Αργότερα, η ίδια ομάδα Γερμανών ερευνητών διαπίστωσε και δημοσίευσε στο Nature μια σαφέστατη και απόλυτα γραμμική σχέση μεταξύ της σοβαρότητας του ακρωτηριασμού και του εύρους της φλοιϊκής επανοργάνωσης (Flor, et al., 1995). Αργότερα, η πολύ προσεκτική και εκλεπτυσμένη εργασία του Melzack έδειξε επίσης πέραν πάσης αμφιβολίας ότι οι εκ γενετής ακρωτηριασμένοι βίωναν μέλος φάντασμα και πόνο φάντασμα, ένδειξη μιας νευρωνικής βάσης του «φαντάσματος», που αποτέλεσε και την ιδέα της σύλληψης της θεωρίας του Neuromatrix (Melzack, et al., 1997).

Δεν θα μπορούσε η έρευνα για την νευροπλαστικότητα να μην συμπεριλάβει τα σύνδρομα χρόνιου πόνου. Μετά από ιστική βλάβη έρχεται ένα πρώτο κύμα πόνου, το οποίο είναι έντονο και διαξιφιστικό, διαρκεί λίγο και επηρεάζει την πύλη του πόνου και το αλγαισθητικό σύστημα. Αργότερα, η ενεργοποίηση των C ινών προκαλεί ένα βύθιο, διάχυτο και πιο εκτεταμένο πόνο ο οποίος αργότερα, με την συμμετοχή των ερεθιστικών ουσιών από το τραύμα, ενδύεται και ένα φλεγμονώδες στοιχείο. Κάποιες φορές, ελάχιστες είναι η αλήθεια, μόνιμες αλλαγές εμφανίζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα οι οποίες διαρκούν πολύ περισσότερο από την περίοδο αποκατάστασης του τραύματος. Το τραύμα επουλώνεται, ο πόνος παραμένει. Το σενάριο περιλαμβάνει αλλαγές στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, και επιπλέον στοιχεία συναπτικής πλαστικότητας σε διάφορα επίπεδα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτή τη φορά, το σύστημα άλλαξε προς το χειρότερο και οι αλλαγές δεν ήταν για καλό (maladaptive plasticity) (Pockett, 1995).

Η πρώτη, εντυπωσιακή αναφορά, της σχέσης του πόνου φάντασμα και του μέλους φάντασμα με το σύνδρομο αλγοδυστροφίας (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS) προήλθε με την χρήση μαγνητοεγκεφαλογραφίας (Maihofner, et al., 2004). Έδειξε ότι η περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού που εκπροσωπούσε το χέρι που έπασχε από αλγοδυστροφία (CRPS) μειωνόταν σε μέγεθος και άλλαζε σχήμα, ανάλογα με την ένταση του πόνου και την έκταση της υπεραλγησίας. Σε μια δεύτερη αναφορά, διαπιστώθηκε ότι όσο μειωνόταν ο πόνος και τα συμπτώματα του ασθενούς, τόσο η φλοιική εκπροσώπηση της περιοχής της βλάβης άλλαζε προς το φυσιολογικό

(Meihofner, et al., 2003). Αλλαγές στο φαινότυπο του ασθενούς θα μπορούσαν να παραπέμπουν σε αλλαγές στον φλοιϊκό σωματοτοπικό χάρτη.

Εκτός από τις δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, αποκαλύφθηκαν ενδείξεις νευροπλαστικότητας στην περιφέρεια και στον νωτιαίο μυελό, όπως συναπτική δραστηριότητα εξαρτώμενη από την χρήση, αλλαγές στην έκφραση της μικρογλοίας, των αστροκυττάρων, των ηλεκτρικών συνάψεων, των διαύλων και της γονιδιακής έκφρασης των νευρώνων (Ray, et al., 2016). Υπάρχουν πολλά σύνδρομα χρόνιου πόνου στα οποία η κεντρική ευαισθητοποίηση και την αλλαγή της φλοιϊκής αντιπροσώπευσης θεωρούνται βασικά στοιχεία αιτιοπαθογένειας. Η ινομυαλγία, η χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία, οι ημικρανίες, το σύνδρομο κροταφογναθικής διάρθρωσης, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, το CRPS, ο πόνος φάντασμα και ο πόνος κολοβώματος, ο μη καρδιακός θωρακικός πόνος είναι μερικά από αυτά. Η έρευνα για τους μηχανισμούς νευροπλαστικότητας έφεραν επανάσταση τόσο στη διαγνωστική όσο και την θεραπευτική αντιμετώπιση των συνδρόμων αυτών,



βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής χιλιάδων ασθενών και προσφέροντας λύσεις βασισμένες σε μηχανισμούς (Ray, 2015).

Σήμερα, έχουμε αποδεχθεί ότι ο χρόνιος πόνος (σαν ένα συνεχές ερέθισμα από το περιβάλλον) είναι αποτέλεσμα μιας αλλοιωμένης νευρωνικής δραστηριότητας, και αποτελεί έναν παράγοντα που τροποποιεί την βιολογική δομή του σωματοτοπικού χάρτη του εγκεφάλου. Αυτή συμπεριλαμβάνει αλλαγές στη συμπεριφορά περιφερικών αλγαισθητικών νευρώνων, όπως στο επίπεδο των αισθητικών νευρών της περιφέρειας, του οπίσθιου νωτιαίου γαγγλίου και του τριδύμου γαγγλίου, και των κεντρικών δομών, παράλληλα με ενίσχυση των συνάψεων του νωτιαίου μυελού, του πυρήνα του τριδύμου νεύρου, της γέφυρας και του σωματ αισθητικού φλοιού. Οι αλλαγές στην περιφέρεια

περιγράφονται ως περιφερική ευαισθητοποίηση και στο κεντρικό νευρικό σύστημα ως κεντρική ευαισθητοποίηση, δύο όροι που όπως φαίνεται σύντομα θα αντικατασταθούν από άλλους, πιο ακριβείς (βλ. σχετικό κεφάλαιο, κεντρική ευαισθητοποίηση) (Ji, et al., 2014) (σχήμα 21).

Ο εγκέφαλος δεν θεωρείται πλέον καθορισμένος και στατικός, αλλά εύπλαστος και προσαρμοστικός. Η αλλαγή της αντίληψης είναι αξιοσημείωτη στις πρωτότυπες εργασίες των Eriksson et al (Eriksson, et al., 1998), που έδειξαν ότι νέοι νευρώνες αναπτύσσονται σε όλη την ενήλικη ζωή ενός θηλαστικού. Οι νευρώνες αυτοί προέρχονται από ωρίμανση βλαστοκυττάρων, που βρίσκονται στις φωλεές των κοκκιωδών κυττάρων της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου και στο έδαφος της 4^{ης} κοιλίας. Τα εγκεφαλικά βλαστοκύτταρα ωριμάζουν (με την επίδραση αυξητικών παραγόντων όπως NGF και BDNF), μετασχηματίζονται σε ώριμους νευρώνες και μεταναστεύουν σε περιοχές όπου υπάρχει ανάγκη αναγέννησης. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει, εκτός των άλλων, την καταγραφή νέων αναμνήσεων και την προσαρμογή του ατόμου σε καινούργια περιβάλλοντα και νέες προκλήσεις. Οι ακόλουθοι κυτταρικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην νευροπλαστικότητα:

- Αξονική ανάπτυξη (επέκταση) και χημική καθοδήγηση για τη δημιουργία νέων ή την αποκατάσταση (επιδιόρθωση) παλαιών νευρικών δικτύων.
- Συναπτογένεση για τη δημιουργία νέων συνάψεων σε ένα δίκτυο.
- Κλάδεμα συνάψεων για την εξολόθρευση των άχρηστων ή ακατάλληλων νευρωνικών δικτύων.
- Αλλαγές στη μετάδοση του νευρικού σήματος, που σημαίνει βελτίωση της απόδοσης των συνάψεων.
- Νευρογένεση
- Μεταβολή του πληθυσμού και της ταυτότητας νέων νευρώνων σε μερικές εγκεφαλικές περιοχές, ανάλογα με τις ανάγκες.

Αν και γνωρίζουμε από τις αρχές του 1980 ότι αλλαγές στον σωματοτοπικό χάρτη του εγκεφάλου προκαλούνται κατά τη διάρκεια της εκμάθησης κάποιας δεξιότητας, την Δεκαετία του Εγκεφάλου (1990-1999, επί προέδρου G W Bush) νέες ανακαλύψεις άλλαξαν την βιολογική εικόνα και περιεγράφηκαν σαφέστεροι μηχανισμοί. Μία από τις νέες ιδέες που ανέκυψαν ήταν αυτή της νευροπλαστικότητας (Marijana Bosnar Puretic, 2012) σε πολλά επίπεδα του νευρικού συστήματος ταυτόχρονα. Η νευροπλαστικότητα εκλαμβάνεται ως μια εγγενής και θεμελιώδης νευροφυσιολογική ιδιότητα του εγκεφάλου, η οποία αναφέρεται σε δομικές, λειτουργικές και οργανωτικές αλλαγές, που επισυμβαίνουν στο σύνολο του νευρικού

συστήματος, διαρκώς και ισόβια (Sandkuhler, 2000). Μέσω αυτής το νευρικό σύστημα κωδικοποιεί και ενσωματώνει νέες εμπειρίες. Αυτή η διαδικασία αντανακλά τη λειτουργική προσαρμοστικότητα, που χαρακτηρίζει τις δομές του νευρικού συστήματος. Εκτεταμένες έρευνες, έκτοτε, έχουν δείξει ότι το νευρικό σύστημα υπόκειται σε συνεχείς αλλαγές, με την εμφάνιση νέων νευρωνικών συνδέσεων, που αναπτύσσονται ως απάντηση σε νέες προκλήσεις, νέες διεγέρσεις ή καινούργια περιβάλλοντα.

Σύμφωνα με τον Ray Albert (Ray, 2015), η νευροπλαστικότητα αφορά αλλαγές στον εγκέφαλο, που είναι ανάλογες με αυτό που συμβαίνει στη κατασκευή ενός σιδηροδρομικού δικτύου. Όταν τοποθετηθούν οι ράγες, τα τραίνα, δεν έχουν άλλη επιλογή από το να ακολουθήσουν τον δρόμο, που έχει ήδη προκαθοριστεί και χαραχθεί προσεκτικά. Αν ένας σταθμάρχης γυρίσει τον διακόπτη και αλλάξει τις γραμμές, θα στείλει το τραίνο σε μια νέα κατεύθυνση, σε μια άλλη γραμμή. Με παρόμοιο τρόπο, σε ένα νευρωνικό κύκλωμα οι δυνατότητες είναι καθορισμένες, και το νευρικό σήμα δεν έχει άλλη επιλογή από το να ακολουθήσει τον ήδη χαραγμένο δρόμο. Αν η νευροπλαστικότητα δημιουργήσει νέες συνάψεις, τότε, το νευρικό σήμα θα έχει ως επιπλέον επιλογή, μια νέα κατεύθυνση. Παρόλα αυτά, οι παλαιές «γραμμές» παραμένουν ανέπαφες επ' αόριστον και έτσι, ειδικές καταστάσεις μπορούν να ανακατευθύνουν το «τραίνο» στις παλιές «σιδηροδρομικές γραμμές» (default mode).

Εστιάζοντας ξανά στον εγκέφαλο, θα λέγαμε ότι σε φυσιολογικές καταστάσεις υιοθετούμε τη χρήση των ήδη σχεδιασμένων νευρωνικών δικτύων και η νευροπλαστικότητα κατευθύνει την ανάπτυξη τόσο για τον σχεδιασμό νέων δρόμων, όσο και για την τελειοποίηση των ήδη σχηματισμένων. Για παράδειγμα, σε ηλικία ενός έτους, οι άνθρωποι αναπτύσσουμε την ικανότητα βάδισης. Έκτοτε, στο νευρικό σύστημα έχουν σχηματιστεί ήδη οι «ράγες», που ελέγχουν την μετακίνησή μας. Με την πάροδο του χρόνου, η συνεχής και καθημερινή χρήση αυτών των «γραμμών», τελειοποιεί το νευρωνικό κύκλωμα της κίνησης («λουστράρει» τις γραμμές), το οποίο γίνεται όλο και πιο αποτελεσματικό για τη βάδιση. Ίσως, κάποιοι, με τη χρήση να γίνονται όλο και καλύτεροι, στην ισορροπία, στο τρέξιμο, στην αναρρίχηση, στον χορό, αξιοποιώντας στο έπακρο και ραφινάροντας τα ήδη σχηματισμένα κυκλώματα και τις συνάψεις. Αργότερα, κάποιοι άλλοι, εκμεταλλευόμενοι τα ίδια κυκλώματα, θα τα εμπλουτίσουν ασχολούμενοι με τη μουσική και θα αναπτύξουν εξελιγμένες δεξιότητες όπως το να μάθουν ένα μουσικό όργανο ή να ασχοληθούν επαγγελματικά με τον αθλητισμό. Μετά από λίγα χρόνια, δεν θα χρειάζεται καν να σκέφτονται τις κινήσεις

που πρέπει να κάνουν, αφού αυτές θα γίνονται «αυτόματα», χωρίς σκέψη, και, το νευρικό σήμα θα ακολουθεί «από μόνο του» δρόμους που έχουν ήδη χαραχθεί.

Και όχι μόνο αυτό. Με την πρακτική, δεν βελτιώνονται μόνο τα κυκλώματα της κίνησης, αλλά και της κοινωνικής συμπεριφοράς, αφού, η συμμετοχή σε μια π.χ. μεγάλη ορχήστρα εμπεριέχει, εκτός του κινητικού ή ακουστικού, και ένα στοιχείο επικοινωνίας μεταξύ των μελών της ορχήστρας, οι οποίοι συχνά υιοθετούν μη-λεκτικές μορφές συνομιλίας και εξελίσσουν πολύπλοκες οδούς επικοινωνίας. Το σύστημα επεκτείνεται και σε γειτονικές περιοχές του εγκεφάλου, ενώ γίνεται πράγματι υπερ-πολύπλοκο.

Έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία κάποιοι βασικοί κανόνες, που αποδίδονται στην νευροπλαστικότητα και σχετίζονται με λειτουργικότητα και ανάπτυξη (Arden, 2010) (Schwartz J, 2002) (Doidge, 2007): Συνοπτικά παραθέτουμε κάποιους από αυτούς τους κανόνες:

1. Ο εγκέφαλος αλλάζει συνεχώς, ανάλογα με το περιβάλλον και τις πρόσφατες εμπειρίες.
2. Το «use it or lose it» είναι αληθές για τη συνολική λειτουργικότητα και δραστηριότητα του εγκεφάλου, αλλά και για επιμέρους κυκλώματα.
3. Ταυτόχρονη πυροδότηση οδηγεί σε συντονισμό των νευρώνων (neurons that fire together, wire together – Hebbian's law). Με τη συνεχή πρακτική παραμένουν συντονισμένοι.
4. Ο εγκέφαλος εργάζεται σωστά και αποδοτικά όταν βρίσκεται σε «λειτουργική ισορροπία».
5. Στη φάση ισορροπίας, το δεξί και το αριστερό ημισφαίριο δουλεύουν ταυτόχρονα, ως σύνολο, και όχι ξεχωριστά.
6. Οι δέσμες του μεσολοβίου αποτελούν τη νευρωνική δέσμη (γέφυρα, σύνδεσμο), που ενώνει τον δεξιό με το αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο. Είναι πυκνότερη στις γυναίκες, γι' αυτό ο γυναικείος εγκέφαλος είναι πιο συμμετρικός και πιο ενστικτώδης από τον ανδρικό.
7. Ο αρσενικός εγκέφαλος έχει μια ασύμμετρη μορφή, με τον δεξιό μετωπιαίο λοβό και τον αριστερό ινιακό λοβό να εμφανίζονται πιο αναπτυγμένοι.
8. Το δεξιό ημισφαίριο επεξεργάζεται και αναλύει τα οπτικά και χωρικά ερεθίσματα και τις γενικές πληροφορίες, όντας περισσότερο ενεργό στη φάση της εκμάθησης μιας νέας δεξιότητας. Το αριστερό ημισφαίριο είναι πιο εξειδικευμένο στην ανάλυση των λεπτομερειών, στη κατηγοριοποίηση, την αρχειοθέτηση και την γραμμική επεξεργασία πληροφοριών, όπως η γλώσσα, όντας περισσότερο δραστήριο στη φάση της απόκτησης εμπειρίας και την ενσωμάτωση μιας ρουτίνας.
9. Το δεξιό ημισφαίριο δέχεται και στέλνει περισσότερες πληροφορίες σε υποφλοιώδη κέντρα, και γι' αυτό σχετίζεται περισσότερο με συναισθηματικά και συγκινησιακά στοιχεία.
10. Οι γυναίκες έχουν μια μεγαλύτερη πυκνότητα νευρώνων και δικτύων στον κροταφικό λοβό, που εξειδικεύεται στις γλωσσικές δεξιότητες. Ενεργοποιούν τον αριστερό ιππόκαμπο (που σχετίζεται με τη μνήμη και τις αναμνήσεις) πιο εξειδικευμένα από τους άνδρες, ενώ οι άνδρες έχουν σε γενικές γραμμές μεγαλύτερες επιδεξιότητες σε χωρικές και χρονικές προκλήσεις, λόγω αυξημένης δραστηριότητας του δεξιού ιππόκαμπου.
11. Ο προμετωπιαίος φλοιός διαθέτει τις πιο σύνθετες γνωσιακές, συμπεριφορικές και συναισθηματικές ικανότητες. Συμβάλλει στη διαμόρφωση της προσωπικότητας, των συναισθημάτων και άλλων υψηλών λειτουργιών όπως, προσοχή και συγκέντρωση (μετωπιαίος συνειρμικός φλοιός) (Elizabeth, 2012).

12. Οι σημαντικότεροι νευροδιαβιβαστές λειτουργούν σε συνέργεια μεταξύ τους σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες: α) Η GABA αναστέλλει τη νευρική λειτουργία και ηρεμεί τους εγκεφαλικούς νευρώνες, ενώ το γλουταμικό οξύ είναι διεγερτικός διαβιβαστής και τους εξεγείρει. Αυτοί οι δύο νευροδιαβιβαστές συμμετέχουν στο 80% της εγκεφαλικής νευροδιαβίβασης. β) Η σεροτονίνη, ντοπαμίνη και νορεπινεφρίνη δρουν περισσότερο σαν νευρο-διαμορφωτές, επηρεάζοντας την ευαισθησία των υποδοχέων, βελτιώνοντας την διαβίβαση των νευρικών σημάτων και εκπαιδεύοντας τους νευρώνες να παράγουν περισσότερο γλουταμικό. Η σεροτονίνη κρατάει το σύστημα σε ισορροπία, η νορεπινεφρίνη αυξάνει την προσοχή και την εγρήγορση και ενισχύει τα σήματα για την αντίληψη, την ετοιμότητα και το κίνητρο, ενώ και οι δύο συμμετέχουν στη διαμόρφωση της ψυχικής διάθεσης. Η ντοπαμίνη οξύνει και εστιάζει τη συμπεριφορά, προσδίδει κίνητρο στις πράξεις, εμπλέκεται στο κύκλωμα ανταμοιβής, στην κίνηση, στη μάθηση και την ευχαρίστηση.
13. Η νευροπλαστική δραστηριότητα, η ανάπτυξη και η συνεχής αλλαγή και προσαρμογή στηρίζονται στη δυνατότητα της μακράς διάρκειας ενδυνάμωσης του νευρωνικού σήματος (LTP). Αυτό συμβαίνει μέσα από πολύπλοκες νευρο-χημικές διαδικασίες. Οι προσυναπτικοί νευρώνες παράγουν αυξημένη ποσότητα γλουταμικού οξέος, ενώ οι μετασυναπτικοί νευρώνες μεταβάλλουν την ευαισθησία των υποδοχέων τους και αλλάζουν την ηλεκτρική τάση, ώστε να προσελκύουν περισσότερα μόρια γλουταμικού. Αν το φαινόμενο αυτό συνεχιστεί αρκετά, ενεργοποιούνται γονίδια στο σώμα του νευρώνα, που βελτιώνουν την υποδομή (αυξάνεται ο αριθμός των υποδοχέων) και επαυξάνουν την αποτελεσματικότητα. Αυτά συμβαίνουν παρουσία του νευροτροφικού παράγοντα προερχόμενου από τον εγκέφαλο (BDNF). Αυτός αυξάνει την γονιδιακή δραστηριότητα, μεταβάλει το ηλεκτρικό δυναμικό των νευρώνων, επηρεάζει την παραγωγή σεροτονίνης, ρυθμίζει την απόπτωση και αυτοενισχύεται.

Αυτός, λοιπόν, ο εύπλαστος και προσαρμοστικός εγκέφαλος αλλάζει και προσαρμόζεται για να αντιρροπήσει την ασθένεια και την αναπηρία. Το βλέπουμε να συμβαίνει σε πολλές μορφές αναπηρίας, στην ημιπληγία μετά από αγγειακά επεισόδια, στους ακρωτηριασμένους ή παραπληγικούς ασθενείς, στη σκολίωση. Το σωματοαισθητικό σύστημα δεν αποτελεί εξαίρεση. Φαινόμενα νευροπλαστικότητας παρατηρούνται και εξελίσσονται σε πολλές περιοχές του σωματοαισθητικού συστήματος, περιφέρεια, νωτιαίο μυελό ή σε εγκεφαλικά κέντρα. Ιδιαίτερα στον νωτιαίο μυελό, οι νευροπλαστικές διαδικασίες είναι καθοριστικές. Όταν ένα σήμα από την περιφέρεια φτάσει εδώ, πολλαπλά άλλα σήματα επεμβαίνουν για να καθορίσουν την τελική ένταση της πληροφορίας, κάποια από αυτά είναι ενισχυτικά, ενώ κάποια άλλα ανασταλτικά του σήματος. Το τελικό σήμα, μετά από την πολύπλοκη αυτή διαμόρφωση, θα φτάσει στον εγκέφαλο για μια ακόμη επεξεργασία. Ένα μέρος του σήματος θα ακολουθήσει την οδό του νέο-νωτιοθαλαμικού δεματίου (πλάγια δέσμη) και μέσω του θαλάμου, θα φτάσει στον αντίθετο σωματοαισθητικό φλοιό. Ένα άλλο μέρος του θα ακολουθήσει την παλαιο-νωτιοθαλαμική οδό (μέσο νωτιοθαλαμικό δεμάτιο) και από εδώ το σήμα θα οδηγηθεί σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου όπως το μεταιχμιακό σύστημα, τον προμετωπιαίο φλοιό, τον πρόσθιο εγκεφαλικό φλοιό, την αμυγδαλή, το ραβδωτό σώμα (striatum) και τον κινητικό φλοιό μέσω των

βασικών γαγγλίων. Το πρώτο μέρος ευθύνεται για την αισθητική-διακριτική συνιστώσα (κατά Price) του πόνου (άουτς), ενώ το δεύτερο μέρος για την συναισθηματική συνιστώσα (Price & Harkins, 1992).

Όμως, η νευροπλαστικότητα μπορεί να είναι «καλή» και «κακή» και επομένως οι μηχανισμοί νευροπλαστικότητας έχουν και μια σκοτεινή πλευρά. Αφορά την ανεπιθύμητη εμπλοκή των μηχανισμών σε καταστάσεις όπου η εμπειρία είναι αρνητική (συνεχής πόνος, έντονο στρες, βίαιη προσαρμογή, κακοποίηση κλπ.) και παράγει εμπλοκή, επιδείνωση και καταστροφή σε ανατομικά στοιχεία και λειτουργίες του νευρικού συστήματος (Sapolsky, 2003). Μερικές μεταβολές της έκφρασης των γονιδίων που σχετίζονται με το σωματισθητικό σύστημα είναι καθοδηγούμενες από την δραστηριότητα και περιορισμένες, όπως η παραγωγή δυνορφίνης, ενώ άλλες είναι ευρύτατα εκτεταμένες και παράγουν διάφορες μεταβολές στην λειτουργία όπως η επαγωγή της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cox-2) σε κεντρικούς νευρώνες μετά την περιφερική φλεγμονή (Woolf, 2004).

Αυτό ακριβώς συμβαίνει στον χρόνια νευροπαθητικό πόνο και γνωρίζουμε ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση αποτελεί μια από τις αλλαγές αυτές. Είναι μια διάχυτη, επίμονη κατάσταση διεγερσιμότητας του νευρικού συστήματος λόγω επανειλημμένων εκφορτίσεων των περιφερικών προσαγωγών νευρών, συρρίκνωσης των δενδριτικών αποφυάδων των νευρώνων, αναστολή της νευρογένεσης και αυξημένη απόπτωση. Η μακράς διάρκειας ενδυνάμωση των νευρώνων (LTP) είναι το κυτταρικό μοντέλο της κεντρικής ευαισθητοποίησης, ενώ η μακράς διάρκειας καταστολή (LTD) είναι ο τρόπος θεραπείας του πόνου.

Η κεντρική ευαισθητοποίηση, ακολουθεί τις αρχές της νευροπλαστικότητας, αφού αντιπροσωπεύει και αυτή μια ενίσχυση της λειτουργίας των κεντρικών κυκλωμάτων της αλγαισθητικής οδού, από «επίμονα» εξωγενή ερεθίσματα, δηλαδή αυξημένη διεγερσιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων και αυξημένη συναπτική ετοιμότητα. Είναι μια εκδήλωση της αξιοσημείωτης ευπλαστότητας του σωματισθητικού νευρικού συστήματος, σαν απάντηση στη αυξημένη δραστηριότητα των περιφερικών νευρών λόγω ιστικής βλάβης ή φλεγμονής.

Στο νωτιαίο επίπεδο, πολλές αλληλεπιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ευαισθητοποίηση, με αναγνωρίσιμες λειτουργικές και δομικές αλλαγές στα τοπικά νευρωνικά δίκτυα να επισυμβαίνουν ταυτόχρονα. Έχουν περιγραφεί αλλαγές στον πληθυσμό και την ετοιμότητα των τασεοευαίσθητων διαύλων ασβεστίου (VGCC), στους θερμοευαίσθητους μη ειδικούς διαύλους ιόντων (TRPV1), στη συγκέντρωση

γλουταμικού, στη δράση της πρωτεϊνικής κινάσης A και C (που επιδρούν ενδοκυτταρικά και ανοίγουν τον δίαυλο), στη σεροτονίνη και στην ετοιμότητα των υποδοχέων γλουταμικού, N-μεθύλ-D-ασπαρτικού οξέος. Όλα αυτά, συμμετέχουν στην ευαισθητοποίηση των νευρικών κυττάρων του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου. Οι ερευνητές επισημαίνουν, επίσης τη συμμετοχή και μη-νευρικών κυττάρων στην κεντρική ευαισθητοποίηση, κυρίως αστρογλοϊωση (συγκέντρωση μεγάλου αριθμού αστροκυττάρων), στοιχείο που προκαλείται από την έκκριση μορίων διάχυσης (διασποράς) όπως το ATP, το NO και οι ιντερλευκίνες. Τους 2^{ης} τάξης νευρώνες, όπως επίσης και τα αστροκύτταρα, τα επηρεάζει η έκκριση γλουταμικού από τα μικρογλοιακά κύτταρα.

Στον εγκέφαλο, μειωμένα επίπεδα ενδογενών οπιοειδών έχουν βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα LTP, ειδικά σε περιοχές σημαντικές για την επεξεργασία του πόνου και τη συναισθηματική επένδυση του. Η μακράς διάρκειας ενδυνάμωση των νευρώνων του ιππόκαμπου συνδέεται επίσης με συμμετοχή του στην ανάμνηση του πόνου και τον φόβο του πόνου. Χωροχρονικές μεταβολές σε πυρήνες του ιπποκάμπου έχουν παρατηρηθεί σε όλα τα μοντέλα νευροπαθητικού πόνου (Zhao, et al., 2009) (Zhang & Zhao, 2010). Απεικονιστικές έρευνες μέσω fMRI, μαγνητοεγκεφαλογραφία, PET και μορφομετρική ανάλυση στη βάση ογκοστοιχείων (**Voxel-based morphometry-VBM**) σε νευροπαθητικό πόνο, όλες έδειξαν αναδιοργάνωση των σωματοτοπικών χαρτών του αισθητικού και κινητικού εγκεφαλικού φλοιού, αυξημένη δραστηριότητα σε περιοχές επεξεργασίας του πόνου, επιστράτευση νέων φλοιϊκών περιοχών που συνήθως δεν συμμετέχουν στην διαμόρφωση του πόνου, παρεκκλίνουσα εγκεφαλική συμπεριφορά των κατιόντων συστημάτων αναλγησίας, αλλαγές στο σύστημα των διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών και σημαντικές δομικές αλλαγές που συναντούμε στην νευροεκφύλιση (Maihofner C, 2010) (Teutsch, et al., 2008). Αυτές οι αλλαγές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με πόνο μέλους φάντασμα, χρόνιο οσφυϊκό πόνο, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ινομυαλγία και δύο είδη κεφαλαλγίας (ημικρανία και τάσεως). Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν ήταν διαφορετικές για κάθε σύνδρομο χρόνιου πόνου, υπήρχε όμως μια επικάλυψη όσον αφορά την έλικα του προσαγωγίου, τον προσθιομετωπιαίο φλοιό, τη νήσο του Reil και τους οπίσθιους πυρήνες της γέφυρας. Οι συγγραφείς των άρθρων προτείνουν κλινικά σύνδρομα όπως η χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία, η χρόνια κατάθλιψη, η ινομυαλγία και το ευερέθιστο έντερο, πρέπει να θεωρούνται διαφορετικοί «φαινότυποι» (υποφαινότυποι) ενός ίδιου

«γονότυπου» (ενδότυπου), αυτού της κεντρικής ευαισθητοποίησης (Ray, 2015) (Ray & Zbik, 2002).

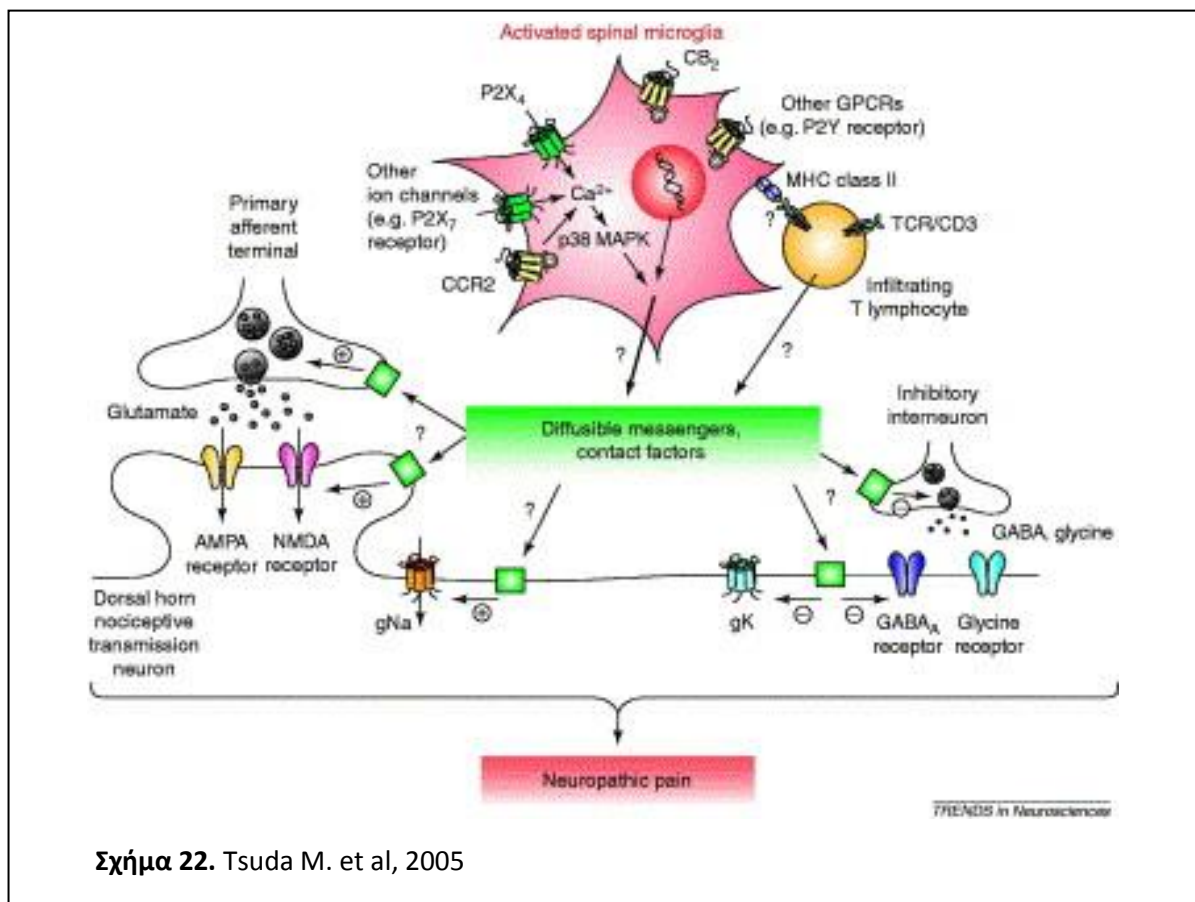
2.4. ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ

Οι αισθητικοί νευρώνες που έχουν υποστεί βλάβη από τραυματισμό υπόκεινται σε μείζονες αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση, οι αλληλουχίες των οποίων έχουν καταγραφεί με μελέτες μικροσυστοιχιών DNA. Έχει παρατηρηθεί και εκτενώς μελετηθεί το φαινόμενο μεταβολής στην έκφραση των ηλεκτροευαίσθητων (ή τασεοευαίσθητων) διαύλων ιόντων νατρίου (VGSCs), που ευθύνονται για την ηλεκτρική ευερεθιστότητα νευρών και μυών (Waxman, 2001). Η έκτοπη δραστηριότητα των κατεστραμμένων νευρώνων και η κλινική συμπεριφορά του νευροπαθητικού πόνου φαίνεται ότι είναι ευαίσθητη στη χορήγηση αναστολέων των ηλεκτροευαίσθητων διαύλων Na^+ , όπως η τετροδοτοξίνη (TTX), ισχυρή νευροτοξίνη η οποία αναστέλλει την πυροδότηση των δυναμικών δράσης στους νευρώνες μέσω της δέσμευσης των ηλεκτροευαίσθητων διαύλων Na^+ στις μεμβράνες των νευρικών κυττάρων και την παρεμπόδιση της διέλευσης ιόντων Na^+ (υπεύθυνων για την ανερχόμενη φάση ενός δυναμικού δράσης) στον νευρώνα. Αυτό εμποδίζει τη μεταφορά μηνυμάτων διαμέσου των νευρώνων. Οι αισθητικοί νευρώνες εκφράζουν πολλούς υπότυπους TTX-ευαίσθητους και TTX-ανθεκτικούς ηλεκτροευαίσθητους διαύλους Na^+ . Καταγράφονται 9 διαφορετικοί δίαυλοι Na^+ με φυσιολογικό ρόλο στη μετάδοση των ερεθισμάτων του πόνου. Σε μια περιφερική νευρική βλάβη υποεκφράζονται οι Nav 1.1, Nav 1.2, Nav 1.6, Nav 1.7 Nav 1.8 και Nav 1.9, ενώ υπερεκφράζεται ο Nav 1.3, ένας TTX-ευαίσθητος υποδοχέας, που θεωρείται ένας από τους βασικούς υπεύθυνους της περιφερικής ευαισθητοποίησης των νευρώνων. Ένας νευροτροφικός παράγων που προέρχεται από τη νευρογλοία, ο GDNF, αναιρεί τη υπερέκφραση του Nav 1.3 διαύλου και μειώνει τα συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου (Nassar, et al., 2006).

2.5. ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΠΟΥ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΝΕΥΡΟΓΛΟΙΑ

Η μελέτη των σηματοδοτικών μηχανισμών, που ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ ωτιαίων νευρώνων και γλοιακών κυττάρων αποτελεί για τους ερευνητές ένα νέο και συγκλονιστικό πεδίο έρευνας. Δόγματα δεκαετιών αναθεωρήθηκαν και νέες

θεραπευτικές δυνατότητες εμφανίσθηκαν ως πρόκληση σε μια καινοτόμα θεώρηση της λειτουργικής μονάδας του νευρικού συστήματος. Οι συνάψεις, δεν είναι προνόμιο μόνο των νευρικών κυττάρων μεταξύ τους, αλλά και μεταξύ νευρικών και μη νευρικών κυττάρων, όπως αυτά της μικρογλοίας και των ανοσοκυττάρων, που περικλείουν κάθε μια από τις τρισεκατομμύρια συνάψεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αναφερόμαστε, φυσικά, στην νευρο-ανοσιακή σύζευξη τόσο στη περιφέρεια, όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η πουρινεργική σηματοδότηση, η οποία εμπλέκει τους πουρινεργικούς υποδοχείς P2X₄, P2X₇ και P2Y₁₂ (που δεσμεύουν τα μόρια της τριφωσφορικής αδενοσίνης – ATP), παίζει καθοριστικό ρόλο στη στρατολόγηση και ενεργοποίηση της μικρογλοίας, η οποία, όπως προκύπτει από τελευταίες έρευνες, πρωταγωνιστεί στη κεντρική ευαισθητοποίηση. Θα ήταν σημαντικό να περιγράψουμε γεγονότα που καθορίζουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας.



Μετά από μια νευρική βλάβη, στα περιφερικά άκρα του πρωτογενούς νευρώνα παράγονται ATP και χημειοκίνες (χημειοτακτικές, ρυθμιστικές της φλεγμονής, πρωτεΐνες) όπως οι CX3CL1, CCL2, TNFα. Αυτές οι ουσίες δεσμεύονται σε συγγενείς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης της παρακείμενης μικρογλοίας (Beggs, et al., 2012) (Clark, et al., 2010). Η ενεργοποίηση αυτών των μεμβρανικών μικρογλοιακών

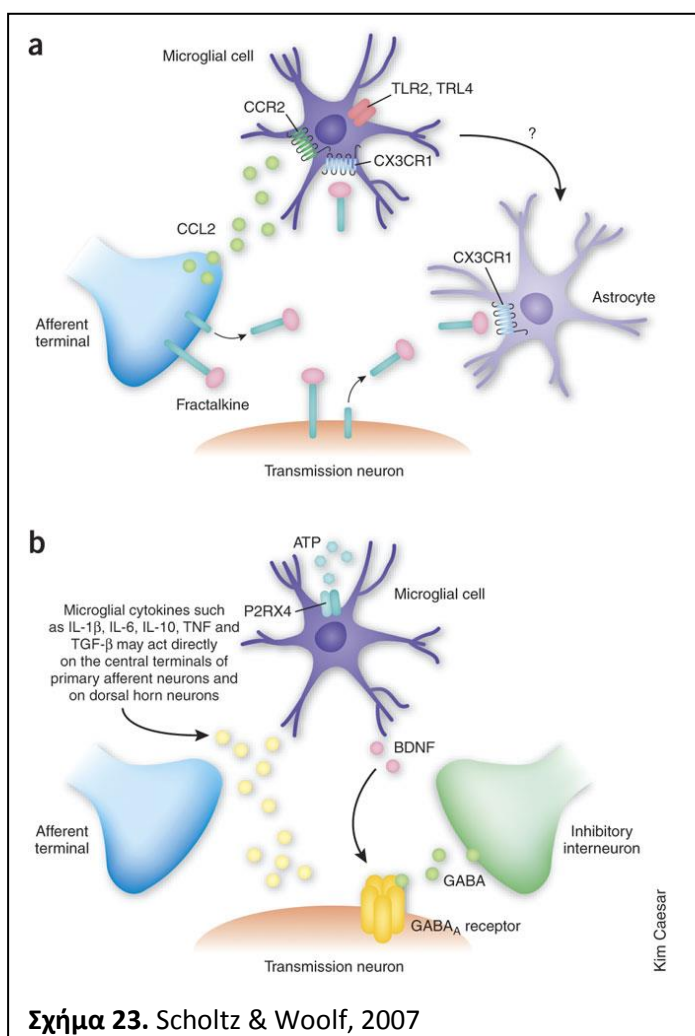
υποδοχέων, ενεργοποιεί τα ειδικά σηματοδοτικά μονοπάτια της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα ερεθίσματα πρωτεϊνική κινάσης (Mitogen Activated Protein Kinases) p38 MAPK στο εσωτερικό της μικρογλοίας (σχήμα 22).

Η σηματοδοτική αυτή οδός, πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη σύνθεση και απελευθέρωση, εκ μέρους της μικρογλοίας, μιας μεγάλης ποικιλίας κυτταρικών μεσολαβητών, που, όταν εκκρίνονται, μεταβάλλουν τη νευρική λειτουργία. Αυτές είναι οι παράγοντες BDNF, TNFα, IL-1b, IL-6 και καθεψίνη S (απουσία του γονιδίου blimp-1 στο γονίδιο PRDM1) (Kawasaki, et al., 2008). Η καθεψίνη σχετίζεται και με τον παθογενετικό μηχανισμό του συστηματικού ερυθματώδους λύκου, αφού είναι η πρωτεΐνη που ωθεί το ανοσιακό σύστημα να αναγνωρίζει τα self από τα non-self κύτταρα.

Κάθε μια από τις ουσίες αυτές, επηρεάζει με τη σειρά της και κινητοποιεί κυτταρικά συστήματα και υποδοχείς, που στο σύνολο τους έχουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση του χρόνιου πόνου. Για παράδειγμα, ο μικρογλοιακός BDNF, δρα στον

TrkB υποδοχέα του μετασυναπτικού νευρώνα για να ρυθμίσει προς τα κάτω την έκφραση του K^+/Cl^- συνδιαμεταδότη 2 (potassium-chloride co-transporter KCC2) από τους γειτονικούς νευρώνες, προετοιμάζοντας τους έτσι ώστε να είναι έτοιμοι για ενεργοποίηση. Θυμίζουμε ότι η βιολογική δράση του KCC2 σχετίζεται με την ομαλή ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων (σχήμα 23).

Ένα δεύτερο παράδειγμα είναι ο παραγόμενος από την μικρογλοία TNFα. Αυτός ενεργοποιεί την σηματοδοτική οδό JNK στα αστροκύτταρα (c-jun N τερματική κινάση, γνωστή από τον ρόλο της στη νευροεκφύλιση) που



διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο στην απόπτωση, τη φλεγμονή και την παραγωγή κυτταροκινών από το κύτταρο.). Η ενεργοποίηση της συγκεκριμένης οδού στα αστροκύτταρα, οδηγεί σε παραγωγή IL-1 β , CCL2 και MMP-2, παράγοντες που διαμορφώνουν την κεντρική ευαισθητοποίηση. Επιπλέον, ο TNF α ενεργοποιεί τον υποδοχέα του (TNFR) στην προσυναπτική μεμβράνη, γεγονός που οδηγεί στην παραγωγή γλουταμικού οξέος και αυξάνει το δυναμικό του μετασυναπτικού νευρώνα (EPSP) μέσω ενεργοποίησης του TRPV1 υποδοχέα (Park, et al., 2011).

Σε ζωντανούς οργανισμούς, η πουρινεργική σηματοδότηση είναι ένας τρόπος μετάδοσης σημάτων εκτός των κυττάρων. Περιλαμβάνει πουρίνες, δηλαδή συγκεκριμένους τύπους αρωματικών μορίων που περιέχουν άζωτο και αναγνωρίζονται από πουρινεργικούς υποδοχείς. Ο μηχανισμός της πουρινεργικής σηματοδότησης που σχετίζεται με τον χρόνιο πόνο περιλαμβάνει το ATP, ένα μόριο που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις βιολογικές διαδικασίες μεταφοράς ενέργειας. Το ATP μεταφέρεται με πρωτεΐνη μεταφοράς κυψελιδικού νουκλεοτιδίου (VNUT, vesicular nucleotide transporter). Η καταστολή της λειτουργίας του VNUT οδηγεί σε βελτίωση των νευροπαθολογικών συνθηκών στα ποντίκια. Οι Moriyama και Miyaji και οι συνεργάτες τους εξέτασαν έναν αναστολέα VNUT με λίγες παρενέργειες, που στο μέλλον θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί φαρμακευτικά (Sawada, et al., 2008) (Miyaji, et al., 2011).

2.5.1. Η συμμετοχή της μικρογλοίας στον φλεγμονώδη πόνο

Μια νευρική βλάβη παράγει ένα επίμονο και συνεχόμενο ερέθισμα από A β , A δ και C νευρικές ίνες. Η διέγερση απελευθερώνει χημικά σήματα στο περιβάλλον των εμπλεκόμενων νευρώνων όπως ATP, ουσία P, EAA, Ιόντα K⁺, Na⁺ και Ca²⁺, χημειοκίνες, (CCL2, CCL3, φρακταλκίνη). Αυτές οι χημικές ουσίες, εκτός από τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις και τους αισθητικούς υποδοχείς, τους οποίους βασικά στοχεύουν και στους οποίους απευθύνονται, ενεργοποιούν και γειτονικά, μη νευρικά κύτταρα, όπως η μικρογλοία. Όταν η μικρογλοία ενεργοποιείται, μεταμορφώνεται παίρνοντας μια χαρακτηριστική αμοιβαδοειδή μορφή (αμοιβαδοειδής μεταμόρφωση) και μεταναστεύει μόνιμα προς τη βλάβη, ενώ μεταβάλλεται η γονιδιακή της έκφραση. Η έκφραση νέων γονιδίων παράγει νέους υποδοχείς, οι οποίοι κατευθύνονται στη κυτταρική μεμβράνη, δεσμεύουν και απελευθερώνουν ταυτόχρονα νευρο-ερεθιστικές ουσίες από το εξωκυττάριο περιβάλλον και συντηρούν τη φλεγμονή. Αυξάνεται, με τη συμμετοχή πια και της μικρογλοίας, η παραγωγή νευροτοξικών μεσολαβητών, κυτταροκινών, χημειοκινών, πρωτεασών και πρόδρομων πρωτεϊνών του αμυλοειδούς.

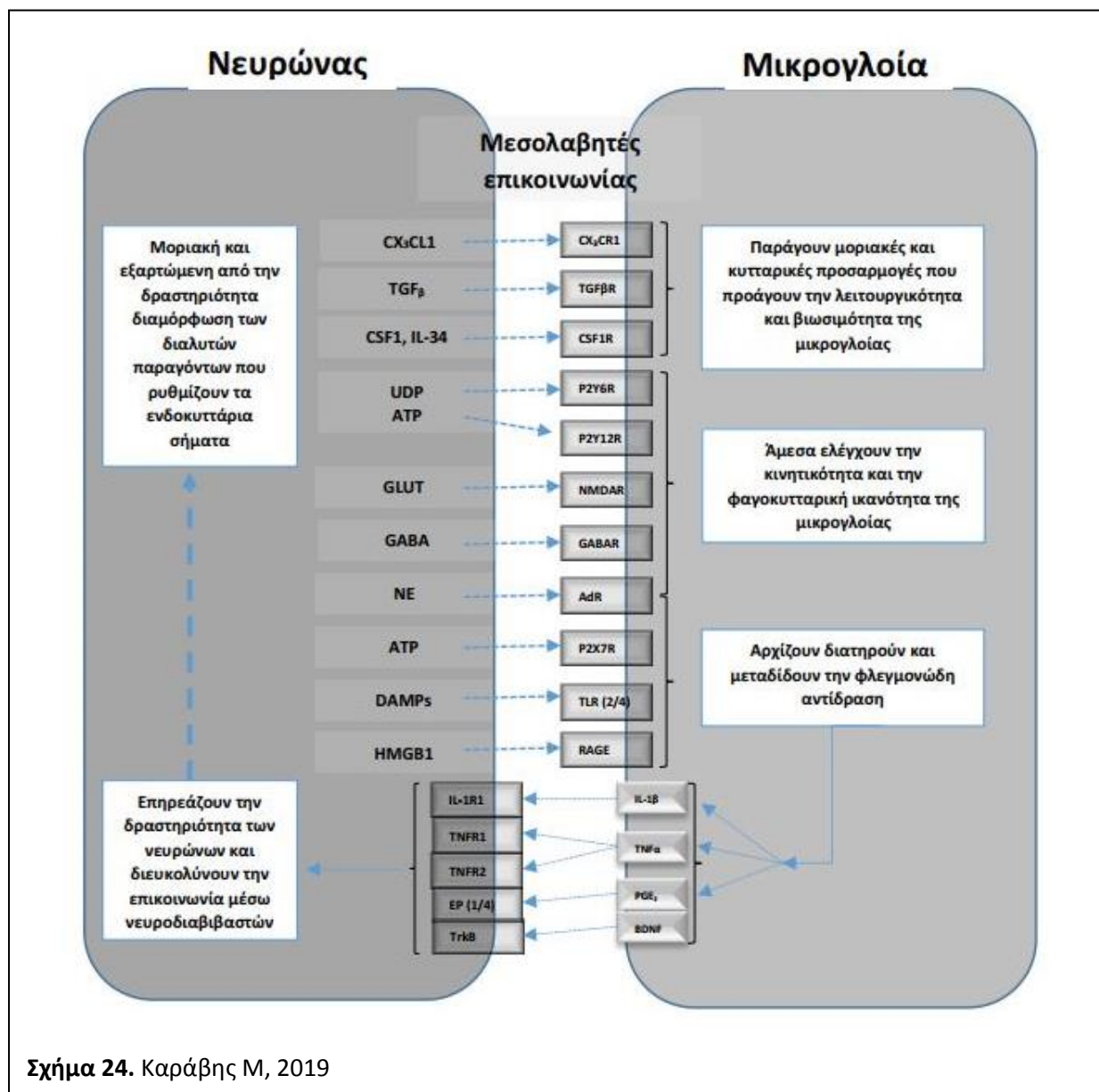
Αυτός ο καταρράκτης γεγονότων οδηγεί σε παρατεταμένη νευροφλεγμονή και αυτόνομη (έκτοπη) δραστηριότητα των κυττάρων του αισθητικού δικτύου. Η μικρογλοία, συμμετέχει επίσης στην άρση της αναστολής του απαγωγού (κατιόντος) ελέγχου των προσαγωγών αλγινών ερεθισμάτων. Έτσι, διαταράσσεται και ο κεντρικός (απαγωγός) έλεγχος των ερεθισμάτων πόνου από το ενδογενές κατιόν σύστημα αναλγησίας (Jha, et al., 2012). (Brooks, et al., 1982)

2.5.2. Νευροφλεγμονή

Το νευροανοσιακό σύστημα, αποτελεί ένα πολύπλοκο σύστημα κυττάρων και μηχανισμών που προστατεύουν τον εγκέφαλο από εισβολή παθογόνων και ιστική βλάβη. Σαν σύστημα περιλαμβάνει όλους τους βιοχημικούς και ηλεκτροφυσιολογικούς μηχανισμούς που ελέγχουν την αλληλεπίδραση νευρικών και ανοσιακών κυττάρων για την προστασία όλων των δομών του κεντρικού νευρικού συστήματος (Rogers TJ, 2012). Οριοθετείται από τον αιματο-εγκεφαλικό και τον αιματο-νωτιαίο φραγμό. Από όλα τα ανοσιακά κύτταρα της περιφέρειας μόνο τα μαστοκύτταρα συμμετέχουν στην νευροανοσιακή διαδικασία, ενώ η μικρογλοία θεωρείται το μοναδικό ειδικό κύτταρο του νευροανοσιακού συστήματος. Τελευταίες έρευνες έχουν δείξει ότι σε μια οξεία εγκεφαλική βλάβη μακροφάγα και T κύτταρα από την περιφέρεια μεταναστεύουν στην περιοχή της ιστικής βλάβης περνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Ji, et al., 2014). Πιστεύουμε σήμερα ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα, επικοινωνούν συνεχώς μέσω χημικών σημάτων με τα κύτταρα του περιφερικού ανοσιακού συστήματος και τα νευρικά κύτταρα που τα περιβάλλουν (**σχήμα 24**), ώστε να εξασφαλίσουν το κατάλληλο περιβάλλον προστασίας (Schwartz & Bilbo, 2011).

Νευροφλεγμονή λαμβάνει χώρα τόσο στο περιφερικό νευρικό σύστημα (περιφερικά νεύρα και γάγγλια), όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (νωτιαίο μυελό και εγκέφαλο). Υπάρχει ακόμη διαμάχη αν και εφόσον η νευροφλεγμονή, ως όρος και ως διαδικασία, είναι επιβλαβής ή ευεργετικός παράγων, με προστατευτικό ή καταστροφικό ρόλο σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτή η διχογνωμία στηρίζεται στο γεγονός ότι σε διάφορες φάσεις της φλεγμονής, οι κυτταρικοί πληθυσμοί του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου παράγουν τότε προφλεγμονώδεις παράγοντες (καταστροφικοί) και τότε αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (ευεργετικοί), όλοι τους καθοριστικοί για την έκβαση της φλεγμονής, τόσο ως προς τη ένταση και όσο και ως προς τη χρονιότητα (Kilgert KA et al, 2009) (Grace, et al., 2014). Στη συνέχεια θα αναλύσουμε τους δύο ξεχωριστούς φαινότυπους μακροφάγων του νευρικού συστήματος M1 και M2

(«classically activated» proinflammatory, M1 or «alternatively activated» anti-inflammatory, M2 cells) οι οποίοι παράγουν νευροτοξικότητα ή συνθήκες αναγέννησης σε βλάβη νωτιαίου μυελού ποντικών, ανάλογα με τον λόγο M1/M2 μικρογλοιακών κυττάρων στο επίπεδο της σωματισθητικής οδού (Kilgert KA et al, 2009).



Κατά τη διάρκεια της νευροφλεγμονής, η διακίνηση διαφορετικών τύπων λευκοκυττάρων έχει συγκεκριμένη χρονική κατανομή. Αρχικά στη περιοχή της βλάβης φτάνουν ουδετερόφιλα (ώρες), στη συνέχεια μακροφάγα κύτταρα (ημέρες) και τέλος διήθηση από T κύτταρα (ημέρες – εβδομάδες) (Costigan & et al, 2009). Ειδικότερα, η νευροφλεγμονή εκδηλώνεται μέσω της ενεργοποίησης των γλοιακών κυττάρων, όπως

είναι τα κύτταρα Schwann στα περιφερικά νεύρα, τα δορυφορικά γλοιακά κύτταρα στα γάγγλια και η μικρογλοία, τα αστροκύτταρα και τα ολογοδενδροκύτταρα στον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (Ellis & Bennet, 2014). Η ενεργοποίηση των γλοιακών κυττάρων οδηγεί στην παραγωγή γλοιακών μεσολαβητών της φλεγμονής, που εκτός των άλλων φυσιολογικών δράσεων, παράγουν και πόνο αυξάνοντας την ευαισθησία των αισθητικών νεύρων. (Ji, et al., 2013). Από τον κυτταρικό πληθυσμό του εγκεφάλου, η μικρογλοία είναι η πρώτη που απαντά (τις πρώτες ημέρες) στην περιφερική νευρική βλάβη, ακολουθούμενη από τα αστροκύτταρα (που ενεργοποιούνται σε ημέρες ή εβδομάδες). Αυτή η διαφορετική χρονική ενεργοποίηση έχει μεγάλη σημασία στην χρήση φαρμάκων, αφού η δράση του κάθε φαρμάκου εξαρτάται από τον κυτταρικό πληθυσμό που αυτό στοχεύει, τότε αυτός ο πληθυσμός είναι ενεργός, και σε ποια φάση ενεργοποιείται, στη φάση έναρξης του συνδρόμου ή στη φάση διατήρησής του. Επιπρόσθετα, μια αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και του φραγμού αίματος-εγκεφαλονωτιαίου υγρού μπορεί να οδηγήσει σε λευκοκυτταρική εισβολή προς το κεντρικό νευρικό σύστημα, γεγονός σημαντικό για τη διαδικασία της φλεγμονής (Ji, et al., 2014).

Στις θεωρίες ερμηνείας της μετάβασης από τον οξύ στον χρόνια πόνο, οι παραδοσιακές αντιλήψεις έχουν αντικατασταθεί από νέες, πιο δυναμικές και φυσικά καινοτόμες. Οι περισσότερες εστιάζουν στην αμοιβαία συνεργασία νευρικών και μη νευρικών κυττάρων στην παθογένεση του χρόνιου πόνου (Sandkuhler Jurgen, 2017). Βασική αρχή των νέων θεωριών είναι ο ρόλος της νευροφλεγμονής στη νευροπλαστικότητα των αλγαισθητικών οδών, ένας μηχανισμός που περιγράφει με σύγχρονους όρους τη γένεση, την ενίσχυση και την διάχυση του πόνου.

Αυτό που διαφοροποιεί την νευροφλεγμονή από την φλεγμονή των περιφερικών ιστών είναι η παρουσία μη ειδικών, εγγενών κυττάρων του ανοσιακού και παρεγχυματικών ανοσοκυττάρων, όπως η μικρογλοία και τα αστροκύτταρα, στοιχεία τα οποία απουσιάζουν από τους περιφερικούς ιστούς (Xanthos & Sandkuhler, 2014). Από την άλλη μεριά, από την νευροφλεγμονή απουσιάζουν τα δένδριτικά κύτταρα της επιδερμίδας, τα οποία βρίσκονται σε θέσεις αντιγονικής διέγερσης στην περιφέρεια, δεσμεύουν και επεξεργάζονται αντιγόνα και παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα Τ λεμφοκύτταρα. Αντ' αυτών, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, την αντιγονοπαρουσιαστική δράση αναλαμβάνουν περιαγγειακά μακροφάγα κύτταρα και περιαγγειακά κύτταρα ή περικύτταρα (μεσεγχυματικά κύτταρα, που μερικώς

περικυκλώνουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων για να βοηθήσουν στη ρύθμιση της αιματικής ροής).

Υπάρχουν όμως και άλλες διαφορές μεταξύ της νευροφλεγμονής που παρατηρείται στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις (π.χ. Alzheimer) και αυτής που παρατηρείται στον χρόνια πόνο μετά από ιστική βλάβη. Η νευροφλεγμονή στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις και σε κακώσεις του νωτιαίου μυελού είναι αποτέλεσμα μιας άμεσης βλάβης στο ίδιο το κεντρικό νευρικό σύστημα η οποία αναμένεται να προκαλέσει, σε δεύτερο βαθμό, νευρωνική εκφύλιση και κυτταρικό θάνατο. Στον χρόνια πόνο (νευροπαθητικό ή φλεγμονώδη) η νευροφλεγμονή είναι συνήθως το αποτέλεσμα μιας περιφερικής βλάβης ή κάκωσης που προκαλεί υπερβολική νευρική δραστηριότητα στους πρωτοταγείς αισθητικούς νευρώνες (Polgar, et al., 2004). Καταγράφονται επίσης διαφοροποιήσεις όσο αφορά το ρόλο των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις σε σχέση με τον φλεγμονώδη πόνο. Οι κυτταροκίνες, όπως TNF-α και η IL-1β προκαλούν νευροεκφύλιση, απώλεια μνήμης και συναπτική πλαστικότητα (μακράς διάρκειας ενδυνάμωση των συνάψεων, βλ. σχετικό κεφάλαιο) που σχετίζονται κλινικά με γνωσιακές και συναισθηματικές δυσλειτουργίες, και παρατηρούμε συχνά στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Αντίθετα, οι ίδιες κυτταροκίνες (TNF-α & IL-1β) είναι νευροτροποποιητές στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, που σε περιφερική νευρική βλάβη ενισχύουν τη συναπτική πλαστικότητα των συνάψεων του σωματισθητικού συστήματος. Το ίδιο συμβαίνει στον φλεγμονώδη και νευροπαθητικό πόνο (Park CK et al, 2011). Ίδιες ουσίες, διαφορετική δράση σε διαφορετικά επίπεδα και με διαφορετικές επιπτώσεις (Ji, et al., 2014).

2.5.3. Αιματοεγκεφαλικός φραγμός (ΑΕΦ)

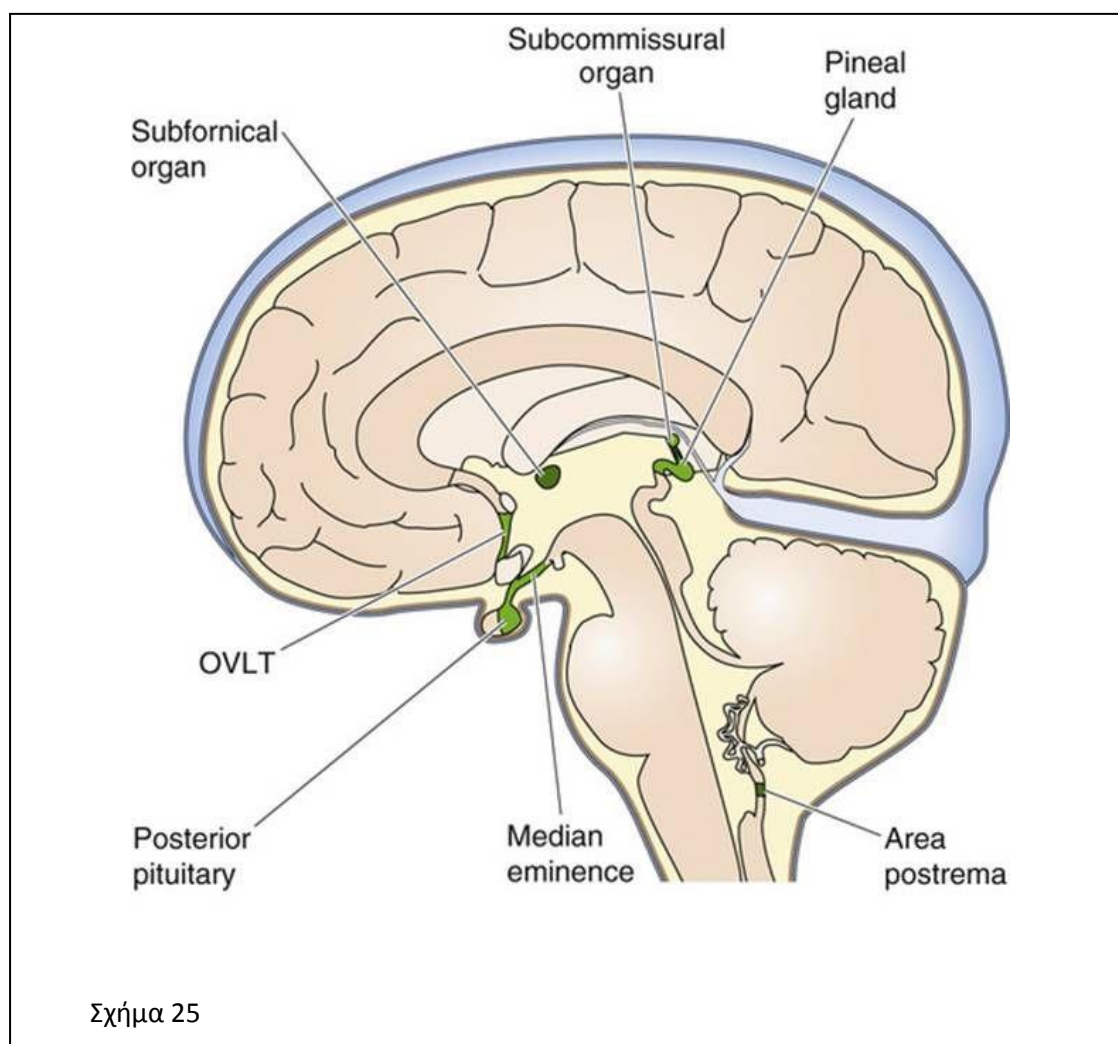
Σύμφωνα με την κλασική θεώρηση, το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) είναι όργανο υπό ανοσιακή επιτήρηση, ως αποτέλεσμα της ύπαρξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ). Ο ΑΕΦ συνιστά ένα σύνθετο ανατομικό και φυσιολογικό όριο, το οποίο ελέγχει τη διέλευση κυττάρων, μεταβολιτών και βιολογικά δραστικών μορίων, με βάση τα δομικά και βιοχημικά τους χαρακτηριστικά, από και προς το ΚΝΣ.

Προς το τέλος του 19ου αιώνα, ο Πάουλ Ερlich (Paul Ehrlich, 1854–1915), ιατρός και επιστήμονας που εργάστηκε στο πεδίο της έρευνας και περιέγραψε (και εκτέλεσε) για πρώτη φορά την προδρόμο διαδικασία της τεχνικής χρώσης κατά Γκράμ των βακτηριδίων, διαπίστωσε ότι η χρωστική ουσία που διοχετεύεται στο αίμα ενός

πειραματόζωου, ενώ χρωματίζει όλα τα άλλα όργανα δεν καταφέρνει να μπει και να χρωματίσει τον εγκέφαλο. Αντίστροφα, όταν η ίδια χρωστική ενεθεί στον εγκέφαλο, δεν καταφέρνει να φτάσει στα άλλα όργανα. Χρειάστηκε μισός αιώνας και ένα μικροσκόπιο 5.000 φορές πιο ισχυρό από του Ερλιχ για να εντοπιστεί ο φραγμός που υπάρχει μεταξύ κυκλοφορίας του αίματος και εγκεφάλου.

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός αποτελεί ηθμό υψηλής εκλεκτικότητας, που διαχωρίζει το αίμα από το εξωκυττάριο υγρό του εγκεφάλου. Ουσιαστικά απομονώνει τον εγκέφαλο από την περιφερική κυκλοφορία του αίματος. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία του εγκεφάλου από την επίδραση δυνητικά τοξικών για τα νευρικά κύτταρα ουσιών και μικροβίων, ενώ αποκλείει φυσιολογικά και την είσοδο λεμφοκυττάρων. Σχηματίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, που συνδέονται μεταξύ τους με δεσμοσωμάτια και επιτρέπει την διέλευση του ύδατος, κάποιων αερίων και λιποδιαλυτών μορίων με παθητική διάχυση, καθώς και γλυκόζη και αμινοξέα με ενεργητική μεταφορά. Από την άλλη αποτρέπει την είσοδο λιπόφιλων ενώσεων, που, όταν οι περιστάσεις το απαιτούν, μεταφέρονται με ενεργητική μεταφορά μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Τα δεσμοσωμάτια σχηματίζονται από βιοχημικά διμερή, τα οποία είναι ουσιαστικά διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, όπως οι οκλουδίνες, η κλοδίνες και τα μόρια επικόλλησης. Σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό του αιματοεγκεφαλικού φραγμού παίζουν οι αστροκυτταρικοί ποδίσκοι που περιβάλλουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως και η βασική μεμβράνη των αγγείων. Τα αστροκύτταρα διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην υποβοηθούμενη ή ενεργητική μεταφορά ουσιών από και προς τον εγκέφαλο. Υπάρχουν περιοχές του εγκεφάλου, όπως είναι το υποθαλάμιο όργανο, η επίφυση και το αγγειώδες όργανο του τελικού πετάλου, η εσχάτη πτέρυγα του εδάφους της τέταρτης κοιλίας και ο υποθάλαμος, που στερούνται αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή που εκεί ο φραγμός είναι πιο ασθενής και οι δομές έρχονται πιο εύκολα σε επαφή με τα προϊόντα του πλάσματος. Πράγματι, στις περιοχές που φαίνεται ότι δεν υφίσταται φραγμός, το ενδοθήλιο των τριχοειδών είναι θυριδωτό και διαμέσου των θυρίδων μπορούν να διέλθουν από το αίμα στο νευρικό ιστό πρωτεΐνες και οργανικά και βιοχημικά (φαρμακευτικά) μικρομόρια (*σχήμα 25*).

Τα μικρογλοιακά κύτταρα, αποτελούν επίσης μέρος του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και οργανώνουν τη λειτουργία του. Σε συνδυασμό με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, σχηματίζουν μια δυναμική δομή, που ονομάζεται νευροβλαστική μονάδα.



Λειτουργική ανεπάρκεια της νευροβλαστικής μονάδας οδηγεί σε ανεπάρκεια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Τα κύτταρα της νευροδραστικής μονάδας συνδέονται μεταξύ τους με πολύ ειδικούς, σχεδόν αδιαπέραστους δεσμούς, που είναι γνωστοί ως στενοσύνδεσμοι (tight junctions). Αυτοί, συνδέουν τα κενά μεταξύ γειτονικών εγκεφαλικών ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι στενοσύνδεσμοι σχηματίζονται από πρωτεΐνες, που καλύπτουν τις κυτταρικές μεμβράνες. Μέσα στα κύτταρα, οι πρωτεΐνες είναι αγκυροβολημένες στον κυτταροσκελετό, ένα δίκτυο ινών μέσα σε ένα κύτταρο, που βοηθά στη δημιουργία του κυττάρου, ενώ εκτός του κυττάρου αλληλοεπιδρούν με άλλες ειδικές πρωτεΐνες στενής σύνδεσης των γειτονικών κυττάρων. Οι στενοσύνδεσμοι ενώνουν δύο κύτταρα μαζί για να αποτρέψουν τη διέλευση περισσότερων μορίων και ιόντων από το χώρο μεταξύ των κυττάρων. Μόνο ορισμένα

μικρά μόρια (νερό, κάποια αέρια όπως οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα) και λιποδιαλυτές ουσίες (όπως τα μικρά μόρια λιπαρών οξέων) μπορούν να κινούνται παθητικά μέσω του φραγμού. Ακόμα, άλλα επιλεγμένα μόρια, όπως η γλυκόζη, πρέπει να μεταφερθούν από ειδικές πρωτεΐνες μεταφοράς ενσωματωμένες στις κυτταρικές μεμβράνες. Μ' αυτό τον τρόπο, λοιπόν, το μικροπεριβάλλον του εγκεφάλου διατηρείται σταθερό, έτσι ώστε το κεντρικό νευρικό σύστημα να λειτουργεί βέλτιστα και να προστατεύεται από βλαβερές ουσίες. (Τραυλού & Στασινάκης, 2018).

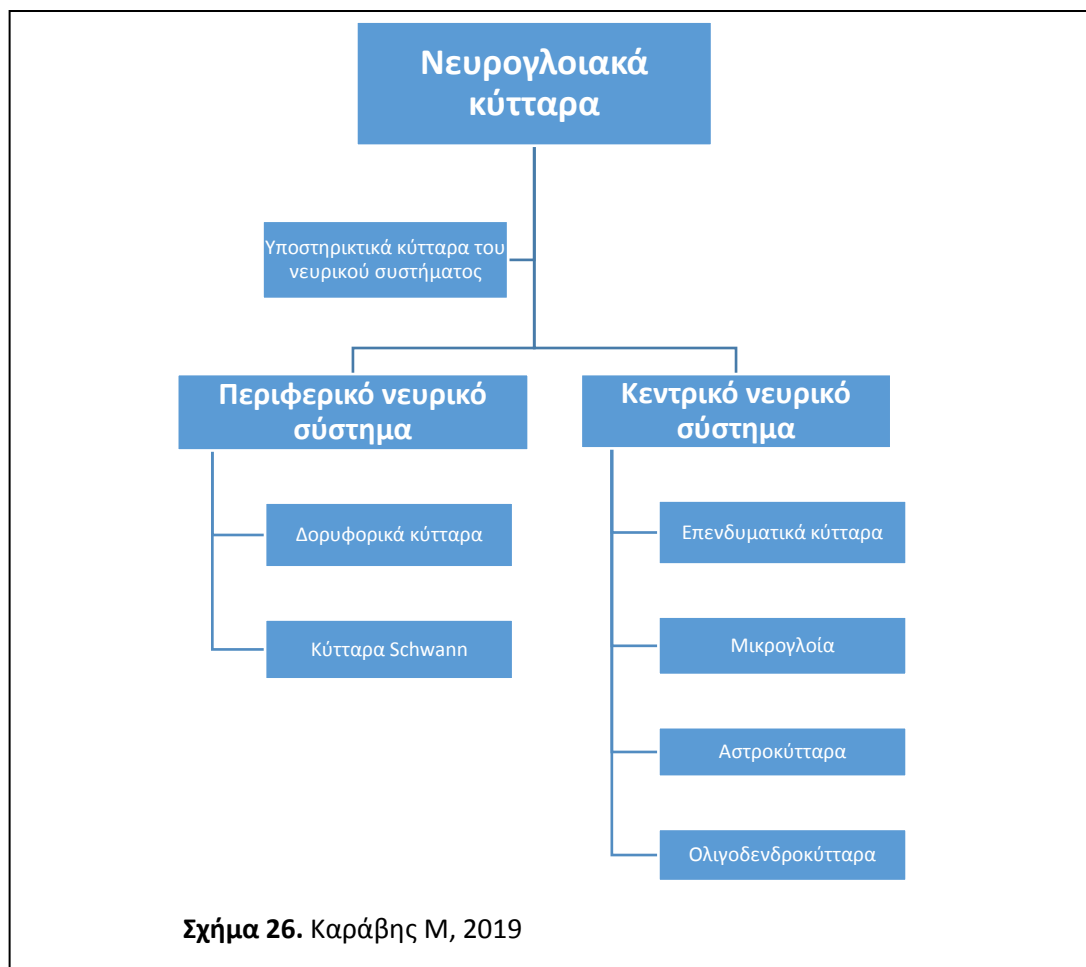
Λοιμώξεις και τραυματισμοί, μπορεί να βλάψουν τους στενοσυνδέσμους και την νευροβλαστική μονάδα, διακόπτοντας τη στενά πλεγμένη δομή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Όταν συμβαίνει αυτό, η πρώην ελεγχόμενη ροή των μορίων και των ιόντων εντός και εκτός του εγκεφάλου γίνεται ακανόνιστη. Οι τοξίνες, τα παθογόνα ή τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος μπορούν να εισέλθουν στον εγκέφαλο, προκαλώντας έμφραξη του ΚΝΣ. Σε απόκριση, τα κύτταρα απελευθερώνουν κυτταροκίνες, που διαταράσσουν τη χημική ισορροπία των νευρώνων και προκαλούν εκφυλισμό, οδηγώντας σε ανάπτυξη νευρολογικών ασθενειών. Είναι πλέον αποδεκτό ότι η ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σχετίζεται με συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η πολλαπλή σκλήρυνση, ενώ παρατηρείται στα πλαίσια αγγειακών επεισοδίων, λοιμώξεων και τραυματικών κακώσεων (Μαυρουδής, 2015).

Η ρύθμιση της ανοσολογικής λειτουργίας από τον εγκέφαλο ονομάζεται νευροανοσορύθμιση. Δεν γνωρίζουμε τους μηχανισμούς, ούτε τις εγκεφαλικές περιοχές, που αυτή οργανώνεται και συντονίζεται, έχει ανακοινωθεί όμως ότι βλάβη στον πρόσθιο θάλαμο καταστέλλει πολλές ανοσολογικές λειτουργίες, ενώ βλάβες στον υποθάλαμο, τον αμυγδαλοειδή πυρήνα και τα μαστία ασκούν ευοδωτική επίδραση στο ανοσιακό σύστημα (Brooks, et al., 1982). Το 1985, προτάθηκε ότι οι νευροδιαβιβαστές διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην νευρο-ανοσορύθμιση (Rossman, 1985). Έκτοτε οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη μελέτη των νευρο-ανοσοκυττάρων, τους υποδοχείς, που αυτά διαθέτουν και τις ουσίες που εκκρίνουν σε περίπτωση φλεγμονώδους ή μη φλεγμονώδους βλάβης. Με τον τρόπο αυτό οδηγηθήκαμε στη μελέτη των μη-νευρικών κυττάρων ανοσοεπιτήρησης του κεντρικού νευρικού συστήματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1. ΝΕΥΡΟΓΛΟΙΑ. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Τα νευρογλοιακά κύτταρα ή απλά γλοιακά κύτταρα είναι εξειδικευμένα μη-νευρικά και μη διεγέρσιμα κύτταρα με ποικίλα σχήματα που βρίσκονται στο περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα, και έχουν μέγεθος μικρότερο των νευρώνων (Johnson, 2012). Περιεγράφηκαν για πρώτη φορά με λεπτομέρειες από τον Ισπανό παθολογοανατόμο, κάτοχο βραβείου Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής (1906, μαζί με Καμίλλο Γκόλτζι) και πατέρα των νευροεπιστημών Ramon Y Cajal (Σαντιάγο Ραμόν Καχάλ) το 1891. Θεωρούνται υποστηρικτικά της λειτουργίας του νευρικού συστήματος και συμβάλλουν στην ομοιόσταση και την εύρυθμη λειτουργία του. Αποτελούν το ήμισυ της συνολικής μάζας του εγκεφάλου. Οι πληθυσμοί τους είναι εντυπωσιακοί. Αριθμούν 5-10 φορές περισσότερο από τους νευρώνες. Στο σύνολο τους αποτελούν την νευρογλοία, η οποία διακρίνεται σε περιφερική και κεντρική (**σχήμα 26**). Η περιφερική νευρογλοία αποτελείται από τα κύτταρα Schwann και τα δορυφορικά κύτταρα.



Η κεντρική νευρογλοία βρίσκεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (νωτιαίο μυελό και εγκέφαλο) (Johnson, 2012). Τα νευρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου διατηρούν την δυνατότητα να πολλαπλασιάζονται σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Διακρίνονται στα ευμεγέθη αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα τα οποία είναι εξωδερμικής προέλευσης, στα μικρογλοιακά κύτταρα του Hortega, τα οποία προέρχονται από το έξω βλαστικό δέρμα και στα επενδυματικά κύτταρα τα οποία επαλείφουν το κοιλιακό σύστημα και τον υδραγωγό του Sylvius (Καπίνας, et al., 2010).

Τα μικρογλοιακά κύτταρα έχουν πολλούς και σημαντικούς ρόλους:

1. Ρυθμίζουν το εσωτερικό περιβάλλον του εγκεφάλου (νευρώνες και συνάψεις) παρέχοντας διατροφικά στοιχεία σε αυτούς.
2. Παρέχουν υποστήριξη και φυσική ανοσία στον εγκέφαλο.
3. Καθοδηγούν την κυτταρική μετανάστευση των νευρώνων στη φάση ανάπτυξης του εγκεφάλου.
4. Συμμετέχουν στη συναπτική μετάδοση έχοντας ενεργή συμμετοχή και διαμορφώνουν τη συναπτική λειτουργία. (κάθαρση νευροδιαβιβαστή στη συναπτική σχισμή, παραγωγή νευροδιαβιβαστών που επηρεάζουν τη λειτουργία της σύναψης κλπ.).

Όπως προαναφέραμε υπάρχουν τέσσερα (4) είδη νευρογλοιακών κυττάρων την λειτουργία των οποίων θα περιγράψουμε αδρά (**βλέπε σχήμα 27**):

3.1.1. Τα αστροκύτταρα

Είναι κύτταρα με πολλές αποφυάδες και περιαγγειακές διαπλατύνσεις με τις οποίες σχηματίζουν ένα κάλυμμα στην εξωτερική επιφάνεια των τριχοειδών αγγείων. Ένας από τους ρόλους τους είναι η ρύθμιση της ροής του αίματος ανάλογα με τις θρεπτικές και ενεργειακές ανάγκες των νευρώνων. Με αστροκυτταρικές αποφυάδες σχηματίζουν, ένα κάλυμμα για τα ακάλυπτα τμήματα των νευρικών αξόνων στο επίπεδο των περισιφίξεων Ranvier. Με τον τρόπο αυτό χωρίζουν και απομονώνουν τις τελικές απολήξεις μεταξύ τους. Τα αστροκύτταρα επιτελούν πολλές και σημαντικές λειτουργίες. Σχηματίζουν έναν στηρικτικό σκελετό για τα κύτταρα του εγκεφάλου, λειτουργούν ως φαγοκύτταρα για τις εκφυλισμένες απολήξεις των αξόνων, σε περίπτωση εγκεφαλικής βλάβης καταλαμβάνουν τον χώρο των κατεστραμμένων νευρικών κυττάρων (νευρογλοίωση), ενώ λειτουργούν ως μονωτικά υλικά, παρεμποδίζοντας τις νευρικές ώσεις να επηρεάζουν παράπλευρους νευρώνες. Καθένα από αυτά αλληλοεπιδρά με αρκετούς νευρώνες και έρχεται σε επαφή με εκατοντάδες έως και χιλιάδες συνάψεις. Έχουν σημαντική συμβολή στη διαβίβαση νευρικών

ώσεων, με δυνατότητα να περιορίζουν και να ελέγχουν τη χημεία στις νευρικές απολήξεις, θέτοντας φραγμούς στη διασπορά των νευροδιαβιβαστικών ουσιών που απελευθερώνονται στη σύναψη. Αποτελούν τμήμα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και σημαντικό στοιχείο της λειτουργίας του. Τα αστροκύτταρα απορροφούν GABA και το γλουταμικό οξύ, περιορίζοντας τη διασπορά τους και τη δράση τους σε γειτονικούς νευρώνες. Ελευθερώνουν, παράλληλα, δικούς τους γλοιοδιαβιβαστές (γλουταμίνη), με τη διαδικασία της εξωκυττάρωσης στέλνουν χημικά σήματα στους γειτονικούς νευρώνες. Προσλαμβάνουν επίσης και αποθηκεύουν γλυκογόνο, το οποίο με την επίδραση της επινεφρίνης διασπάται σε γλυκόζη, η οποία δίνει ενέργεια στα γειτονικά κύτταρα.

3.1.2. Τα олиγοδενδροκύτταρα

Αποτελούν τον πιο πολυάριθμο τύπο γλοιικών κυττάρων της λευκής ουσίας. Διαθέτουν λίγες αποφυάδες και ο βασικός τους ρόλος είναι η παραγωγή της μυελίνης, της ειδικής πρωτεΐνης που περιβάλλει τον νευράξονα. Κάθε κύτταρο παράγει μυελίνη μόνο σε ένα μικρό μέρος του άξονα και με αυτό τον τρόπο σχηματίζουν, πολλά κύτταρα στη σειρά, το μυελώδες έλυτρο των νευρώνων. Ένα κύτταρο καλύπτει με μυελίνη μέχρι 50 νευράξονες ταυτόχρονα. Ουσιαστικά αποτελούν λεπτές γέφυρες που ενώνουν το κυτταρικό σώμα με τα έλυτρα μυελίνης. Στην περιφέρεια, η μυελίνη παράγεται από τα κύτταρα Schwann. Θεωρείται πιθανό ότι και αυτά μπορούν να επηρεάζουν το χημικό περιβάλλον των νευρώνων, αλλά δεν γνωρίζουμε τον τρόπο.

3.1.3. Τα επενδυματικά κύτταρα

Μορφολογικά διακρίνονται σε επενδυμοκύτταρα, τανυκύτταρα (μεταφέρουν ουσίες από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στο υποφυσιακό πυλαίο σύστημα και συμμετέχουν στον έλεγχο της παραγωγής ορμονών από την υπόφυση) και χοριοειδή επιθηλιακά κύτταρα (παράγουν και διακινούν εγκεφαλονωτιαίο υγρό από τα χοριοειδή πλέγματα). Είναι κύτταρα που επενδύουν τις κοιλότητες του εγκεφάλου και τον κεντρικό σωλήνα, λειτουργία που δικαιολογεί το όνομα τους. Διαθέτουν κροσσούς, που με την κίνηση τους συμβάλλουν στη κίνηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

3.1.4. Τα μικρογλοιακά κύτταρα (μικρογλοία)

Κύτταρα μυελογενούς προέλευσης προερχόμενα από τον πρωτογενή λεκιθικό ασκό (μελλοντικό πλακούντα) με φαγοκυτταρικό ρόλο σε βλάβες του νευρικού συστήματος. Θεωρούνται ως τα βασικά κύτταρα που προσφέρουν φυσική ανοσία στο κεντρικό νευρικό σύστημα (νωτιαίο μυελό και εγκέφαλο), με δράση ανάλογη των ιστικών μακροφάγων της περιφέρειας, αν και η φυλογενετική τους προέλευση είναι

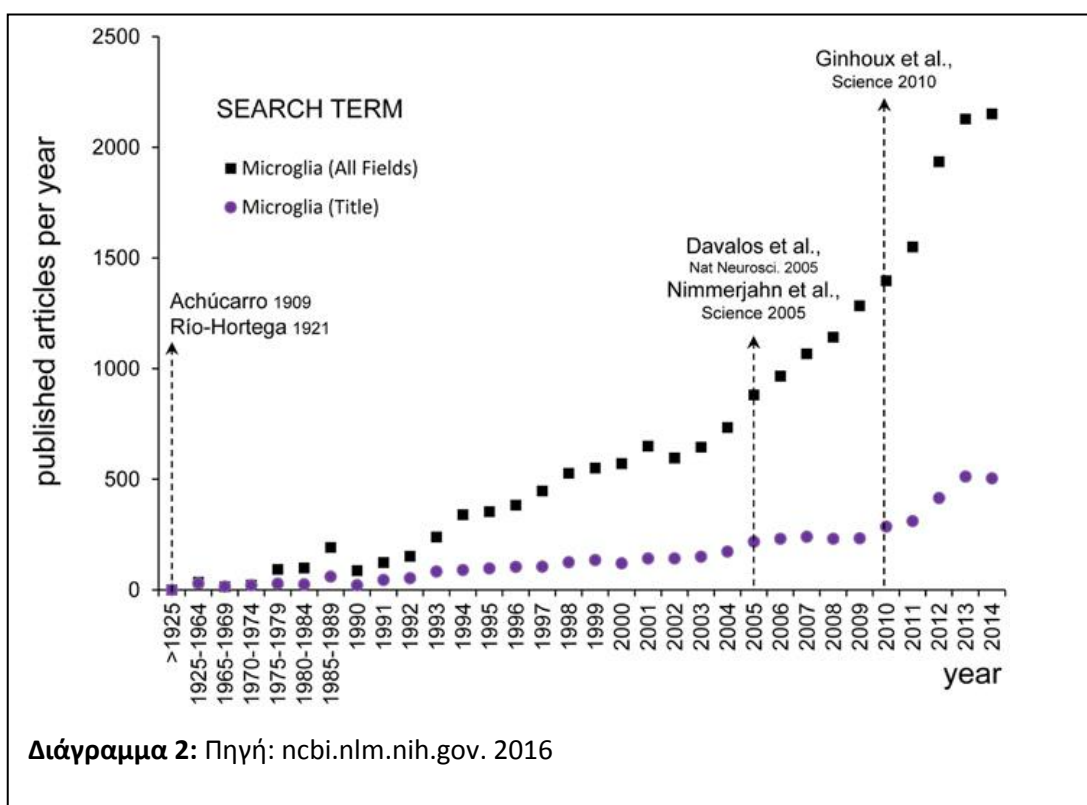
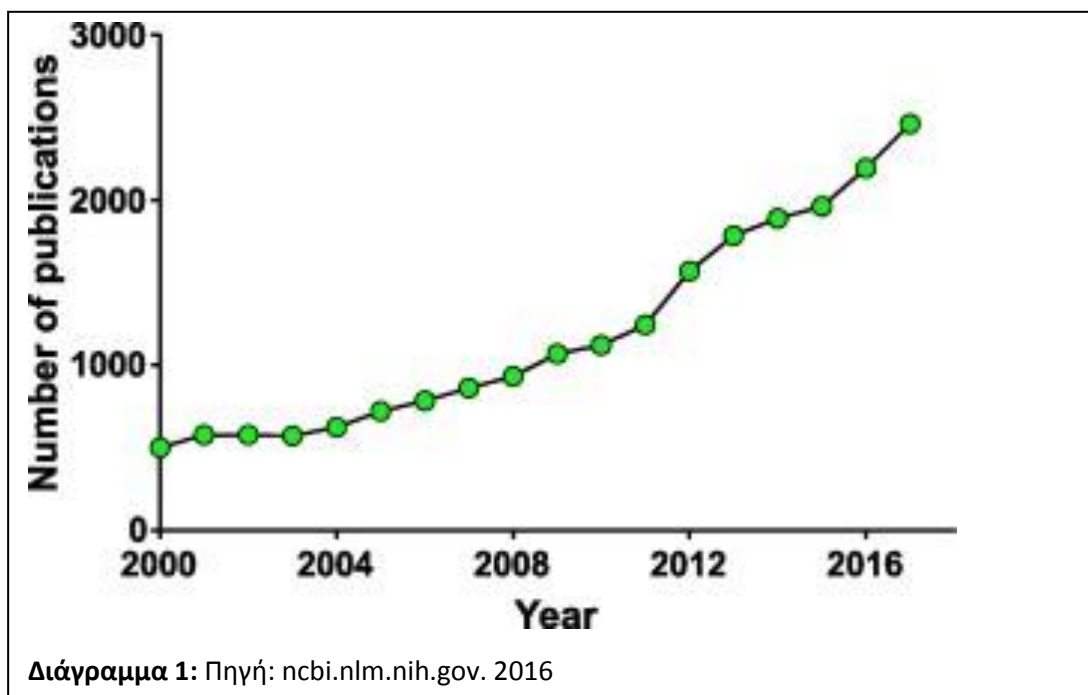
διαφορετική. Ενεργοποιούνται άμεσα σε συστηματική φλεγμονή έχοντας, κυρίως, νευροπροστατευτικό ρόλο. Τα ενεργοποιούμενα μικρογλοιακά κύτταρα, όπως ακριβώς τα μακροφάγα κύτταρα της περιφέρειας, όταν ενεργοποιούνται (συνήθως από την επίδραση των κυτταροκινών που παράγουν τα Τ-λεμφοκύτταρα ή από ουσίες που παράγει ο νευρικός ιστός κατά την βλάβη), αυξάνουν σε μέγεθος, έχουν αυξημένο αριθμό λυσοσωμάτων και ριβοσωμάτων, ανεπτυγμένη συσκευή Golgi, εκκρίνουν κυτταροκίνες, χημειοκίνες, ένζυμα (συνθετάση του NO, κολλαγονάση, όξινες υδρολάσες, ελαστάση κλπ), παράγοντες συμπληρώματος, παράγοντες πήξης, προϊόντα οξυγόνου, νουκλεοτίδια (αδενοσίνη, θυμιδίνη κλπ) και έχουν αυξημένη φαγοκυτταρική ικανότητα (Παυλάτου, 2016). Μια από τις σπουδαιότερες λειτουργίες τους είναι η παρουσίαση του αντιγόνου στα Τ-λεμφοκύτταρα (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα-APCs), συμμετέχοντας τόσο στη μη ειδική ανοσία όσο και στην ειδική ανοσιακή απάντηση. Για όλα τα ανωτέρω θα αναφερθούμε αναλυτικά και διεξοδικά, αφού θα αφιερώσουμε σε αυτά ολόκληρο το επόμενο υποκεφάλαιο.

3.2. ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

3.2.1 Περιγράφοντας την μικρογλοία

Ο εγκεφαλικός φλοιός αποτελείται από 20-25 δισεκατομμύρια νευρώνες, που καταλήγουν εκεί από κοιλιακές και υποκοιλιακές περιοχές κατά την εμβρυική ανάπτυξη. Έχει εκτιμηθεί ότι η μικρογλοία αποτελεί το 6-18% των κυττάρων αυτών (Pelvig, et al., 2008).

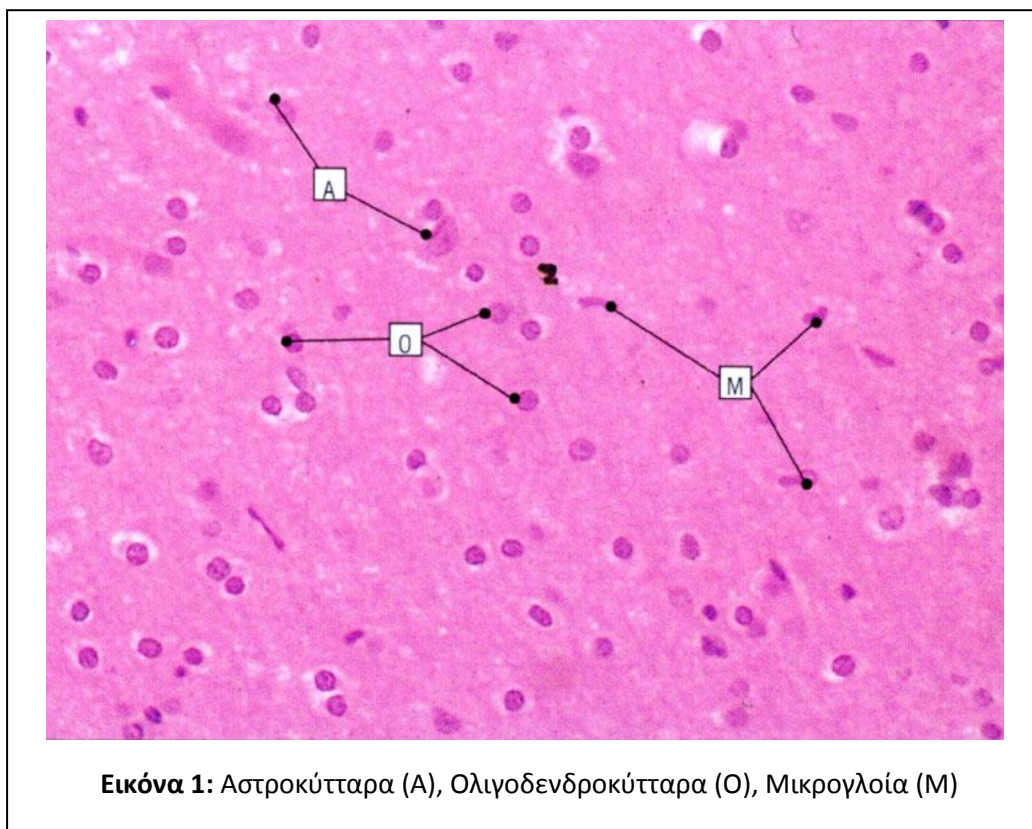
Η μικρογλοία περιεγράφηκε και ονομάστηκε έτσι για πρώτη φορά το 1920 από τον del Rio Ortega (έναν νέο επιστήμονα που ήταν βοηθός του Santiago Ramon y Cajal) με ειδική χρώση με άλατα αργύρου. Ο Ortega υπολόγισε ότι η μικρογλοία αποτελεί το 10-15% όλων των εγκεφαλικών κυττάρων και αποφάσισε να διερευνήσει τον ρόλο αυτών των κυττάρων στην παθολογία των ασθενειών του εγκεφάλου. Το ενδιαφέρον για την μικρογλοία χάθηκε γρήγορα και οι ερευνητές επικεντρώθηκαν στους νευρώνες τις συνάψεις και τα νευρικά δίκτυα, θεωρώντας ότι σε αυτούς κρυβόταν το μυστικό της εγκεφαλικής λειτουργίας. Το ενδιαφέρον επανήλθε μόλις πρόσφατα, με την έρευνα να εκτινάσσεται και την βιβλιογραφία να αυξάνει εκθετικά (*διαγράμματα 1 & 2*) (πηγή: www.ncbi.nlm.nih.gov).



Η μικρογλοία μορφολογικά χαρακτηρίζεται από επιμήκη κύτταρα με πολλούς και οδοντωτούς κλάδους. Είναι τα μικρότερα σε μέγεθος γλοιακά κύτταρα, γι' αυτό ονομάστηκαν μικρογλοιακά κύτταρα, ώστε να ξεχωρίζουν από τα μακρογλοιακά

κύτταρα, ονομασία που αφορά όλα τα υπόλοιπα μη νευρικά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος (αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα).

Τα μικρογλοιακά κύτταρα δεν χρωματίζονται με αιματοξυλίνη / ηωσίνη, γιατί με την χρώση αυτή διακρίνεται μόνο ο επιμήκης ή ραβδοειδής πυκνοχρωματικός πυρήνας τους (σαν ένας κόκκος ρυζιού) (**εικόνα 1**). Η συνήθης διαδικασία είναι η επεξεργασία εγκεφαλικού ιστού (τομές) και χρώση με τεχνική λεκτίνης.

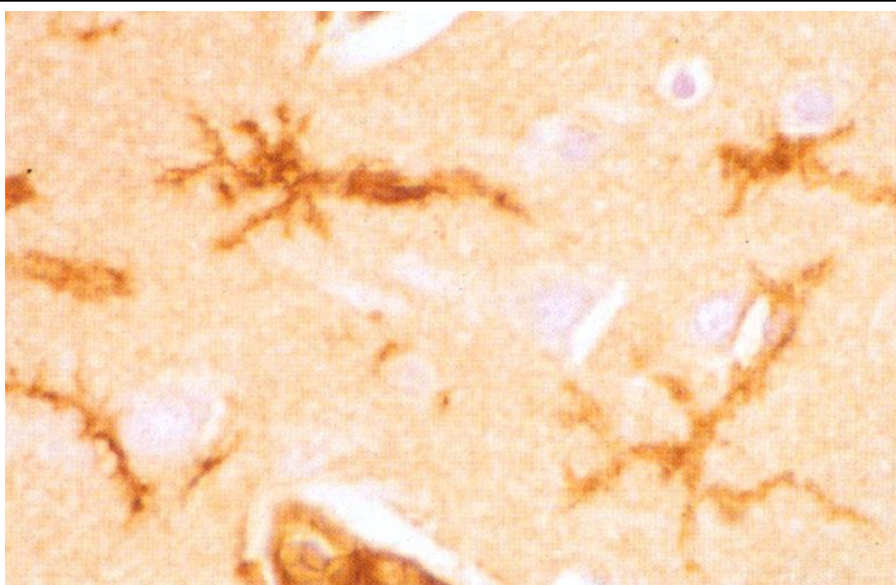


Αυτή χρησιμοποιεί μια ειδική συγκολλητίνη, που προσκολλάται σε ένα σάκχαρο της επιφάνειας των μικρογλοιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων του εγκεφάλου. Τα μικρογλοιακά κύτταρα απεικονίζονται σε καφέ αποχρώσεις, έχουν έναν επιμήκη και ελλειπτικό πυκνοχρωματικό πυρήνα και δένδριτες με διακλαδισμένη μορφολογία, οι οποίοι αποτελούνται από πολυάριθμες εξαιρετικά λεπτές κυτταρικές αποφυάδες ([http://emed.med.uoa.gr/application/syllabus i/ neuriko/ photo.htm](http://emed.med.uoa.gr/application/syllabus_i/neuriko/photo.htm)). Επίσης, με ανοσοϊστοχημική χρώση με αντισώματα ειδικά προς δείκτες μακροφάγων διακρίνεται η πολύπλοκη μορφολογία των λεπτών, δένδριτικών τους αποφυάδων (**εικόνα 2**). Τα μικρογλοιακά κύτταρα βρίσκονται άνισα κατανομημένα στο παρέγχυμα της

εγκεφαλικής ουσίας του κεντρικού νευρικού συστήματος και αποτελούν τα αυτόχθονα κύτταρα του εγκεφαλικού παρεγχύματος.

Τη δράση τους θα την συνοψίζαμε σε έξι σημεία:

1. Προστατεύουν τους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αποτελούν την άμυνα πρώτης γραμμής του εγκεφάλου. Αντιδρούν άμεσα σε λοίμωξη, φλεγμονή, εγκεφαλικό τραύμα και ισχαιμία.
2. Παρουσιάζουν στην μεμβράνη τους T λεμφοκύτταρα μνήμης.
3. Όταν ενεργοποιηθούν παράγουν κυτταροκίνες και χημικούς μεσολαβητές που επηρεάζουν γειτονικά κύτταρα και συνάψεις.
4. Αντιδρούν εκλεκτικά και άμεσα σε εγκεφαλική βλάβη ή νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος.
5. Ενεργοποιούν και επιστρατεύουν τα παρθένα T λεμφοκύτταρα.
6. Διαθέτουν κυτταροτοξικές και φαγοκυτταρικές ιδιότητες.



Εικόνα 2. Πηγή: www.emed.med.uoa.gr

Τόσο η λειτουργία τους, όσο και η προέλευσή τους (από το μεσόδερμα, από τα μονοκύτταρα ή το νευροεξώδερμα) για πολλά χρόνια αμφισβητήθηκαν. Οι Hayes και συν (Hayes, et al., 1988) ανακάλυψαν ότι η απομονωμένη μικρογλοία ανθρωπίνου εγκεφάλου εκφράζει ορισμένους δείκτες ειδικής ανοσιακής απάντησης παρόμοιους με αυτούς των περιφερικών μακροφάγων και στις καλλιέργειες εκδηλώνει φαγοκυτταρική δραστηριότητα. Η μικρογλοία διαφοροποιείται από τα κλασικά μακροφάγα διότι

εκφράζει με διαφορετικό τρόπο το μόριο 45 του μεμβρανικού γλυκοπρωτεϊνικού δείκτη CD45 (Cluster Designation, CD) και το μόριο 11 της ομάδας CD11, με αποτέλεσμα διαφορετική απεικονιστική εικόνα στο μικροσκόπιο (Καλπατσανίδης, 2007). Οι Perry και Gordon (Perry & Gordon, 1988), υπέθεσαν ότι η μικρογλοία είναι ένας ειδικός τύπος μονοκύτταρων μακροφάγων του εγκεφάλου, πρόγονος των νευροεπιθηλιακών κυττάρων, τα οποία κατά την διάρκεια της διάπλασης του σώματος μετανάστευσαν και εγκαταστάθηκαν στον εγκέφαλο (Παυλάτου, 2016). Από την διαφοροποίηση τους τελικά προήλθαν τα κύτταρα της μικρογλοίας (Σπύρος Δ. Τζανής, 2000). Σήμερα, με τη χρήση της ανοσοϊστοχημείας γνωρίζουμε ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα δεν προέρχονται από το εξώδερμα (όπως τα άλλα κύτταρα του ΚΝΣ) αλλά αναπτύσσονται από τα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα της μυελοειδούς σειράς (μυελώδη προγονικά κύτταρα) κατά την πρόωρη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Αυτά προέρχονται από τον πρωτογενή λεκιθικό ασκό (yolk sac) και ακολούθως διαφοροποιούνται σε αυτόχθονα μικρογλοιακά κύτταρα και μεταναστεύουν στον εγκέφαλο (Kettenmann, et al., 2013). Τα νεοσχηματισμένα μικρογλοιακά κύτταρα εποικούν τον εγκέφαλο σε σχετικά μικρό αριθμό, αλλά η εντυπωσιακή ικανότητα πολλαπλασιασμού τους επιτρέπει να αποικίσουν όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα σε σύντομο διάστημα. Αυτή η ικανότητά τους διατηρείται ισοβίως μέσω του παράγοντα διέγερσης αποικιών 1 (colony stimulating factor 1 – CSF 1). Διαπιστώθηκε ότι ο υποδοχέας του παράγοντα διέγερσης αποικιών CSF εκφράζεται ισόβια στην μεμβράνη των μικρογλοιακών κυττάρων του ενήλικου εγκέφαλου. Ο ρόλος του παράγοντα CSF-1 στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό της μικρογλοίας έχει διαπιστωθεί εργαστηριακά και η εκκαθάριση ή αναστολή του συγκεκριμένου υποδοχέα οδηγεί σε δραματική μείωση του πληθυσμού της μικρογλοίας (Elmore, et al., 2014). Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη δεν είναι σαφές ποιος παράγοντας καθοδηγεί την μικρογλοία να μεταναστεύσει και να εγκατασταθεί στον εγκέφαλο. Γνωρίζουμε όμως ότι διαθέτει την ικανότητα μετανάστευσης, αφού στον ώριμο εγκέφαλο μετακινείται πολύ γρήγορα στην περιοχή μιας ισχαιμικής ή ιστικής βλάβης. Τα μικρογλοιακά κύτταρα λειτουργούν σαν εξειδικευμένοι αισθητήρες και αντιλαμβάνονται ακόμη και μικρές αλλαγές στο περιβάλλον των νευρώνων (μικροπεριβάλλον), ενώ βρίσκονται στην πρώτη γραμμή άμυνας του κεντρικού νευρικού συστήματος (Pinho-Ribeiro, et al., 2016). Τα μικρογλοιακά κύτταρα απαντούν στις αλλαγές αυτές χρησιμοποιώντας αρκετούς από τους κλασσικούς μηχανισμούς άμυνας που διαθέτουν όλα τα ανοσιακά κύτταρα: αναγνώριση δομών χαρακτηριστικών των παθογόνων χαρακτηριστικών μέσω των Toll

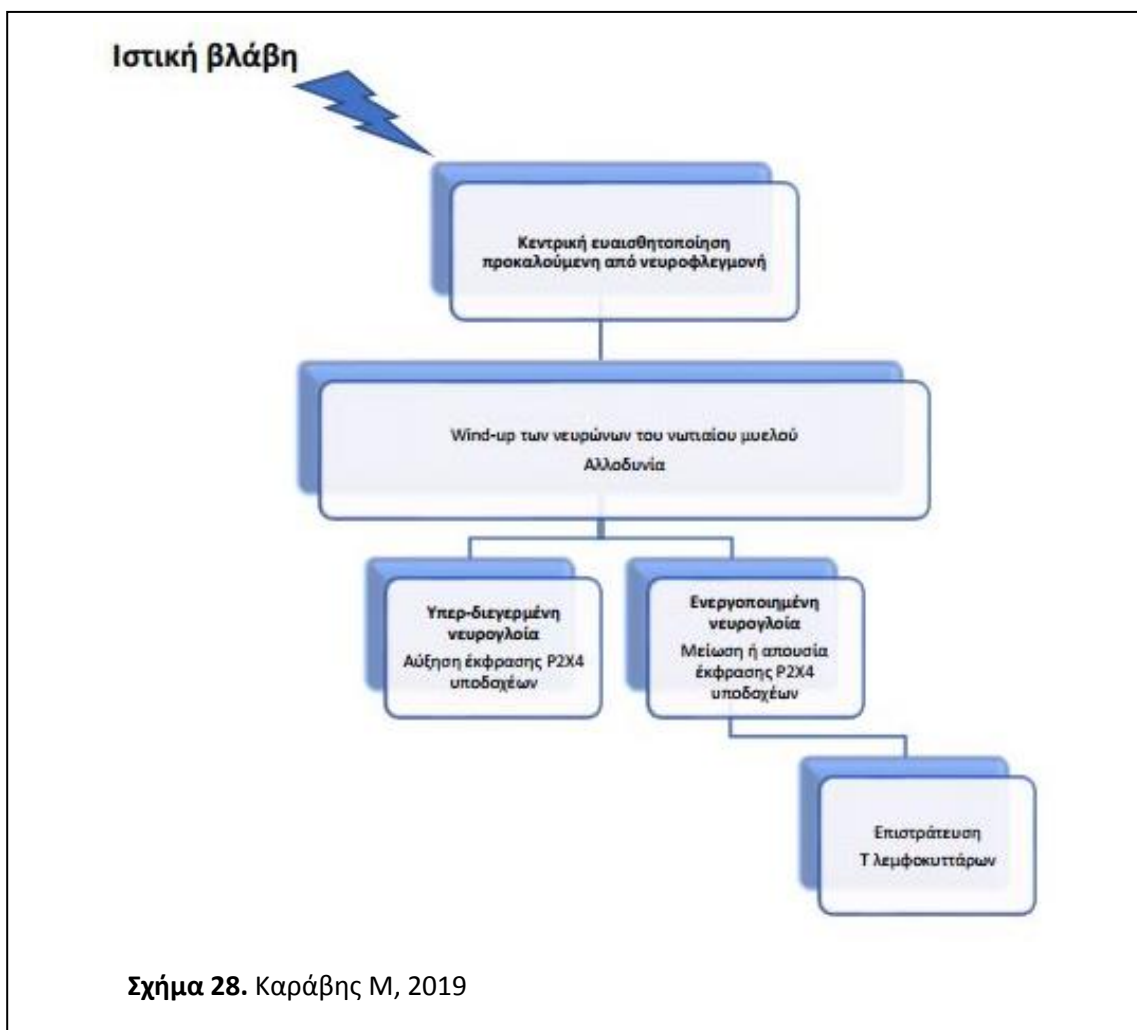
ανάλογων υποδοχέων (Toll-like receptors), φαγοκυττάρωση του ξένου υλικού, έκθεση του αντιγόνου ώστε να προσελκύσει T εγκεφαλικά κύτταρα και τελικά καταστροφή (θανάτωση) του λοιμώδους παράγοντα (Lenz & McCarthy, 2015).

Η αντιγονο-παρουσιαστική ιδιότητα των μικρογλοιακών κυττάρων προσδίδει σε αυτά τις πιο κάτω ιδιότητες (Παυλάτου, 2016):

- Εκφράζονται σε θέσεις αντιγονικής διέγερσης.
- Δεσμεύουν και επεξεργάζονται αντιγόνα.
- Σε παθολογικές καταστάσεις μεταναστεύουν στην περιοχή της βλάβης, ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται σε μέγεθος και αριθμό.
- Έχουν χαμηλή – μεσαία φαγοκυτταρική ικανότητα.
- Με τις επιμήκεις διακλαδιζόμενες αποφυάδες τους παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα T λεμφοκύτταρα.

Η μικρογλοία, εκτός των προαναφερθέντων ιδιοτήτων ως κύτταρο του ανοσιακού συστήματος συμμετέχει ενεργά στους αμυντικούς μηχανισμούς του εγκεφάλου και είναι μέρος του συστήματος που αυτός επιστρατεύει σε λοιμώξεις ή τραυματισμούς (*σχήμα 28*). Μετά από μια κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή βλάβη του νωτιαίου μυελού ή ακόμη και εγκεφαλική ανοξία / ισχαιμία, η μικρογλοία πολύ γρήγορα υφίσταται μια μορφολογική μεταμόρφωση και αποσύρει τις πλούσιες διακλαδώσεις της υιοθετώντας ένα αμοιβαδοειδές σχήμα. Αυτό της επιτρέπει να είναι πιο κινητική και να συρρέει στην περιοχή της ιστικής βλάβης μέσα σε λίγα λεπτά της ώρας. Εκεί, η μικρογλοία αρχικά συμμετέχει στην ενεργοποίηση σηματοδοτικής οδού, που της επιτρέπει να παράγει προφλεγμονώδεις ουσίες και μέσω αυτής οδού απελευθερώνει κυτταροκίνες, όπως IL-1b, IL-6 και TNFα, που την βοηθούν να στρατολογήσει και να προσελκύσει πρόσθετα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος στην περιοχή (Kreutzberg, 1996) (Kanda, et al., 2017). Η τοπική συνάθροιση των μικρογλοιακών κυττάρων φαγοκυτταρώνει τους εισβολείς, τα νεκρά κύτταρα και τα υπολείμματά τους, ώστε να περιορίσει την εξάπλωση της βλάβης που είναι πιθανό να προκληθεί από την απελευθέρωση κυτταρικού περιεχομένου μέσα στο νευροπίλημα (σχηματισμός που είναι δύσκολο να μελετηθεί και εμπεριέχει πυκνά πλέγματα νευρικών ινών, αξόνων, συνάψεων και δενδριτών περιπεπλεγμένων μεταξύ τους. Αποτελείται από κυτταρικά σώματα νευρώνων που περιβάλλονται από δίκτυο νευρωνικών και νευρογλοιακών αποφυάδων). Δευτερογενώς, η μικρογλοία κινητοποιεί και σηματοδοτικές αντι-φλεγμονώδεις οδούς με σκοπό να απελευθερώσει

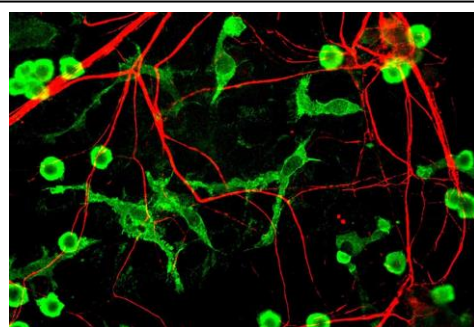
και άλλους, συμπληρωματικούς αντιφλεγμονώδεις και αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι θα περιορίσουν τη φλεγμονή και θα βοηθήσουν την αποκατάσταση (επούλωση) των ιστών. Υπάρχει λοιπόν μια διαφοροποίηση, ανάμεσα στην ομοιοστατική και την σχετιζόμενη με ασθένεια δράση της μικρογλοίας και σε οποιαδήποτε βλάβη ή ασθένεια θα έχουμε, τελικά, και τις δύο μορφές παρούσες: την M1 (την προφλεγμονώδη μορφή) και την M2 (την αντι-φλεγμονώδη μορφή) (Lenz & McCarthy, 2015). Αυτοί οι δύο υποπληθυσμοί μικρογλοίας, στους οποίους θα αναφερθούμε αργότερα με λεπτομέρειες) δρουν συνεργικά και εκ παραλλήλου κατά τη διάρκεια της βλάβης, παραμένει όμως προς το παρόν άγνωστο ποιο κομμάτι της μικρογλοίας ευθύνεται για την αποκατάσταση και την λύση της βλάβης και ποιο για την χρονιότητα και τη διατήρηση μιας βλάβης. Γεγονός είναι ότι ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό της μικρογλοίας είναι η άμεση απάντηση σε οποιαδήποτε μορφή τραυματισμού, ισχαιμίας ή λοίμωξης. Η ενεργοποίηση της αποκαλύπτεται από την de novo έκφραση ειδικών



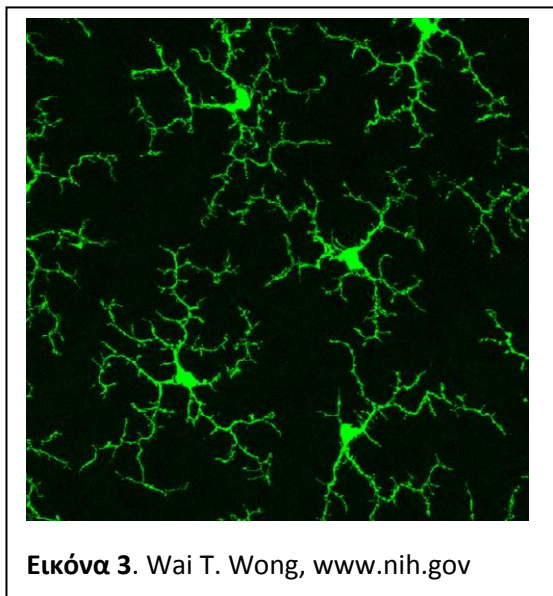
αντιγόνων, την αλλαγή της μορφολογίας, τον πολλαπλασιασμό και την αύξηση του πληθυσμού της, κυρίως όμως την έντονη παρουσία της στην περιοχή της βλάβης.

Η μικρογλοία, τελικά, ως ο βασικός ρυθμιστής της ανοσιακής άμυνας του κεντρικού συστήματος είναι «πανταχού παρούσα» αλλά με ετερογενή κατανομή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η κατανομή της διαφέρει μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας και από περιοχή σε περιοχή. Για παράδειγμα, παρατηρείται μέχρι και έξι (6) φορές διαφορά πυκνότητας μεταξύ της παρεγκεφαλιδικής μικρογλοίας σε σύγκριση με αυτήν του κοιλιακού πυρήνα. Δε γνωρίζουμε τι καθορίζει τη διαφορετική πυκνότητα ανάλογα με την εγκεφαλική περιοχή, ενώ δε φαίνεται να σχετίζεται με την πυκνότητα της νευρογλοίας ή των νευρώνων, με την κατανομή των νευροδιαβιβαστών ή τον αριθμό των αποπτωτικών κυττάρων. Παρατηρήθηκαν, διαφορές μεταξύ των δύο φύλων (αρρένων και θηλέων) όσον αφορά τον όγκο του πληθυσμού των μικρογλοιακών κυττάρων, των νανομετρικών χαρακτηριστικών, τον αριθμό, την συνδεσιμότητα, την μορφολογία, την πολυπλοκότητα των νευριτών, το μήκος των δενδριτών, τον αριθμό των τελικών κομβίων και φυσικά διαφορές σε μεταγραφικούς και επιγενετικούς παράγοντες (Villa, et al., 2019) (Lenz & McCarthy, 2015). Θα γίνει εκτεταμένη αναφορά σε ειδικό υποκεφάλαιο.

Αναφέραμε ότι στον ενήλικο εγκέφαλο η μικρογλοία συναντάται σε πολλές μορφές (*εικόνες 3 & 4*). Όταν στο μικροσκόπιο εμφανίζεται ευρέως διακλαδισμένη, τότε θεωρούμε ότι βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Σε έρευνες που έγιναν μελετήθηκαν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (2-photon microscope) τομές εγκεφαλικού φλοιού σε ενήλικα διαγονιδιακά ποντίκια, που είχαν τη δυνατότητα να εκφράσουν την πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη EGFP (Jung, et al., 2000).



Εικόνα 4. Wai T. Wong, www.nih.gov



Καταγράφηκε ότι η μικρογλοία δυναμικά και συνεχώς περιπολεί το εγκεφαλικό παρέγχυμα, εκτείνοντας και μαζεύοντας τις αποφυάδες της με μια μέση ταχύτητα 1,47 $\mu\text{m}/\text{λεπτό}$ (Davalos, et al., 2005) (Nimmerjahn, et al., 2005). Με τις ανήσυχες αποφυάδες της ψηλαφά και έχει άμεση σωματική επαφή με γειτονικά αστροκύτταρα και νευρώνες, ενώ μπορεί να επιμεληθεί όλο το εγκεφαλικό παρέγχυμα σε λίγες μόνο ώρες (Kim, et al., 2013). Αυτή η

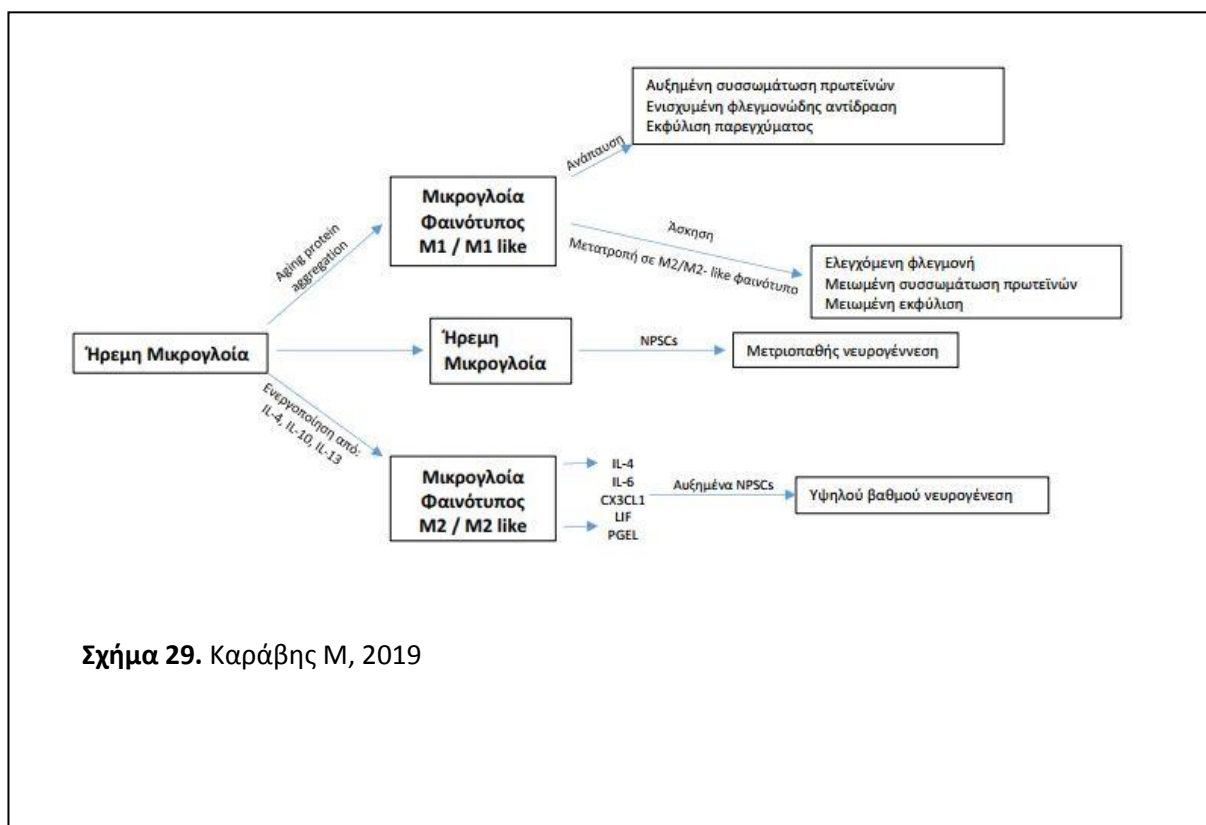
διαδικασία συνεχίζεται ισόβια με στόχο την ομοιοστασία του μικροπεριβάλλοντος και φυσικά σε αναζήτηση μικροοργανισμών, κυτταρικών απορριμμάτων και εναποθέματα πτυχωμένων πρωτεϊνών, για να τα εξουδετερώσει μέσω φαγοκυττάρωσης. Τα ξένα και άχρηστα στοιχεία δρουν πάνω στα μικρογλοιακά κύτταρα ως φλεγμονώδεις παράγοντες και όταν τα συναντήσουν, αντιδρούν αποσύροντας τις διακλαδώσεις τους και υιοθετώντας μια αμοιβαδοειδή μορφή, χαρακτηριστική της ενεργοποιημένης (φλεγμονώδους) μικρογλοίας. Με αυτή την διαμόρφωση (διάπλαση) η μικρογλοία μπορεί να απορροφήσει ή να καταπιεί ένα βλαπτικό σωματίο ή μια τοξική ουσία και να συνθέσει μια τεράστια ποικιλία μορίων φλεγμονής (κυτταροκινών, χημειοκινών όπως για παράδειγμα TNF α και ιντερλευκίνες) με στόχο να αντιταχθεί και να καταστρέψει νευροτοξικά προϊόντα ή μικροοργανισμούς. Αυτή η κατάσταση ενεργοποίησης δεν παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα και η μικρογλοία επανέρχεται σύντομα στην ήρεμη, απενεργοποιημένη κατάσταση, μέσω μιας νέας μορφολογικής αλλαγής (μεταμόρφωσης) προς την πολύπλοκη, διακλαδισμένη, θαμνώδη (αρχική) μορφή. Ταυτόχρονα, αλλάζει την ποσότητα και το είδος των πρωτεϊνών που συνθέτει, απελευθερώνοντας, στη φάση αυτή, αυξητικούς παράγοντες που επισκευάζουν τις βλάβες που έγιναν κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους περιόδου (Villa, et al., 2019).

Ευρήματα σχετικά με την δράση της ενεργοποιημένης μικρογλοίας (καλλιέργειες *in vitro*) δείχνουν ότι σε αυτή ακριβώς την λειτουργική κατάσταση (ενεργοποιημένου φαινότυπου) ασχολείται και με τους γειτονικούς της νευρώνες: κλαδεύει τους τελικούς δενδριτικούς κλάδους τους και περιποιείται τις δενδριτικές

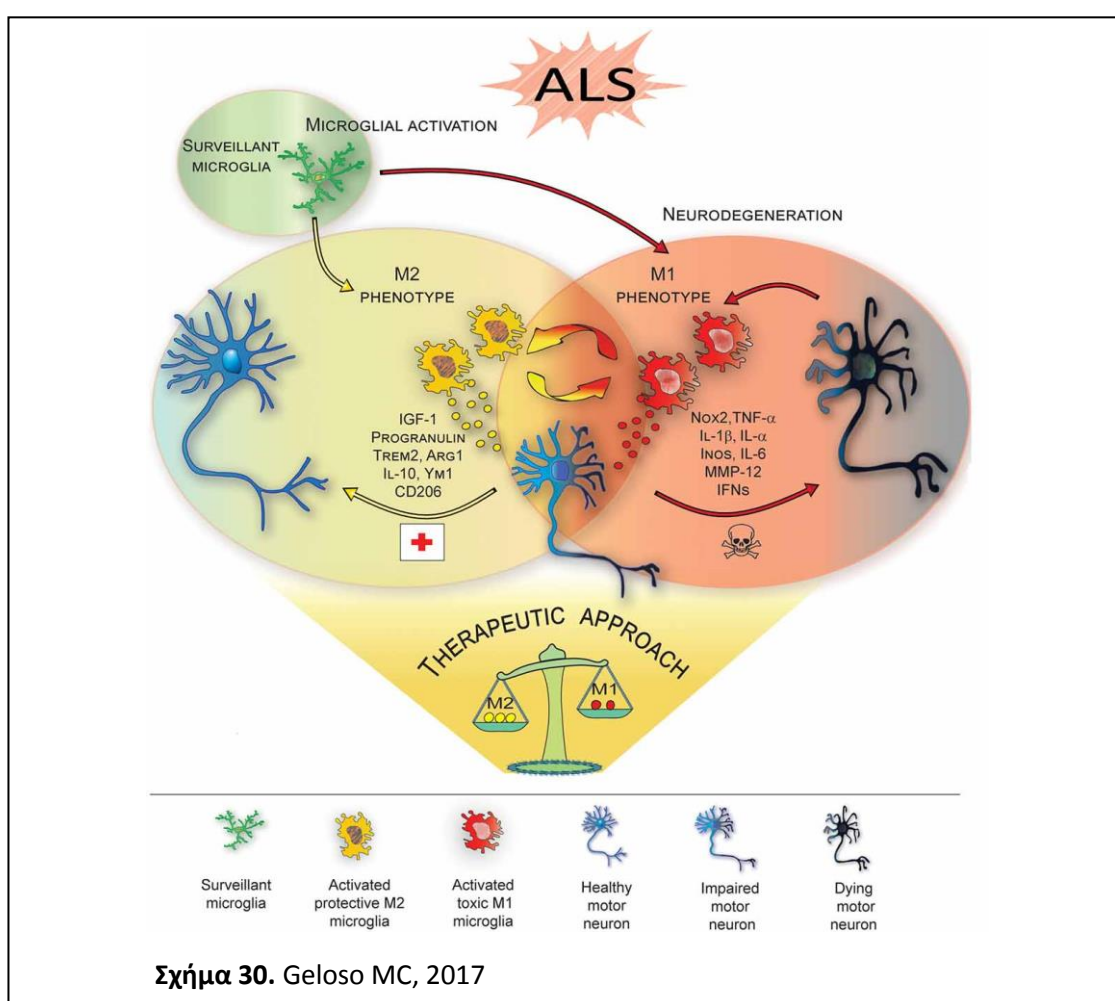
διακλαδώσεις και αποφυάδες. Αυτό υποδηλώνει μια συμμετοχή των μικρογλοιακών κυττάρων στην νευρωνική επικοινωνία (Kettenmann, et al., 2013). Συζητείται η υπόθεση ότι η διπλή ικανότητα της μικρογλοίας να ρυθμίζει την νευρωνική επικοινωνία και παράλληλα να απομακρύνει κυτταρικά απορρίμματα μπορεί να σχετίζεται με την τελική φάση της εγκεφαλικής ανάπτυξης, όταν δηλαδή η μικρογλοία αναλαμβάνει το «καθήκον» να συμμετάσχει στην τελική διαμόρφωση των συνάψεων και των νευρωνικών κυκλωμάτων (Paolicelli, et al., 2011). Πράγματι, σε αντίθεση με ότι ισχύει στον ώριμο, ενήλικο εγκέφαλο, στο ανώριμο και αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα, κατά την εμβρυική φάση συναντάμε την αμοιβαδοειδή μορφή της μικρογλοίας με την χαρακτηριστική γονιδιακή της έκφραση και την δυνατότητα παραγωγής προφλεγμονωδών ή αντι-φλεγμονωδών ουσιών (δεικτών). Αυτός ο φαινότυπος διαφέρει εξαιρετικά από τον φαινότυπο που συναντούμε στον ενήλικο εγκέφαλο. Οι ερευνητές παρατήρησαν σε τρωκτικά ότι την πρώτη εβδομάδα μετά την γέννηση η μικρογλοία εξολοθρεύει τους περιττούς, πλεονάζοντες ή αποπτωτικούς νευρώνες και δίνει σχήμα στις συναπτικές δομές, συμμετέχοντας στην μορφοποίηση του ενήλικου κεντρικού νευρικού συστήματος (Matcovitch-Natan, et al., 2016).

Περιγράφοντας με μεγαλύτερη λεπτομέρεια την ομοιοστατική δράση των μικρογλοιακών κυττάρων θα επιμείνουμε στην περιγραφή των μορφών που ήδη περιγραφικά αναφέραμε. Η μικρογλοία (όπως και τα κλασσικά περιφερικά μακροφάγα κύτταρα), εμφανίζει δύο πολικότητες, την M1 και την M2, αν και η συνηθισμένη μορφή της κινείται ανάμεσα σε αυτές τις δύο ακραίες μορφές (**σχήμα 29**). Ο M1 φαινότυπος, ονομάζεται και νευροτοξικός, διατηρείται όσο διαρκεί μια οποιαδήποτε φλεγμονώδης αντίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ ο M2 φαινότυπος, που θεωρείται νευροπροστατευτικός, συσχετίστηκε με αντιφλεγμονώδη απάντηση (Gaikwad SM, 2013). Και οι δύο φαινότυποι εξακολουθούν να υφίστανται κατά τη νευροφλεγμονή. Οι διαφορές στους φαινότυπους αυτούς δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Γνωρίζουμε όμως ότι ο φαινότυπος M1 εμφανίζει ανοσοτροποποιητικές λειτουργίες: εκκρίνει αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως IL-1 β , TNF α και IL-6 και εκφράζει τον επιφανειοδραστικό παράγοντα αργινάση (Arg1) που ανταγωνίζεται με την iNOS (επαγόμενη ισομορφή του ενζύμου συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου) στη διάρκεια της ανοσοανταπόκρισης (Cherry, et al., 2014).

Να θυμίσουμε ότι το μονοξείδιο του αζώτου ή νιτρικό οξύδιο (NO) είναι μια ελεύθερη ρίζα που παράγει πολλά φυσιολογικά και παθολογικά αποτελέσματα και συντίθεται, από το αμινοξύ αργινίνη σε τρεις ισομορφές: την νευρική συνθάση (nNOS), την ενδοθηλιακή συνθάση (eNOS) και την επαγόμενη μορφή (iNOS). Φαίνεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην ενεργοποίηση της νωτιαίας μικρογλοίας μετά από περιφερική νευρική βλάβη (Kuboyama, et al., 2011). Αυτό διαπιστώθηκε σε ένα ερευνητικό εργαστήριο στην Ιαπωνία με ένα μοντέλο διαγονιδιακών ποντικών με έλλειψη και των τριών ισομορφών μονοξειδίου του αζώτου (NO). Σε αυτά τα ποντίκια η περιφερική βλάβη δεν παράγει νευροπαθητικό πόνο (αλλοδυνία) και δεν ενεργοποιείται η νωτιαία μικρογλοία. Σε αυτό το τελευταίο, είναι σημαντικός ο ρόλος της γ ιντερφερόνης (γ IFN) της οποίας τα επίπεδα αυξάνουν στον νωτιαίο μυελό μετά από νευρική βλάβη. Η γ IFN ρυθμίζει προς τα πάνω την έκφραση της νευρικής (nNOS) και της επαγόμενης συνθάσης (iNOS) του νιτρικού οξειδίου, οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν την μικρογλοία (Kuboyama, et al., 2011).



Στη φάση της νευροφλεγμονής, ο φαινότυπος M2 της μικρογλοίας παράγει αντιφλεγμονώδη, IL-10 και άλλες χημειοκίνες, μέσω των οποίων φαίνεται να ελέγχει και να μειώνει τη σοβαρότητα μιας φλεγμονής περιορίζοντας το περι-ισχαιμικό μεταβολικό στρες. Η δράση αυτή έχει περιγραφεί σε δύο σημαντικές ανασκοπήσεις που αφορούν ισχαιμικά επεισόδια, πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis – ALS) (Concetta Geloso, et al., 2017), Alzheimer (Jun-Wei, et al., 2018) (σχήμα 30) και κακώσεις νωτιαίου μυελού, μάλλον μέσω της ικανότητας του να ελέγχει την υπερβολική ανοσιακή απάντηση, όποτε αυτή ξεφεύγει από την κανονικότητα (γίνεται υπερβολική και δυσπροσαρμοστική) (Jiang, et al., 2012).



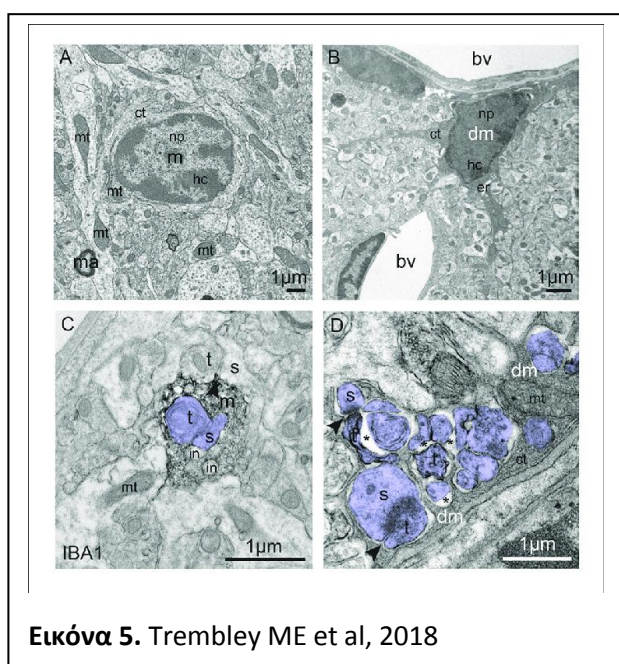
Σχήμα 30. Geloso MC, 2017

Είναι επίσης πιθανό, ο νευροπροστατευτικός ρόλος της M2 μικρογλοίας να είναι καθοδηγητικός όσον αφορά τη στρατολόγηση περιφερικών κυττάρων του ανοσιακού συστήματος για την αντιμετώπιση μιας νευροφλεγμονής και την ενεργοποίηση εκτελεστικών κυττάρων (κύτταρα τελεστές ή εκτελεστικά ή δραστικά κύτταρα: διάφοροι τύποι κυττάρων που ενεργά ανταποκρίνονται σε ένα ερέθισμα και επηρεάζουν κάποια αλλαγή). Η προφλεγμονώδης μικρογλοία υπερασπίζεται τον

εγκέφαλο έναντι των παθογόνων και καθαρίζει τα κυτταρικά απορρίμματα ώστε να υποστηρίξει την αποκατάσταση των ιστών και αυτή η δράση είναι τελικά ωφέλιμη για την αποκατάσταση του ΚΝΣ μετά από βλάβη ή άλλη πρόκληση. Χρόνια νευρογενής φλεγμονή εμφανίζεται όταν η μικρογλοία παραμένει για σημαντικό χρονικό διάστημα σε προ-φλεγμονώδη κατάσταση, διότι αυξάνεται η ποσότητα των παραγόμενων κυτταροκινών γεγονός που οδηγεί σε κυτταρικό νευρικό θάνατο (Lurie, 2018) (Fullerton & Gilroy, 2016). Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι είναι πολύ πιθανό, η διάκριση αυτή να είναι πολύ θεωρητική και στην πράξη οι δύο μικρογλοιακοί φαινότυποι να μην έχουν τόσο ξεκάθαρους ρόλους. Πράγματι, στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση γνωρίζουμε ότι στα αρχικά στάδια η μικρογλοία φαίνεται ήρεμη, με ρόλο επιτηρητή, ενώ σε προχωρημένα στάδια της νόσου εμφανίζονται οι ενεργοποιημένες μορφές της M1 και M2, εκφράζοντας επικίνδυνα ή προστατευτικά γονίδια αντίστοιχα (Concetta Geloso, et al., 2017).

Από ιατρική άποψη δεν φαίνεται σπουδαίο, από την σκοπιά των βιολόγων, όμως, η αλλαγή στην μορφολογία της μικρογλοίας ανάλογα με τα γεγονότα του μικροπεριβάλλοντος είναι κάτι εξαιρετικά ενδιαφέρον και άξιο σχολιασμού και έρευνας. Η μορφολογική αλλαγή, η κυτταρική πολικότητα (η εγγενής ασυμμετρία) που εμφανίζεται στα μικρογλοιακά κύτταρα, ιδιαίτερα στην κατάσταση της νευροφλεγμονής, δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς και δεν είναι εύκολο να ερευνηθεί. Ερευνητές (Dibona, et al., 2019) αποφάσισαν να εξετάσουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας *in vitro*, σε πρωτογενείς καλλιέργειες και *in vivo* σε ένα ειδικό μοντέλου γενετικά τροποποιημένου ποντικού, με στόχο να ταυτοποιήσουν τον ρόλο των πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για αλλαγές στον κυτταρικό φαινότυπο. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι οι *par1*/MARK κινάσες που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο, την κυτταρική πολικότητα, την ενδοκυτταρική σηματοδότηση και τη σταθερότητα άλλων πρωτεϊνών. Μια από αυτές, η *ser/thr* κινάση *par1*, είναι γνωστή και ως κινάση ρύθμισης συγγένειας μικροσωληνίσκου (MARK – microtubule affinity regulating kinase) και εξετάζεται στην παθολογία ασθενών με νόσο Alzheimer. Στον εγκέφαλο σχετίζεται με μετανάστευση νευρώνων, επέκταση νευρικών αποφυάδων, επέκταση δενδριτικών κομβίων και νευροπλαστικότητα. Η μικρογλοία όντως εκφράζει την πρωτεΐνη πολικότητας *Par1b*/MARK2 και έλλειψη της (σε *knockout* ποντίκια) προκαλεί μορφολογική και λειτουργική ενεργοποίηση της, την δραστηριοποιεί στη φάση της εγκεφαλικής ανάπτυξης (νεογνική ηλικία) και αυξάνει την ευαισθησία των νευρώνων κατά την νευρική βλάβη.

Αναφέραμε ήδη ότι η μικρογλοία είναι σε στενή επαφή με τα συναπτικά στοιχεία των νευρώνων (δενδρίτες, συναπτική πτυχή, τελικά κομβία, τελικά δενδρίδια) και η επιτήρηση της λειτουργικής κατάστασης του νευρώνα εκ μέρους της μικρογλοίας εξασφαλίζει την συναπτική ωρίμανση και συναπτική ενίσχυση στη φάση εξέλιξης και ανάπτυξης του εγκεφάλου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αναδιαμόρφωση και ο μετασχηματισμός των νευρικών συνάψεων και αποφυάδων από την μικρογλοία παρέχει ένα είδος νευροπροστασίας κατά τη διάρκεια έντονης νευρωνικής διέγερσης ή εκτοξικότητας (καταστροφή του νεύρου λόγω υπερβολικής έκθεση του σε νευροδιαβιβαστές, συνήθως γλουταμικό οξύ). Πρόσφατα περιγράφηκε ένας υποπληθυσμός μικρογλοιακών κυττάρων που ονομάστηκε σκοτεινή μικρογλοία (dark microglia). Αυτός ο νέος φαινότυπος ταυτοποιήθηκε σε τρωκτικά και σπάνια συναντάται σε φυσιολογικές καταστάσεις, γίνεται όμως άφθονος σε χρόνια στρες, γήρανση, άνοια, Alzheimer και σε ποντίκια στα οποία έχει καταργηθεί η σηματοδοτική οδός της φρακταλκίνης (fractalkine signaling knockout mice) (Bisht, et al., 2016). Η «σκοτεινή μορφή» της μικρογλοίας συνήθως συναντάται σε συστοιχίες ή συμπλέγματα στον ιππόκαμπο, φλοιό, αμυγδαλή και υποθάλαμο. Τα κύτταρα στην κατάσταση αυτή φαίνονται πολύ δραστήρια, περισσότερο από αυτό που συναντάμε στην ενεργοποιημένη μικρογλοία και φαίνεται επίσης να μπορούν να καταβροχθίζουν ολόκληρες συνάψεις. Αυτά τα επιθετικά φαγοκύτταρα δείχνουν σημάδια οξειδωτικού στρες με κοκκία πυκνού πυρήνα και με συμπύκνωση του κυτταροπλασματικού όγκου στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, εικόνα που έδωσε και το όνομα dark (εικόνα 5).



Η ιντερφερόνη γ (interferon - γ, INF-γ), κυτταροκίνη προερχόμενη από τα T λεμφοκύτταρα, οι παράγοντες ενεργοποίησης αποικιών (Colony Stimulated Factors – CSFs) και αρκετοί λιποπολυσακχαρίτες προερχόμενοι από βακτήρια, είναι οι απαραίτητοι παράγοντες για την εύρυθμη και αποτελεσματική λειτουργία των μικρογλοιακών κυττάρων.

3.2.2 Χαρτογραφώντας τη μικρογλοία

Η μικρογλοία πληθυσμιακά αποτελεί το 5-10% όλων των γλοιακών κυττάρων και είναι άνισα κατανεμημένη στον εγκέφαλο. Λίγα είναι γνωστά για τον ρόλο της ήρεμης μικρογλοίας, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Γνωρίζουμε όμως ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα ηρεμίας διαθέτουν ιδιαίτερα δυναμικές πολυσχιδείς αποφυάδες, που τους προσδίδουν δυνατότητα μετακίνησης και μέσω αυτών επιτηρούν το μικροπεριβάλλον του εγκεφάλου. Η ικανότητα τους αυτή μελετάται τόσο σε εγκεφάλους *in vivo* (Nimmerjahn, et al., 2005) όσο και σε τομές εγκεφαλικού ιστού *in vitro* (Wu, et al., 2007) (Zuo, et al., 2011).

Σε παθολογικές καταστάσεις, τα μικρογλοιακά κύτταρα ενεργοποιούνται και επιδεικνύουν χημειοτακτικά και κυτταροτοξικά (phagocytotoxic) χαρακτηριστικά με δυνατότητα απάντησης σε πλήθος ερεθισμάτων μέσω έκκρισης χημικών παραγόντων (Guan, et al., 2016). Με ανοσοϊστοχημική χρώση για την ανίχνευση ειδικών αντιγόνων μικρογλοίας, όπως Iba1, OX-42, CD11b, CD4, ED1 ή χρησιμοποιώντας το κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) ταυτοποιούμε την μικρογλοία *in situ* (Flaris, et al., 1993). Για να μελετήσουμε λειτουργίες της μικρογλοίας όπως μετανάστευση, φαγοκυττάρωση ή απελευθέρωση (έκκριση) κυτταροκινών χρησιμοποιούμε καλλιέργειες μικρογλοίας (κυτταρικές σειρές, στιβάδες ή συστοιχίες). Ο θάλαμος Boyden ή Dunn (*in vitro* σύστημα μελέτης κυτταρικών πληθυσμών στη βιολογία και την ιστοχημεία) συνήθως χρησιμοποιείται για τις μελέτες μετανάστευσης των κυττάρων (Honda, et al., 2001), ενώ σπόροι, βακτήρια ή νευρώνες σημασμένα με φωσφορίζοντες δείκτες χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της φαγοκυτταρικής ικανότητας των μικρογλοιακών κυττάρων. Η μικρογλοία στις καλλιέργειες μπορεί να μετασχηματιστεί και να λάβει αμοιβαδοειδή μορφή, η οποία χαρακτηρίζει την ενεργοποιημένη και όχι την ήρεμη μικρογλοία *in situ* (Zuo, et al., 2011). Πρόσφατα, με τεχνικές μικροσκοπίας διέγερσης δύο φωτονίων (two photon imaging techniques) οι ερευνητές κατόρθωσαν να ανιχνεύσουν τις κινήσεις της εγκεφαλικής μικρογλοίας *in vivo* (Davalos, et al., 2005). Αν και υπάρχουν ακόμη τεχνικά εμπόδια και περιορισμοί που παρεμποδίζουν την μελέτη των διεργασιών που λαμβάνουν χώρα σε μοριακό επίπεδο, ειδικά για τα γεγονότα που συμβαίνουν βαθιά μέσα στον εγκέφαλο, οι τεχνικές απεικόνισης των μικρογλοιακών κυττάρων (αλλά και των άλλων εγκεφαλικών κυττάρων) *in vivo*, παρέχουν στους ερευνητές μια σημαντική ευκαιρία να παρακολουθήσουν την κινητικότητα της μικρογλοίας και τον τρόπο επικοινωνίας της

μικρογλοίας με του νευρώνες και τα άλλα κύτταρα, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς πληθυσμούς.

Πρέπει να αναφερθεί ότι μέχρι σήμερα δεν έχει ταυτοποιηθεί ένας μοναδικός βιοδείκτης ειδικός των μικρογλοιακών κυττάρων, διατηρώντας έτσι την σύγχυση που επικρατεί στον ακριβή διαχωρισμό μεταξύ μικρογλοιακών κυττάρων και των άλλων μακροφάγων ή μυελοειδών κυττάρων που διηθούν το εγκεφαλικό παρέγχυμα στη φάση μιας παθολογικής κατάστασης. Μια σημαντική ανασκόπηση για τον ρόλο της μικρογλοίας στην εξέλιξη ενός ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου αναφέρει με λεπτομέρεια του σημαντικότερους βιοδείκτες και ταυτοποιητές μικρογλοίας που είναι σε χρήση σε πολλά εργαστήρια σήμερα (Patel, et al., 2013). Χρησιμοποιούμε την ανοσοϊστοχημεία (IHC) για να εντοπίσουμε την έκφραση του ιονισμένου μορίου προσαρμογής πρόσδεσης ασβεστίου 1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1 - Iba-1). Την κυτταρομετρία ροής για την έκφραση του αιματοποιητικού παράγοντα επιφανείας CD 45/CD11b. Χρησιμοποιούνται διαγονιδιακά ποντίκια (DTR-CD11b transgenic mice) για την σήμανση κυτταρικών πληθυσμών, συνδέοντας έναν φωσφορίζοντα ανταποκριτή (προσδέτη) σε έναν μυελοειδή μεταφορέα. Ουσιαστικά τα διαγονιδιακά ζώα παράγονται από την εσκεμμένη εισαγωγή ξένου DNA στο γονιδίωμα των ζώων που θα οδηγήσει στην υπερ ή υπο έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Στην περίπτωση μας, στα ποντίκια έχουν εισαχθεί υποδοχείς τοξίνης διφθερίτιδας (DTR) συνδεδεμένοι (η με δυνατότητα σύνδεσης) με τον υποκινητή CD11B (ο υποκινητής είναι το τμήμα του DNA που βοηθά στην μεταγραφή ενός γονιδίου). Με τον τρόπο αυτό παρακολουθείται η κίνηση και η εξέλιξη ενός σημασμένου κυττάρου. Τέλος χρησιμοποιούνται χημικά μοντέλα για την διαφοροποίηση και ταυτοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων με τα άλλα περιφερικά κύτταρα του ανοσιακού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας και της δυνατότητα συνεχούς καταγραφής σημάτων, έχουν, επίσης, χρησιμοποιηθεί ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές για τη μελέτη των διαμεμβρανικών υποδοχέων και των διαύλων της μικρογλοίας. Οι ανακοινώσεις του Kettenmann group στο Βερολίνο, θεωρούνται πρωτοποριακές. Έδειξαν ότι η μικρογλοία εκφράζει ιδιαίτερα ηλεκτρικά δυναμικά, που παράγονται με την διαμεσολάβηση πλήθους ιοντικών διαύλων και νευροδιαβιβαστών *in vitro* και *in situ* (Farber & Kettermann, 2005). Τα περισσότερα πειράματα έγιναν σε καλλιέργειες μικρογλοιακών κυττάρων. Μόνο ένα μικρό μέρος των πειραμάτων έγιναν σε εγκεφαλικές τομές, διότι είναι ιδιαίτερα δύσκολο να εντοπιστούν τα μικρογλοιακά

κύτταρα σε διατομές εγκεφάλου. Μια πρόσφατη εξέλιξη είναι η χρήση γενετικά τροποποιημένων ποντικών σημασμένων με GFP, με τέτοιον τρόπο, ώστε η μικρογλοία να εκφράζει ειδικά την πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη (GFP), που επιτρέπει την ανίχνευση και παρακολούθησή των μικρογλοιακών κυττάρων *in situ* (Hirasawa, et al., 2005). Εκμεταλλευόμενοι την δυνατότητα των μελετών σε διαγονιδιακά ποντίκια, οι ερευνητές μπόρεσαν να ταυτοποιήσουν και να εντοπίσουν μικρογλοιακά κύτταρα *in situ* και να εκτελέσουν ειδικές ηλεκτροφυσιολογικές εργαστηριακές τεχνικές με τις οποίες ανιχνεύουν τις βιοφυσικές ιδιότητες των διαύλων αλλά και ολόκληρης της μικρογλοίας, μέσω μικροηλεκτροδίων και patch clamp recordings (εργαστηριακή νευροφυσιολογική μέθοδος μέτρησης ηλεκτρικής δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων). Με τις τεχνικές αυτές κατέγραψαν και κατανόησαν τη δραστηριότητα της ήρεμης μικρογλοίας, τόσο μορφολογικά όσο και ηλεκτροφυσιολογικά (Wu, et al., 2007) (Zuo, et al., 2011). Μια επίσης νέα τεχνική συνεστιακής απεικόνισης (simultaneous time-lapse confocal imaging) σε συνδυασμό με την τεχνική του διάτρητου σφιγκτήρα πλήρους κυψέλης (perforated whole-cell recordings), που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της συνολικής δραστηριότητας των διαύλων ιόντων στην κυτταροπλασματική μεμβράνη ενός μόνο κυττάρου, εφαρμόστηκαν για την μελέτη της αλλαγής του ηλεκτρικού δυναμικού της μικρογλοίας και της χημειοταξίας της. Με τον όρο χημειοταξία εννοούμε την κίνηση των κυττάρων ως απάντηση σε χημικά ερεθίσματα από τα οποία προσελκύνονται (θετική χημειοταξία) ή απωθούνται (αρνητική χημειοταξία). Ειδικότερα, η μελέτη της φαγοκυτταρικής ικανότητας ενός μακροφάγου ή της μικρογλοίας, κύτταρα τα οποία έλκονται σε περιοχές με ιστική βλάβη είναι ένας από τους τρόπους έρευνας των ιδιοτήτων ενός κυττάρου. Έτσι, φάνηκε ότι το ATP επιφέρει χημειοταξία των μικρογλοιακών αποφυάδων (μέσα σε λεπτά της ώρας) η οποία συνδυάζεται με την γένεση ενός διαμεμβρανικού ιοντικού ρεύματος K^+ .

Οι έρευνες αυτές, προσέφεραν μια νέα ματιά στην μελέτη των υποδοχέων ATP στην μικρογλοιακή επιφανειακή μεμβράνη και τη συσχέτιση της σηματοδοτικής οδού του ATP με τον έλεγχο της κινητικότητας των μικρογλοιακών κυττάρων (Wu, et al., 2007). Αυτές οι τεχνικές απεικόνισης που περιγράψαμε χρησιμοποιήθηκαν επίσης για την παρακολούθηση των μικρογλοιακών κυττάρων του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού, περιοχή στην οποία διαπιστώθηκε επίσης μια χημειοταξία οφειλόμενη στο ATP (Chen, et al., 2010).

3.2.3. Ποσοτικοποίηση της μικρογλοιακής ενεργοποίησης μέσω PET

Στο σημείο αυτό θα αναφερθούμε σε μια νέα μεθοδολογία απεικόνισης και ποσοτικοποίησης της μικρογλοίας μέσω Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET). Η PET είναι μια μοριακή τεχνική απεικόνισης με δυνατότητα να ποσοτικοποιεί έναν μοριακό στόχο *in vivo*. Η απεικόνιση PET απαιτεί έναν ραδιοσυνδέτη (ραδιοσεσημασμένη ένωση ή συνδέτης) ο οποίος θα συνδεθεί με συγκεκριμένο στόχο με τρόπο ασφαλή, ελάχιστα καταστροφικό και παροδικό. Η πλειοψηφία των ραδιοσυνδετών στις νευροεπιστήμες στοχεύουν υποδοχείς νευροδιαβιβαστών, ειδικά της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης. Πρόσφατα, η πρωτεΐνη μετατόπισης 18kDA (translocator protein 18kDA – TSPO), γνωστή και ως περιφερικός υποδοχέας βενζοδιαζεπίνης (PRB) χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες ως συνδέτης που στοχεύει τα μικρογλοιακά κύτταρα. Η πρωτεΐνη TSPO εκφράζεται σημαντικά στα μικρογλοιακά κύτταρα και εντοπίζεται κυρίως στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Πολλές *in vitro* μελέτες σε παρασκευάσματα *post mortem* εγκεφαλικών ιστών επιβεβαιώνουν την αύξηση της μικρογλοιακής πρωτεΐνης μετατόπισης TSPO σε ασθένειες που χαρακτηρίζονται από διήθηση μικρογλοιακών κυττάρων όπως στην πολλαπλή σκλήρυνση, την νόσο Alzheimer, την Huntington, την ALS και την μετωπο-κροταφική άνοια (Venneti, et al., 2008) (Banati, et al., 2000).

Αρχικά, ενώ υπήρχαν οι πληροφορίες ότι η μικρογλοία και τα αστροκύτταρα συμμετέχουν στην εγκατάσταση και διατήρηση του πόνου σε μοντέλα ζώων, ο ρόλος της γλοίας στον χρόνιο πόνο σε ανθρώπους δεν ήταν δυνατόν να ερευνηθεί. Χρησιμοποιήθηκε λοιπόν PET/MRI (μαγνητική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) με έναν νέο ραδιοσυνδέτη πρωτεΐνης μετατόπισης TSPO με το κωδικό όνομα C-PBR28, ο οποίος δεσμεύεται πολύ ειδικά στην TSPO. Αυτή η πρωτεΐνη υπερεκφράζεται στην ενεργοποιημένη μικρογλοία και στα ενεργά αστροκύτταρα και υποτίθεται ότι στην απεικόνιση θα χρησιμεύσει ως δείκτης φλεγμονής (Loggia, et al., 2015). Παράλληλα μετρήθηκαν στο περιφερικό αίμα (ως δείκτες φλεγμονής) τα επίπεδα των IL-6, IL-1β και TNFα ώστε να συσχετιστούν με τα ευρήματα της απεικόνισης. Αυτοί οι δείκτες μετρήθηκαν σε εννέα ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο (από τους δεκαεννέα αρχικούς ασθενείς που εξετάστηκαν γενετικά για πολυμορφισμό στο Ala147Thr του γονιδίου για την πρωτεΐνη TSPO, η έλλειψη του οποίου επηρεάζει την σύνδεση της πρωτεΐνης με τον συνδέτη C-PBR28) (Yoder, et al., 2013). Η απεικονιστική μελέτη έδειξε την ύπαρξη γλοιακής ενεργοποίησης στον εγκέφαλο ασθενών με χρόνιο οσφυϊκό πόνο, όπως αυτή μετρήθηκε μέσω της αυξημένης

σύνδεσης της πρωτεΐνης μετατόπισης PSPO με τον ραδιοσυνδέτη ^{11}C -PBR28. Ο θάλαμος ήταν η εγκεφαλική περιοχή με πιο αυξημένο σήμα σύνδεσης, ακολουθούμενη από την περιοχή του φλοιού που εκπροσωπεί την οσφυϊκή μοίρα και τα πόδια (Loggia, et al., 2015).

Πρόσφατα, τρία σημαντικά ερευνητικά κέντρα, το A.A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Department of Radiology, Harvard Medical School, Boston σε συνεργασία με το Karolinska Institutet, Sweden και το Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, συνεργάστηκαν και επέλεξαν να ερευνήσουν τη συμμετοχή της μικρογλοίας σε ασθενείς με ινομυαλγία (Albrecht, et al., 2018). Στηρίχθηκαν στο ότι αν και έχουν προταθεί κάποιοι περιφερικοί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την ινομυαλγία (Oaklander, et al., 2013) (Uceyler, et al., 2013), όπως για παράδειγμα η υπόθεση ότι μερικοί ασθενείς έχουν αντικειμενικά στοιχεία αυτοάνοσης πολυνευροπάθειας μικρών νευρικών ινών του δέρματος, η βασική υπόθεση είναι ότι η ινομυαλγία είναι ένα σύνδρομο κεντρικής ευαισθητοποίησης, που εμπλέκει άμεσα μια σημαντική διαταραχή της εγκεφαλικής χημείας σε συνδυασμό με δυσλειτουργία του νευροανοσιακού μηχανισμού. Ένα πρόσφατο στοιχείο για όλα αυτά, είναι ότι βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα φρακταλκίνης και ιντελευκίνης 8 (IL-8) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με ινομυαλγία (Backryd, et al., 2017). Και οι δύο χημειοκίνες εμπλέκονται στην πολύπλοκο και πολύπλευρη νευρο-γλοιακή επικοινωνία και συσχετίστηκαν με κεντρική ευαισθητοποίηση, κόπωση και πόνο (Montague & Malcangio, 2017) (Kosek, et al., 2015).

Στην μελέτη συμμετείχαν 31 ασθενείς με ινομυαλγία και 27 υγιείς ως ομάδα ελέγχου. Όλοι υποβλήθηκαν σε PET scan. Στο ινστιτούτο Karolinska χρησιμοποιήθηκε ως συνδέτης η ουσία [^{11}C] PBR28, που συνδέεται κατ' εξοχήν με τα μικρογλοιακά κύτταρα. Επειδή όμως στην νευροφλεγμονή τα μικρογλοιακά κύτταρα αποικούν τον εγκέφαλο σε ίδιες περιοχές με τα αστροκύτταρα (ιδιαίτερα στην νευροφλεγμονή) μια μικρή ομάδα ασθενών υποβλήθηκε σε PET scan με διαφορετικό ραδιοσυνδέτη, την ουσία [^{11}C]-L-deprenyl- D_2 που συνδέεται με μονοαμινοξειδάση B (MAO-B), η οποία σχετίζεται σχεδόν αποκλειστικά με τα αστροκύτταρα και καθόλου με μονοκύτταρα ή μικρογλοιακά κύτταρα (Massachusetts general Hospital) (Albrecht, et al., 2018). Η έρευνα αυτή έδειξε τα ακόλουθα:

- Η απεικόνιση με Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων και ραδιοσυνδέτη της πρωτεΐνης μετατόπισης TSPO (TSPO PET) αποτελεί ικανοποιητικό βιοδείκτη για την συμμετοχή της εγκεφαλικής γλοίας.

- Μετρήθηκε η συγκέντρωση φρακταλκίνης και IL-8, σαν βασικοί βιοδείκτες της νευροφλεγμονής. Και οι δύο ουσίες εντοπίστηκαν αυξημένες σε αρκετές εγκεφαλικές περιοχές ασθενών με ινομυαλγία, γεγονός που επιβεβαιώνει την υπόθεση της νευροφλεγμονής και της κεντρικής ευαισθητοποίησης (στο μέλλον ίσως έχουμε υποκατηγορίες ασθενών με ινομυαλγία, με βάση την επικράτηση του περιφερικού ή του κεντρικού μηχανισμού).
- Η σύγκριση των δύο ομάδων με τους διαφορετικούς συνδέτες (ένας για την μικρογλοία και ένας για τα αστροκύτταρα) δείχνει ότι η μικρογλοία είναι εντονότερα ενεργοποιημένη σε σύγκριση με τα αστροκύτταρα.
- Είναι πολύ πιθανό η ναλτρεξόνη και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης / νοραδρεναλίνης (duloxetine, milnacipran) να δρουν ταυτόχρονα σε πολλαπλούς στόχους, αναστέλλοντας δηλαδή και τη δραστηριότητα της γλοίας και της μικρογλοίας αντίστοιχα (βλ. Shadfar et al, SNRIs attenuate microglial activation) (Shadfar, et al., 2018).

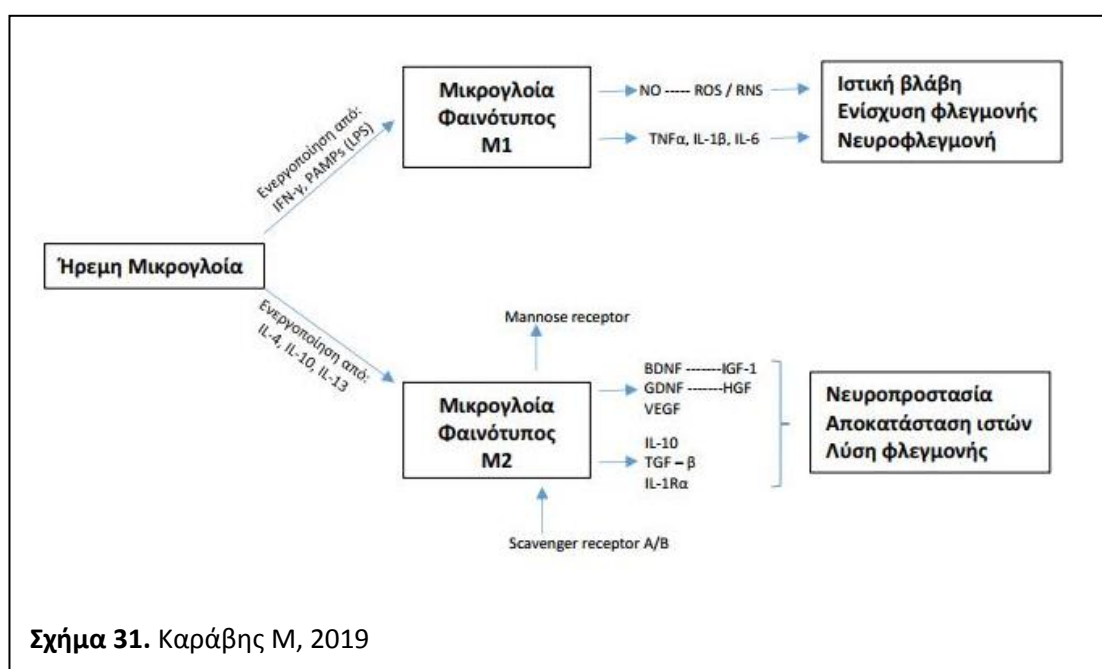
Τέλος, θα αναφέρουμε εν συντομία ένα σημαντικό ερευνητικό άρθρο σε τρωκτικά που εξετάζει την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και την νευροφλεγμονή στον ιππόκαμπο σε ένα μοντέλο χρόνιου στρες / κατάθλιψης *in vivo* με PET απεικόνιση και παρόμοια τεχνική με αυτή που χρησιμοποιήθηκε στο Harvard ασθενείς με ινομυαλγία (Albrecht, et al., 2018). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μικρογλοία συμμετέχει ενεργά όχι μόνον στον χρόνιο πόνο, αλλά και στην κατάθλιψη και μείζονα διαταραχή, όπως τουλάχιστον εκφράστηκαν στο μοντέλο αυτό. Σύμφωνα με τους συγγραφείς του άρθρου το χρόνιο στρες προκαλεί στα ποντίκια συμπτώματα που προσομοιάζουν με μείζονα κατάθλιψη. Μέσω της PET εντοπίστηκαν στην περιοχή του ιππόκαμπου πυκνές περιοχές με ενεργοποιημένη μικρογλοία. Τέλος, η μινοκυκλίνη (ευρέως φάσματος αντιβιοτικό, βλ. σχετικό υποκεφάλαιο) μείωσε τόσο τα συμπτώματα της κατάθλιψης όσο και του δείκτη φλεγμονής (Wang, et al., 2018).

Συμπερασματικά θα υποστηρίζαμε βάσιμα ότι η TSPO PET επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό της συγκέντρωσης του ραδιενεργού ιχνηθέτη (ραδιοεπισημασμένο ειδικό ανταγωνιστή της πρωτεΐνης μετατόπισης 18kDA), που στον εγκέφαλο συνδέεται σχεδόν αποκλειστικά με τα μικρογλοιακά κύτταρα και

σηματοδοτεί την νευροφλεγμονή. Επιτρέπει δηλαδή την *in vivo* χαρτογράφηση και απεικόνιση της μικρογλοιακής ενεργοποίησης.

3.2.4. Ο ρόλος της μικρογλοίας στη νευροφλεγμονή

Τα μικρογλοιακά κύτταρα θεωρούνται εξειδικευμένα ανοσοκύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχουν σημαντική ομοιότητα με τα μακροφάγα κύτταρα της περιφέρειας. Έχουν χαμηλό επίπεδο φαγοκυτταρικής δραστηριότητας και ικανότητας, βρίσκονται όμως στη πρώτη γραμμή άμυνας του νευρικού συστήματος βοηθούμενα από μονοκύτταρα, τα οποία μεταναστεύουν στην περιοχή της βλάβης από το περιφερικό αίμα. Είναι μάλλον ανομοιογενώς διασκορπισμένα σε εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό. Όπου υπάρχει φλεγμονή, λοίμωξη ή βλάβη νευρικού ιστού, ο αριθμός και το μέγεθος των μικρογλοιακών κυττάρων αυξάνεται σημαντικά, μια μικροσκοπική εικόνα που περιγράφεται ως μικρογλοίωση. Αλλάζουν μορφολογία, πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν στην περιοχή της βλάβης, όπου λύνουν και φαγοκυτταρώνουν τα παθογόνα βακτήρια (εισβολείς), απομακρύνοντας παράλληλα τα κατεστραμμένα κύτταρα και διασπώντας το υλικό που φαγοκυττάρωσαν σε αμινοξέα, σάκχαρα ή και άλλα συστατικά. Μέρος της λειτουργίας τους είναι η έκκριση κυτταροκινών, χημειοκινών, προσταγλανδινών, NO, ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ουσίες που ενισχύουν την ανοσιακή απάντηση και συντηρούν τη φλεγμονώδη αντίδραση, συμμετέχοντας σε μικροβιοκτόνες και ογκολυτικές διεργασίες (*σχήμα 31*). Επιπρόσθετα, στη διάρκεια της μάχης, έχουν την ικανότητα παραγωγής και αντιφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η IL-10.



Τα νευρογλοιακά κύτταρα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στα καταστροφικά αποτελέσματα του οξειδωτικού στρες και αντιδρούν σε αυτό απελευθερώνοντας μεσολαβητές της φλεγμονής (Cahill-Smith & LI, 2014). Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), παράγουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα ενεργοποιώντας, μέσω των ανοσιακών κυττάρων, τον οξειδοαναγωγικά ευαίσθητο μεταγραφικό παράγοντα Κάπα Β (πυρηνικός παράγων NF-kB) και την πρωτεΐνη ενεργοποιητή 1 (AP-1, activator protein-1). Αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν έτι περαιτέρω τη σύνθεση ουσιών που προάγουν τη φλεγμονή όπως τη 5-λιποξυγενάση (5LOX), τη συνθετάση του οξειδίου του αζώτου (NOS), τις κυτταροκίνες (ιδιαίτερα τον TNFα, Tumor Necrosis Factor α), πλήθος χημειοκινών, τον μεμβρανικό υποδοχέα του κλάσματος Fc της ανοσοσφαιρίνης (FcγR), μόρια προσκόλλησης όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (ICAM-1), τη P σελεκτίνη, τη E σελεκτίνη και το μόριο προσκόλλησης ενδοθηλίου VCAM-1, μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMPs, Matrix Metalloproteases), την κυκλο-οξυγενάση 2 (COX-2) και τέλος το ένζυμο κυτοσολική εκκριτική φωσφολιπάση A2 (CPLA2). Όλες αυτές οι ουσίες και τα ένζυμα δημιουργούν ένα φλεγμονώδες, τοξικό περιβάλλον, ιδιαίτερα ερεθιστικό για τους γειτονικούς νευρώνες και όλες ή κάποιες από αυτές σχετίζονται με την παθογένεση νευροεκφυλιστικών παθήσεων όπως η νόσος του Parkinson, του Alzheimer και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (Ramirez, et al., 2015).

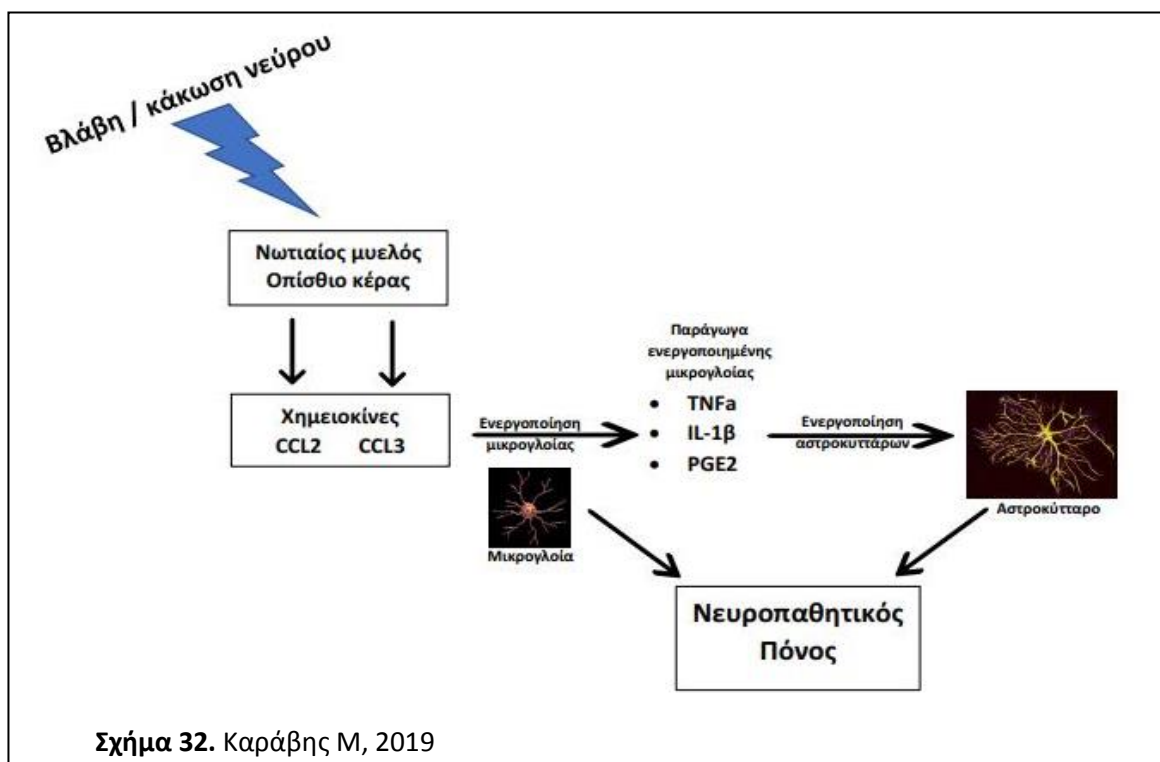
Αυτό που έχει προκύψει τελευταία είναι το εκπληκτικό γεγονός της αναθεώρησης απόψεων βαθιά ριζωμένων στη συνείδηση των κλινικών ιατρών σχετικά με ψυχιατρικά νοσήματα. Ασθένειες που πραγματικά πιστεύαμε ότι βασίζονται σε μια διαταραχή του νευροδιαβιβαστικού συστήματος, μια βιοχημική διαταραχή των νευροδιαβιβαστών στην ουσία, όπως οι διαταραχές συναισθήματος (συμπεριλαμβάνοντας σε αυτές την κατάθλιψη και την αγχώδη διαταραχή), η σχιζοφρένεια και ο χρόνιος πόνος (π.χ. ινομυαλγία), τώρα φαίνεται σε αυτά η νευροφλεγμονή ως βασική αιτία (Lurie, 2018), (Skaper, et al., 2018). Η μικρογλοία, με διπλό ρόλο τόσο στην νευροπροστασία όσο και την νευροεκφύλιση, θεωρείται σήμερα ένας βασικός ρυθμιστής του συντονισμού της νευροφλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

3.2.5. Ενεργοποίηση μικρογλοίας

Η μικρογλοία χαρακτηρίζεται από λειτουργική πλαστικότητα και πολλαπλούς φαινότυπους. Όταν βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, σε υγιές νευρικό σύστημα, χαρακτηρίζεται μορφολογικά από μικρό σώμα και πολλές, μακριές αποφυάδες. Όταν

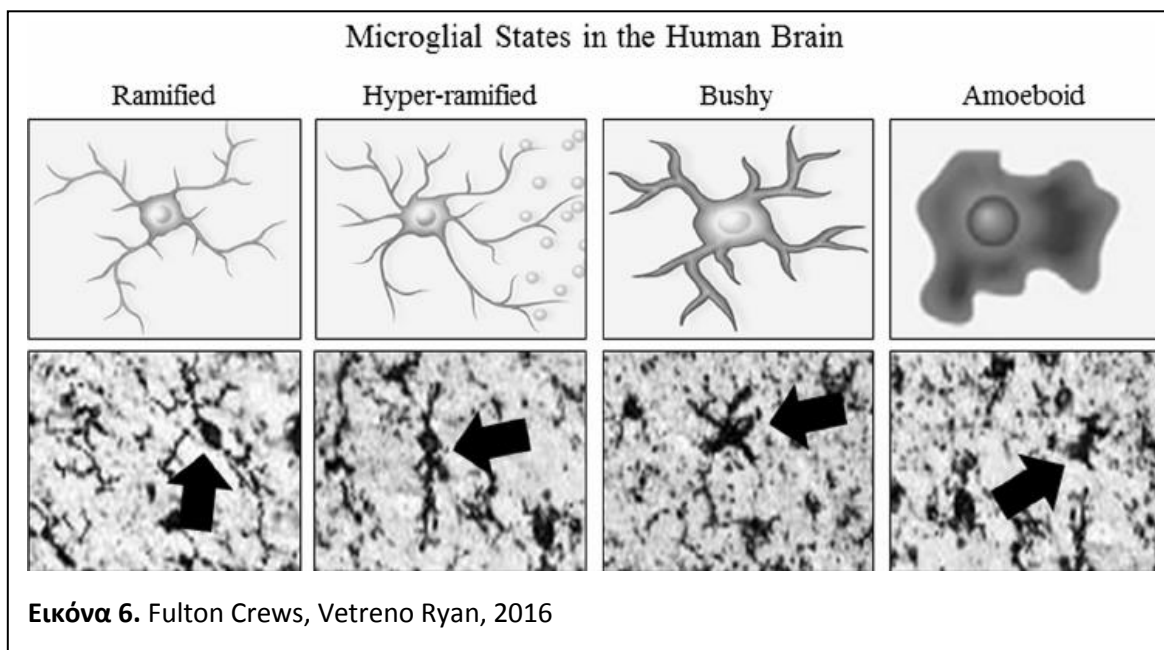
ενεργοποιηθεί, ως απάντηση σε κάποιον εξωγενή παράγοντα (π.χ. ιό ή βακτηρίδιο, ή τραυματισμό του ΚΝΣ), υφίσταται μία σειρά από εντυπωσιακές αλλαγές σε μορφή και σχήμα, με βράχυνση των κυτταρικών προσεκβολών και αύξηση του σωματικού μεγέθους, υιοθετώντας μια χαρακτηριστική αμοιβαδοειδική μορφή. Η αλλαγή στη μορφή παραπέμπει και σε αλλαγή έκφρασης πολλών επιφανειακών μεμβρανικών αντιγόνων ενεργοποίησης αλλά και αντιδραστική παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών (Town, et al., 2005). Ο όρος «αντιδραστική γλοίωση» ή απλά «γλοίωση» περιγράφει ακριβώς αυτήν τη κατάσταση ενεργοποίησης της μικρογλοίας κατά τη βλάβη του νευρικού ιστού. Λαμβάνει χώρα κοντά στις περιοχές βλάβης του νευρικού ιστού, είναι μια αντίδραση σχετιζόμενη με την ηλικία (τα νεαρά ποντίκια δεν εκδηλώνουν γλοιακές αντιδράσεις μετά από νευρική βλάβη) (Moss A et al, 2007), ενώ διατηρείται μια στερεοτυπία στην αναπαραγωγή των αλλαγών αυτών.

Διαφοριστικές ήταν οι μελέτες σε διατομή και βλάβη του προσωπικού νεύρου. Με την έναρξη της βλάβης ξεκινά η ενεργοποίηση της μικρογλοίας και ο πολλαπλασιασμός της, ενώ παράλληλα αναπτύσσονται κυτταροπλασματικές προσεκβολές που περιβάλλουν τις απολήξεις των προσβεβλημένων νευρώνων, με στόχο την απομάκρυνσή τους και την έναρξη της νευρωνικής αναγέννησης. Η μικρογλοία παίρνει τη μορφή φαγοκυττάρου για να φαγοκυτταρώσει τα νεκρά υπολείμματα των κυττάρων (σχήμα 32).



Η νευρική βλάβη ενεργοποιεί τη μικρογλοία, με δύο βασικούς στόχους: α) να πλησιάζει στο συγκεκριμένο σημείο για να απομακρύνει τα νεκρά στοιχεία και β) ερχόμενη σε επαφή με τους νευρώνες, τους παρέχει τροφικούς παράγοντες και υποστήριξη για την αποκατάσταση της βλάβης τους (Streit, et al., 1999). Ανάλογα με την έκταση της νευρωνικής βλάβης, η μικρογλοιακή πλαστικότητα επιτρέπει το διαφορετικό βαθμό ενεργοποίησης της μικρογλοίας. Αν η βλάβη είναι μικρή, τότε η ενδογενής μικρογλοία ηρεμίας ενεργοποιείται μερικώς (Hyper-ramified microglia, an intermediate stage) και μορφολογικά βρίσκεται σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, μεταξύ της φάσης ηρεμίας και της πλήρους ενεργοποίησης. Το κύριο μορφολογικό χαρακτηριστικό της ενεργοποιημένης μικρογλοίας είναι η υπερτροφία του μικρογλοιακού κυττάρου.

Οι περισσότερες νευρωνικές βλάβες οδηγούν σε ενεργοποίηση της μικρογλοίας. Όταν οι νευρώνες πεθάνουν τότε η μικρογλοία μετατρέπεται σε εγκεφαλικό μακροφάγο με στόχο να απομακρύνει τα νεκρά υπολείμματα. Αν ένας τραυματισμένος νευρώνας αναρρώσει, η μικρογλοία «εγρήγορσης» (Hyper-ramified microglia) και η ενεργοποιημένη μικρογλοία μπορεί να επιστρέψουν στη φάση ηρεμίας, αλλάζοντας ταυτόχρονα και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Η μικρογλοία που έχει μετατραπεί σε φαγοκύτταρο δεν επιστρέφει στη φάση ηρεμίας, αλλά αποπίπτει (Streit, et al., 1999) (εικόνα 6).



Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας σε περίπτωση βλάβης των νευρικών κυττάρων ενδέχεται να αποτελεί δευτερογενές φαινόμενο, καθώς είναι γνωστή η ιδιότητα των νευρώνων να εκφράζουν επιφανειακούς και διαλυτούς παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας. Τα μικρογλοιακά κύτταρα βρίσκονται σε συνεχή λειτουργική επαφή με τους νευρώνες, όπως υποδεικνύεται από έναν αριθμό σηματοδοτικών μορίων που εκφράζονται στην επιφάνεια των νευρικών κυττάρων, και τους αντίστοιχους συνδέτες τους στην επιφάνεια των μικρογλοιακών κυττάρων, όπως τα CD200/CD200R, CD47/CD172a και CX3CL1/CX3CR1, αντίστοιχα (Ji, et al., 2014).

Υποστηρίζαμε ότι η μικρογλοία ενεργοποιείται μόνο μετά από νευρωνική βλάβη ώστε να φαγοκυτταρώσει τους τραυματικούς νευρώνες και το κενό που σχηματίζεται να συμπληρωθεί από αστρογλοία. Έτσι δημιουργείται αυτό που ονομάζεται γλοίωση ή αστροκυτταρική ουλή, μια αντιδραστική ανάπτυξη ουλώδους ιστού που αποτελείται από κύτταρα γλοίας και περιβάλει μια παθολογική περιοχή του εγκεφάλου. Ωστόσο παρατηρήθηκε ότι η ενεργοποίηση της μικρογλοίας προηγείται της βλάβης των νευρώνων στο πειραματικό μοντέλο της παροδικής εγκεφαλικής ισχαιμίας. Ίσως να λαμβάνει σήματα από την ισχαιμική περιοχή πριν αρχίσουν να αποπίπτουν ή να νεκρώνονται οι νευρώνες. Ίσως, ακόμη και μικρές αλλαγές της αιματικής παροχής να είναι αρκετές για να την κινητοποιήσουν. Αυτές οι λειτουργίες της μικρογλοίας ελέγχονται μετά από επικοινωνία με τις κυτταροκίνες, τις χημειοκίνες, τους τροφικούς παράγοντες και τα νευρορρυθμιστικά μόρια μεταξύ νευρώνων, αστροκυττάρων και μικρογλοίας. (Nakamura Y, 2002). Είναι πολύ διαφωτιστική η ανασκόπηση του Zhao και των συνεργατών του, οι οποίοι περιγράφουν ακριβώς και με λεπτομέρειες την επικοινωνία της μικρογλοίας με αστροκύτταρα, T κύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα, μαστοκύτταρα, κύτταρα του αιματο-εγκεφαλικού και αιματο-νωτιαίου φραγμού και φυσικά νευρώνες (Zhao, et al., 2017).

Η μικρογλοία στην ενεργοποιημένη κατάσταση μπορεί να λειτουργήσει είτε ως φαγοκύτταρο (εγγενή ανοσία), είτε ως αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (επίκτητη ανοσία) ανάλογα με το μικροπεριβάλλον (Terence T. και συν., 2005). Η αναγνώριση με συγκεκριμένους PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), π.χ. CpG DNA, οδηγεί σε μικτή ενεργοποίηση αυξάνοντας τη φαγοκυττάρωση και προκαλώντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων.

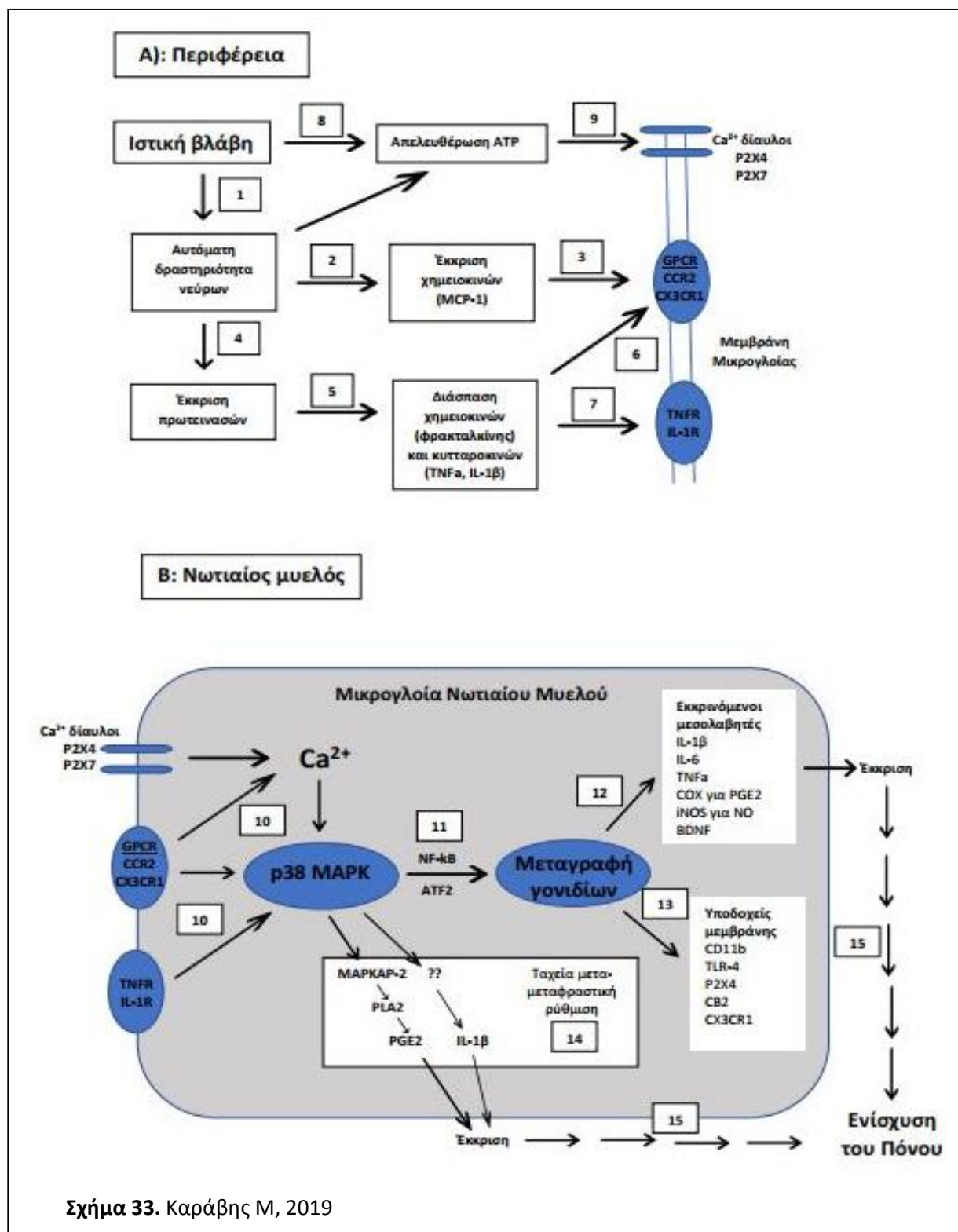
3.2.6. Χαρακτηριστικά της μικρογλοιακής ενεργοποίησης

Αναφέραμε ήδη ότι η ενεργοποίηση της μικρογλοίας χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην κυτταρική μορφολογία, το μέγεθος, τον αριθμό των κυττάρων και από μοριακές αλλαγές στα μόρια της κυτταρικής επιφάνειας (ανοσοφαινότυπος) και στο είδος των κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων που εκκρίνονται στη φάση ενεργοποίησης. Η μικρογλοιακή ενεργοποίηση συνήθως έπεται μιας ιστικής βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος και αποτελεί μια ωφέλιμη διαδικασία αντανακλώντας την προσπάθεια του κεντρικού νευρικού συστήματος να αποκαταστήσει μια δραστική αλλαγή του μικροπεριβάλλοντός του. Οι αλλαγές που θα υποστεί η μικρογλοία διαφέρουν ανάλογα με το είδος της βλάβης αλλά μερικές διαδικασίες διατηρούνται στερεότυπα. Η πιο συχνή μορφολογική αλλαγή που περιγράφεται είναι η απόσυρση των μακριών προσεκβολών που χαρακτηρίζουν την ήρεμη μικρογλοία και της δίνουν μια χαρακτηριστική «θαμνώδη» εμφάνιση και η υιοθέτηση ενός φαινότυπου χωρίς αποφυάδες και με μεγάλο, οίδηματώδες κυτταρικό σώμα. Ταυτόχρονα με την κυτταρική υπερτροφία παρουσιάζεται αύξηση στην υπερέκφραση του υποδοχέα CR3 του συμπληρώματος στην μικρογλοιακή κυτταρική επιφάνεια. Η κυτταρική υπερτροφία και η έκφραση του υποδοχέα παρατηρούνται κατά τις πρώτες 24 ώρες από την εμφάνιση της νευρικής βλάβης και η παρατήρηση αυτή ήταν η αιτία να γίνει αποδεκτός ο ρόλος της μικρογλοίας στην γένεση του νευροπαθητικού πόνου και στη συμμετοχή της σε αυτό που ονομάζεται «ασθένεια του πόνου» ή «Disease of Pain» (Beggs, et al., 2012) (Beggs, et al., 2010) (Beggs & Salter, 2013) (Coull, et al., 2005) (Coull, et al., 2003). Δύο-τρεις μέρες μετά τη βλάβη, η μικρογλοία αρχίζει να πολλαπλασιάζεται με μέγιστο αριθμό κυττάρων τη 4-7η μέρα. Από τις πρώτες 7 μέρες παρατηρούνται και οι αλλαγές στον ανοσοφαινότυπο με πιο συχνή την αυξημένη έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας MHC. Αυτές οι αλλαγές είναι αναστρέψιμες άσχετα από τη βαρύτητα της βλάβης και συνήθως σταματούν περίπου ένα μήνα μετά την έναρξη της βλάβης.

Μετά από τη βλάβη ξεκινά η παραγωγή διάφορων κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων από τα μικρογλοιακά κύτταρα. Παρόμοιες κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες θα εκφράσει και η αστρογλοία, όμως, η σημαντικότερη πηγή παραγωγής TNF- α στον νωτιαίο μυελό μπορεί να θεωρηθεί η μικρογλοία, αφού πάνω από το 90% του κυτταρικού της πληθυσμού την εκφράζει (Berta T et al, 2014). Τα επίπεδα του mRNA των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων κυμαίνονται ανάλογα με το

είδος της βλάβης και τη σοβαρότητα του τραυματισμού. Η έκφραση του mRNA των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων σε μια αξονοτομή κινητικού νευρώνα είναι διαφορετική από την αντίστοιχη σε τραυματισμό του νωτιαίου μυελού. Η έκφραση της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL 1 β και του TNF α αυξάνει σχετικά ήπια και σταδιακά μετά την αξονοτομή και ενώ η ποσότητα πολλαπλασιάζεται μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού. Το mRNA αυτών των κυτταροκινών παράγεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα. Αυτό το mRNA (της IL1 β και του TNF α) εκφράζεται προς τα πάνω στην οξεία φάση της φλεγμονής και σε 1-2 μέρες επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα. Φαίνεται ότι αποτελεί το έναυσμα για την παραγωγή και άλλων νευροτροφινών που θα ακολουθήσουν για τη περαιτέρω αντιμετώπιση και την αναγέννηση του τραυματισμένου ιστού. Στην οξεία φλεγμονή, όπως μετά από ένα τραυματισμό, η προς τα πάνω έκφραση του mRNA των προφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι παροδική και σε σύντομο διάστημα επανέρχεται στο φυσιολογικό αποτρέποντας τη δευτεροπαθή μη-αναστρέψιμη βλάβη του ιστού. Σε χρόνιες φλεγμονές, όπως στην πολλαπλή σκλήρυνση, στη νόσο του Alzheimer και στην άνοια HIV, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε υπερέκφραση και οδηγούν σε δευτεροπαθή βλάβη του ιστού, η οποία είναι μη-αναστρέψιμη. Οι αλλαγές στην μικρογλοιακή μορφολογία συσχετίζονται με τις αλλαγές στην έκφραση του γενετικού υλικού των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων (Streit, et al., 1999) (σχήμα 33).

Ο TNF α εκκρίνεται από την μικρογλοία μετά την ενεργοποίηση των TLR 3 και TLR 4 υποδοχέων. Αυτοί είναι μια ομάδα πρωτεϊνών στην μεμβράνη των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος που αναγνωρίζουν στοιχεία διαφόρων μικροβίων και αντιδρούν ενεργοποιώντας μηχανισμούς προστασίας. Προκαλεί αύξηση του μετασυναπτικού δυναμικού και αύξηση της συναπτικής διαβίβασης (Calvo & Bennett, 2012). Χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο ποντικού προσομοίωσης χρόνιου πόνου ο Lee και οι συνεργάτες του (Lee, et al., 2004) αποκάλυψαν αυξημένη συγκέντρωση του TNF α μία ημέρα μετά την νευρική βλάβη, και ανώτατη τιμή την τρίτη ημέρα μετά την βλάβη. Ακολούθησε μείωση των επιπέδων TNF α για τις επόμενες επτά ημέρες. Η ευαισθησία στον πόνο, που μετρήθηκε με ειδικές κλίμακες συμπεριφορικής ανάλυσης που είναι ειδικές για τη καταγραφή της συμπεριφοράς των ζώων που χρησιμοποιούνται στο πείραμα, παρέμεινε σε όλες τις μετρήσεις ίδια για 28 ημέρες, ακόμη και όταν το TNF α είχε επιστρέψει στα φυσιολογικά, προ πόνου, επίπεδα.



Από αυτό το στοιχείο προκύπτει ότι ο βιοδείκτης TNFα, που παραπέμπει σε μικρογλοιακή ενεργοποίηση σχετίζεται περισσότερο με την δημιουργία (έναρξη) του πόνου και όχι με τη διατήρησή του (Lee, et al., 2004) (Zhao, et al., 2017). Ο Youn και οι συνεργάτες του, απέδειξαν επίσης ότι η εμφάνιση υπεραλγησία στο θερμό ερέθισμα

εμφανίζεται γρήγορα (σε 30 λεπτά) μετά από χορήγηση TNFα, ενώ η μηχανική υπεραλγησία αργότερα (δύο ώρες). Η υπεραλγησία περιορίζεται με την χορήγηση TNFα ανταγωνιστών (Youn, et al., 2008). Η παράθεση των ερευνών αυτών έγινε για να δειχθεί η σημασία της αλληλεπίδρασης των κυτταροκινών και της μικρογλοίας στον νευροπαθητικό πόνο, ένα φαινόμενο που για δεκαετίες θεωρήσαμε υπόθεση των νευρώνων του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Η μικρογλοιακή γλοιώση είναι μια αντιδραστική κατάσταση συνήθως μετά από ένα νευρωνικό τραυματισμό. Η νευρωνική βλάβη δεν χρειάζεται να είναι θανατηφόρα για να προκαλέσει την αντιδραστική γλοιώση. Φαίνεται ότι η αντιδραστική γλοιώση μετά από αναστρέψιμη βλάβη του νευρώνα είναι κατά βάση ωφέλιμη διαδικασία. Σε αναστρέψιμη βλάβη (π.χ. διατομή κινητικού νευρώνα) του νευρώνα κινητοποιείται η παραγωγή τροφικών παραγόντων από την περι-νευρωνική μικρογλοία. Σε μη-αναστρέψιμη βλάβη (π.χ. ισχαιμία) κινητοποιείται η παραγωγή νευροτοξικών παραγόντων που οδηγεί στη γρήγορη και ολοκληρωτική καταστροφή του νευρώνα που δεν μπορεί να συνέλθει, φροντίζοντας και την απομάκρυνσή του με τη βοήθεια των γειτονικών φαγοκυττάρων.

3.2.6.1. Ενεργοποίηση της μικρογλοίας σε νευρωνικές βλάβες που θεωρούνται αναστρέψιμες:

Η πάρεση του προσωπικού νεύρου έχει επαρκώς μελετηθεί τα τελευταία χρόνια, ως μια αναστρέψιμη περιφερική νευρική βλάβη (Quan & Gao, 2006). Όπως σε κάθε περιφερική νευρική βλάβη, έτσι και εδώ παρατηρούμε μια αλλαγή στη μορφολογία των μικρογλοιακών κυττάρων, κυρίως προς την υπερτροφία, στον ρυθμό πολλαπλασιασμού τους, στην ποσότητα και την ποιότητα παραγωγής κυτταροκινών και φυσικά αλλαγή στον ανοσοφαινότυπο τους (αν πρόκειται για λοιμώδη ή για τραυματική βλάβη νεύρου). Όλες οι παραπάνω αλλαγές πραγματοποιούνται ήδη από τις πρώτες δύο ώρες κεντρικά, στα γάγγλια του προσωπικού νεύρου (γονάτιο γάγγλιο) και στον πυρήνα του προσωπικού νεύρου (κύριος κινητικός, παρασυμπαθητικοί και τελικός αισθητικός πυρήνας), στα τελικά άκρα δηλαδή των νευρώνων που έχουν υποστεί μεγαλύτερη βλάβη, ανάλογα με ποιος από τους πέντε περιφερικούς κλάδους του προσωπικού νεύρου έχει πληγεί (κροταφικός, ζυγωματικοί, βουκανητικός, επιχείλιος της κάτω γνάθου, και τραχηλικός). Η μικρογλοία παραμένει σε κατάσταση ενεργοποίησης για δύο εβδομάδες, ενώ σε φλεγμονώδεις ή λοιμώδεις καταστάσεις δρα όπως τα κλασικά περιφερικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (MHC II & B7-2). Ο χρόνος παραμονής συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα έχουν

ρόλο αποκατάστασης των ιστών και νευροπροφύλαξης. Παράγων ενεργοποίησης της μικρογλοίας και εδώ θεωρείται η απελευθέρωση του ATP από τον τραυματισμένο νευρώνα, το οποίο (ATP) δεσμευόμενο με πουρινεργικούς υποδοχείς της μεμβράνης των μικρογλοιακών κυττάρων αλλάζει τον μικρογλοιακό φαινότυπο. Να υπενθυμίσουμε ότι το ATP είναι βασικό στοιχείο της επικοινωνίας νευρώνα – μικρογλοίας και πολλές φορές παράγεται από κατεστραμμένους νευρικούς άξονες κατά την νευρική βλάβη. Δεσμεύεται από τους ειδικούς υποδοχείς P2X4 και P2X7 της μικρογλοίας και έτσι προάγει την παραγωγή IL-1β, BDNF και καθεψίνης S εκ μέρους της. Η BDNF δεσμεύεται στους TrkB υποδοχείς και μειώνει τον βαθμό της νευρωνικής αναστολή μέσω της GABA, συμβάλλοντας έτσι στην χρονιότητα του πόνου (Martzia, 2016).

Άλλη οδός ενεργοποίησης είναι και η αύξηση του εξωκυττάριου καλίου. Η ενεργοποίηση αφορά στη μικρογλοία αλλά και στην αστρογλοία, η οποία μπορεί να επηρεάσει με την σειρά της τον μικρογλοιακό πολλαπλασιασμό. Ο M-CSF (macrophage-Colony stimulating factor), ένα γνωστό μιτογόνο των μικρογλοιακών κυττάρων, παράγεται κυρίως από τα αστροκύτταρα μετά από νευρωνικό τραυματισμό αλλά και από τους άξονες των περιφερικών τραυματισμένων νευρών που έχουν υποστεί βλάβη. Τελικά η κινητοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων έχει δύο στόχους: την αποκατάσταση της νευρικής βλάβης και των κατεστραμμένων συνάψεων και την ανοσοεπιτήρηση της περιοχής για τον περιορισμό της επιθετικότητας της εισβολής (Quan & Gao, 2006).

Σε πρόσφατες εργασίες χρησιμοποιήθηκαν ενήλικα διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν την πράσινη φωσφορίζουσα πρωτεΐνη (GFP) στα μικρογλοιακά κύτταρα και την κίτρινη φωσφορίζουσα πρωτεΐνη στους πυραμιδικούς νευρώνες. Σε κάποια προκάλεσαν χειρουργικό τραυματισμό του προσωπικού νεύρου, ενώ κάποια άλλα υποβλήθηκαν σε ψευδο-χειρουργείο. Ο μετεγχειρητικός απεικονιστικός έλεγχος έδειξε ότι η πυκνότητα των μικρογλοιακών κυττάρων στην ομάδα με τραυματισμό του νεύρου ήταν σημαντικά αυξημένη. Η μικρογλοία έκφραζε τον ενεργοποιημένο φαινότυπο. Υπήρχαν μακράς διάρκειας δενδριτικές βλάβες στον πυρήνα του προσωπικού νεύρου και παρουσία μικρογλοίας σε όλη την ανατομική του πορεία (Troncoso, et al., 2015).

3.2.6.2. Ενεργοποίηση της μικρογλοίας στις μη-αναστρέψιμες νευρωνικές βλάβες και σε σχέση με την ηλικία:

Έρευνες έχουν δείξει ότι ανάλογα με τη φάση ανάπτυξης (ηλικία) του ζώου, μια βλάβη ενός περιφερικού νεύρου θα προκαλέσει διαφορετική ανοσοαπάντηση στον

νωτιαίο μυελό. Σε πολύ νεαρά ζώα, ισοδύναμα σε ηλικία στον άνθρωπο με πρόωρα νεογνά, η εικόνα που έχουμε στο μικροσκόπιο σε τομές νωτιαίου μυελού είναι εικόνα κυτταρικού θανάτου νευρώνων στο οπίσθιο νωτιαίο γάγγλιο, αντιδραστική αύξηση των νευρικών εκβλαστήσεων και αναδιοργάνωση του σωματισθητικού συστήματος και των οδών του πόνου (Fitzgerald & McKelvey, 2016). Η μικρογλοία είναι παρούσα με κύριο ρόλο την φαγοκυττάρωση των αποβλήτων. Αργότερα, σε μια ηλικία ισοδύναμη με την βρεφική και παιδική ηλικία ενός ανθρώπου, η ίδια νευρική βλάβη προκαλεί τελείως διαφορετική απάντηση. Η νευροπλαστικότητα χάνεται, όπως χάνεται και η αύξηση των εκβλαστήσεων. Τα συστήματα που είναι υπεύθυνα για την αλγαισθησία βρίσκονται σε φάση ωρίμανσης υποστηριζόμενα από τα ανοσοκύτταρα. Σε αυτή την ηλικία η νευρική βλάβη προκαλεί μια αντι-φλεγμονώδη αντίδραση από το ανοσιακό σύστημα, που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αντιφλεγμονωδών παραγόντων όπως IL-10 και IL-4, ουσίες που σε αυτήν την ηλικία εκκρίνονται και από τις περιφερικές C νευρικές ίνες. Η αντιφλεγμονώδης αντίδραση στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού εμποδίζει την ανάπτυξη ευαισθητοποίησης των νευρώνων και νευροφλεγμονής. Ο πόνος, λοιπόν, μετά από ιστική βλάβη, σε αυτή την ηλικία σπάνια θα μεταπέσει σε χρονιότητα και δεν θα γίνει νευροπαθητικός. Όμως, φτάνοντας στην εφηβεία, επέρχεται μια σταδιακή αναπτυξιακή αλλαγή στην νευρο-ανοσιακή ισορροπία, μια μεταστροφή προς ένα προ-φλεγμονώδες προφίλ, ίσως γιατί στην ηλικία αυτή το ανοσιακό σύστημα φιλοδοξεί να είναι χρήσιμο για τους εξωτερικούς εισβολείς, οι οποίοι είναι πιο επιθετικοί. Το ανοσιακό σύστημα γίνεται εξωστρεφές και επιτρέπει την ανάπτυξη, εκ μέρους των νευρώνων κεντρικής ευαισθητοποίησης και την συχνότερη εμφάνιση συμπεριφορών που σχετίζονται με τον πόνο (βλέπε τα ποσοστά ιδιοπαθούς πόνου σε εφήβους). Θα μπορούσαμε άραγε να υποστηρίξουμε με έρευνες την απώλεια της νευροπροστατευτικής δράσης της μικρογλοίας στην εφηβεία; Αλλάζει άραγε, τόσο πολύ το προφίλ του ανοσιακού συστήματος ανάλογα με την ηλικία (ορμονική επίδραση); (Milligan & Watkins, 2009). Ένας από τους παράγοντες που εξετάζεται ως αιτία αυτής της αλλαγής είναι το στρες, το οποίο σε αυτήν την ηλικία είναι έντονο και διαρκές, και αποτελεί από μόνο του έναν παράγοντα δυσπροσαρμοστικής απάντησης. Ένας δεύτερος παράγοντας είναι η επίδραση των ορμονών, και εκεί ίσως οφείλεται η μειωμένη εφηβική επάρκεια και αυξημένη τρωτότητα του γυναικείου φύλου (Schwartz & Bilbo, 2011) (Graham, et al., 2006). Αν όλα αυτά τα στοιχεία υποτεθεί ότι μπορεί να ισχύουν και για τον άνθρωπο σημαίνει ότι ένα γεγονός τόσο συγκεκριμένο, όσο η περιφερική νευρική βλάβη στην αρχή της ζωής

μπορεί να περάσει απαρατήρητο την στιγμή της βλάβης, μπορεί όμως να εμφανιστεί αργότερα στη ζωή μας ως «ανεξήγητος», «ιδιοπαθής» ή «λειτουργικός» πόνος. Η πολύπλοκη συμπεριφορά των εφήβων (αλλά και των ενηλίκων) απέναντι στον πόνο μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται και σε βλαπτικά (σωματικά) γεγονότα στην αρχή της ζωής. Η διαπίστωση αυτή είναι τόσο συγκλονιστική, που αξίζει να αφιερώσουμε λίγο παραπάνω χρόνο σε αυτή.

Υπάρχουν κρίσιμες περίοδοι αυξημένης νευροπλαστικότητας κυρίως κατά τη φάση ανάπτυξης του νευρικού συστήματος. Η αντιμετώπιση απειλής ή βλάβης στην αρχή της ζωής (ιστική, μεταβολική, τοξική, φλεγμονώδης ή λοιμώδης) ή ακόμη και απειλητική εξωγενής επίδραση (οξύ στρες) μπορεί να προκαλέσει μακράς πνοής προγραμματικά λάθη και αστοχίες (Burke, et al., 2016). Στην φάση της ανάπτυξης τα νευρωνικά κυκλώματα σχηματίζονται με βάση τις εμπειρίες και τα προσαγωγά σήματα και είναι εξαιρετικά ευαίσθητα σε εξωγενείς αφύσικες παρενοχλήσεις, η ένταση των οποίων είναι επίσης καθοριστική. Η έκθεση σε τέτοιους παράγοντες καθορίζει τον βαθμό ευαισθησίας που θα έχει το σύστημα αργότερα, όταν θα είναι ώριμο, όσον αφορά την διαχείριση του πόνου, των συναισθημάτων και την γνωσιακή ετοιμότητα (Rice & Barone, 2000). Το παράθυρο «ευκαιρίας» για μακράς διάρκειας επιπτώσεις στην επεξεργασία του πόνου, στην ενεργοποίηση του ανοσιακού και στην κινητοποίηση του συστήματος διαχείρισης του στρες είναι οι πρώτες δύο εβδομάδες της ζωής. Για παράδειγμα, η χειρουργική τομή τις πρώτες δύο εβδομάδες της ζωής ενός νεογέννητου, αλλά όχι αργότερα, αυξάνουν τον βαθμό και τη διάρκεια της υπεραλγησίας αργότερα στη ζωή του (Schwaller & Fitzgerald, 2014) (Beggs, et al., 2000). Ο ευαισθησία στον πόνο και η εύθραυστη ισορροπία οφείλονται σε αυξημένη κεντρική νευρο-ανοσιακή δραστηριότητα. Αυτό, λοιπόν το παράθυρο ευαισθητοποίησης συμπίπτει με τη σημαντική χρονική στιγμή δραστηριοποίησης της μικρογλοίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου το 95% της γέννησης, της ωρίμανσης και της αύξησης της πυκνότητας της μικρογλοίας παρατηρείται στην δεύτερη εβδομάδα μετά τη γέννηση (Schwaller & Fitzgerald, 2014). Αυτός είναι ο λόγος που η δράση της μικρογλοίας στο νευρωνικό κυτταρικό θάνατο είναι διαφορετική στον νεογνικό, τον βρεφικό, τον αναπτυσσόμενο και στον ενήλικο (ώριμο) εγκέφαλο.

Για να μελετηθούν περαιτέρω οι ηλικιακές αλλαγές δράσης της μικρογλοίας ερευνητές εξέτασαν την μικρογλοιακή δραστηριότητα στον νωτιαίο μυελό και την συμπεριφορά στον νευροπαθητικό πόνο (λανθάνων χρόνος απόσυρσης της ουράς ή του

πέλματος από θερμή πηγή) σε τρεις ομάδες ποντικών: νεογνά, νεαρά και ενήλικα ποντίκια. Ο νευροπαθητικός πόνος παρήχθη με απολίνωση του 5^{ου} οσφυϊκού νωτιαίου νεύρου. Ο διαφορετικός ρόλος της μικρογλοίας σε κάθε ηλικιακή ομάδα εξετάστηκε με χορήγηση μινοκυκλίνης (10 και 30 gr/kg βάρους) (Zeinali, et al., 2016). Μετρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά μηχανικής αλλοδυνίας στα νεαρά και τα ώριμα σε ηλικία ποντίκια σε σχέση με τα νεογνά. Η ανοχή στα θερμά ερεθίσματα παρέμεινε η ίδια και στις τρεις ομάδες. Φαίνεται ότι κάποια ήδη νευροπαθητικού πόνου δεν μπορεί να εκδηλωθούν αν η νευρική βλάβη προκληθεί τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής. Ίσως απαιτείται ένα ώριμο και πλήρως ανεπτυγμένο νευρικό σύστημα για να παρατηρηθούν παθολογικές συμπεριφορές. Αυτές οι παρατηρήσεις οι σχετικές με την ηλικία συμφωνούν με τις κλινικές της Fitzgerald (Fitzgerald & McKelvey, 2016) (Fitzgerald, 2005) η οποία έδειξε ότι η βλάβη του βραχιονίου πλέγματος προκαλεί ανυπόφορο χρόνιο νευροπαθητικό πόνο σε ενήλικες, ελάχιστο όμως χρόνιο πόνο σε νεογνήνια. Ένας από τους λόγους αυτής της διαφοροποίησης είναι ότι η μικρογλοία έχει ένα τελείως διαφορετικό πρωτεϊνικό και χημικό προφίλ στα νεογνά σε σχέση με τους ενήλικες, ενώ καταγράφονται σημαντικές διαφορές στα μόρια επιφανείας που εκφράζει και τα σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιεί σε διαφορετικές χρονικές περιόδους (Tay, et al., 2017). Οι συγγραφείς του άρθρου ανασκόπησης που αναφέραμε παραθέτουν στοιχεία ότι οι οδοί σηματοδότησης που ρυθμίζουν την ωρίμανση, την μετανάστευση και την ομοιοστασία της μικρογλοίας είναι διαφορετικοί στην υγεία και την αρρώστια και διαφορετικοί σε κάθε ηλικία.

Βλαπτικά ερεθίσματα στην αρχή της ζωής μας «προετοιμάζουν» την μικρογλοία ώστε να βρίσκεται συνεχώς σε ετοιμότητα, αργότερα στην ενήλικη ζωή. Οι σημαντικές προκλήσεις στην αρχή της ζωής αφήνουν ένα κυτταρικό και μοριακό αποτύπωμα που μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες συνέπειες στον τρόπο με τον οποίο τα σημαντικά αυτά κύτταρα του ανοσιακού συστήματος θα απαντούν στις προκλήσεις αργότερα στη ζωή. Αυτό γίνεται ακόμη πιο σαφές, αν θυμηθούμε ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα συμμετέχουν ενεργά στη φάση αποκατάστασης μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ισχαιμική βλάβη ή νευροφλεγμονή. Σε σχέση λοιπόν με την βρεφική και παιδική ηλικία, στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο παρατηρείται μειωμένη ευαισθησία στη μικρογλοιακή ενεργοποίηση ως προς τη διάρκεια της μικρογλοιακής δράσης και ως προς τον αριθμό των εμπλεκόμενων κυττάρων. Ο ανοσοφαινότυπος είναι επίσης διαφορετικός. Η έκφραση των υποδοχέων CR3 του συμπληρώματος παρατηρείται μετά την 8η μέρα της ζωής και δεν ανιχνεύεται στη μικρογλοία αμέσως μετά τη γέννηση.

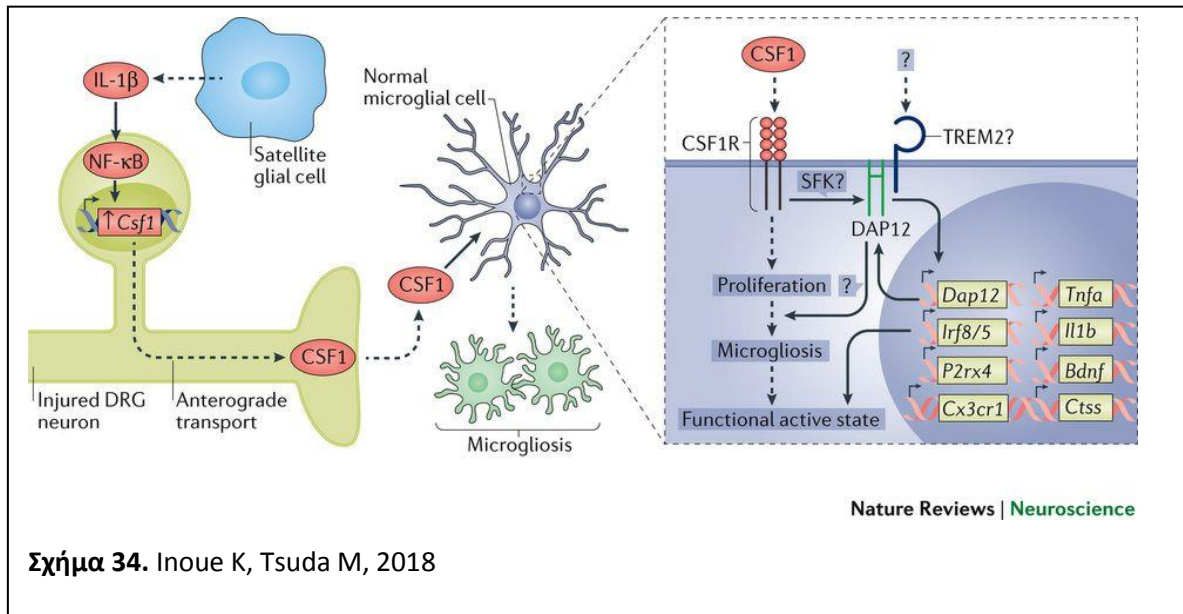
Αυτή η διαφορά φαίνεται να έχει σχέση με την ανωριμότητα των μικρογλοιακών κυττάρων και με το διαφορετικό ρυθμό του κυτταρικού θανάτου στον αναπτυσσόμενο και στον ενήλικο εγκέφαλο. Κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου ο κυτταρικός θάνατος συμβαίνει κυρίως με απόπτωση και η μικρογλοία είναι το ουσιαστικότερο κύτταρο για την απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων. Ανάλογα με το είδος του θανάτου (νέκρωση ή απόπτωση) αλλάζει το μικροπεριβάλλον και η μικρογλοία ενεργοποιείται με διαφορετικό τρόπο. Στην απόπτωση παρατηρείται αναγνώριση των διαφορών που εκδηλώνονται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης του αποπτωτικού κυττάρου μέσω ειδικών υποδοχέων της μικρογλοίας. Υπάρχει, δηλαδή, μια συνεχής επικοινωνία κυττάρου με κύτταρο. Στη νέκρωση, καθώς μετά τη λύση του κυττάρου απελευθερώνεται μεγάλος αριθμός ουσιών από το κυτταρόπλασμα του νεκρού κυττάρου, ενεργοποιούνται τα γειτονικά μικρογλοιακά με ιδιότητα μακροφάγου κύτταρα. Έτσι στη νέκρωση παρατηρείται φλεγμονώδης εγρήγορση, ενώ στην απόπτωση έχουμε μεμβρανικές αλληλεπιδράσεις χωρίς απώλεια κυτταρικού υλικού στο μεσοκυττάριο χώρο και κατ' επέκταση περιορισμό των φλεγμονωδών φαινομένων (Zujovic & Taupin, 2003) (Ji, et al., 2016)(Perry και Gordon 1988)(Frei και συν.1987)(Giulian και Baker 1985).

3.2.7. Παθολογία σχετιζόμενη με τη δυσλειτουργία της μικρογλοίας

Η πρώτη εντόπιση της μικρογλοίας στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, η περιγραφή του ενεργοποιημένου φαινότυπου, που δηλώνει ενεργή συμμετοχή και η μικρογλοίωση που παρατηρείται σε πολλές νευροεκφυλιστικές παθήσεις οδήγησαν τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μια διαρκής νευρο-μικρογλοιακή συνομιλία. Έρευνες επιβεβαιώνουν την συμμετοχή της σε πλήθος νευροεκφυλιστικών παθήσεων συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών στο φάσμα του αυτισμού, της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής, της σχιζοφρένειας, του συνδρόμου Tourette, της εγκεφαλικής παράλυσης, του φάσματος διαταραχών που συνδέονται με το εμβρυικό αλκοόλ (FASD,s), το σύνδρομο εύθραυστου X και άλλα (Mackenzie, et al., 2015).

Αν και η αποστολή της μικρογλοίας είναι η προστασία, η ανοσοεπιτήρηση και η προφύλαξη των νευρικών κυττάρων και συνάψεων, ερευνάται η συμμετοχή της σε νευροεκφυλιστικές νόσους του εγκεφάλου, όπως η νόσος Alzheimer, Parkinson, Huntington, ισχαιμικές βλάβες, επιληψία, ALS, μετωπο-κροταφική άνοια και κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Η ομάδα GreenLab του πανεπιστημίου Irvine της Καλιφόρνια ανακάλυψε ότι η μικρογλοία του ενήλικου εγκέφαλου, εξαρτάται απόλυτα για την επιβίωση της, από την λειτουργία του σηματοδοτικού μονοπατιού του

παράγοντα διέγερσης σχηματισμού αποικιών από μακροφάγα (CSF, colony stimulating factor ή M-CSF) (σχήμα 34) και του υποδοχέα του παράγοντα αυτού (CSF1R ή M-CSFR). Στον εγκέφαλο, η μικρογλοία είναι το μοναδικό κύτταρο που εκφράζει υποδοχείς CSF1R σε φυσιολογικές συνθήκες. Αν αναστείλουμε την λειτουργία του



CSF1R με ένα ειδικό αναστολέα ο οποίος να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, θα επέλθει μείωση στην ενεργοποιημένη μικρογλοία κατά 80% σε 7 ημέρες και κατά 90% σε 21 ημέρες ([https:// faculty. sites. uci. Edu /~kingreen /bio/microglia-in-the-healthy-brain/](https://faculty.sites.uci.edu/~kingreen/bio/microglia-in-the-healthy-brain/)).

Αυτός είναι ένας βασικός λόγος που η μικρογλοία θεωρείται από τα κύτταρα-κλειδιά στην έρευνα για τις φλεγμονώδεις διαδικασίες του ΚΝΣ, η συνεχής ενεργοποίηση της οποίας οδηγεί σε νευροεκφυλιστικές νόσους. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν ότι τα αντιφλεγμονώδη μειώνουν την επίπτωση ή αναχαιτίζουν την εξέλιξη της νόσου Alzheimer. (McGeer P.L. και συν. 1999). Είναι πολύ πιθανό ο στόχος αυτών των φαρμάκων να είναι τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία είναι και τα μείζονα ανοσολογικά κύτταρα του ΚΝΣ. Η αμυλοειδική εναπόθεση και η φαγοκυτταρική δραστηριότητα αποτελούν μέρος των φλεγμονωδών διεργασιών στον εγκέφαλο με νόσο Alzheimer. Στην άνοια των ασθενών με AIDS, η προοδευτική νευροεκφύλιση είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της μικρογλοίας κατά τη λοίμωξη με HIV. Στη νόσο του Huntington, η υπερπαραγωγή του συμπληρώματος από τα μικρογλοιακά κύτταρα είναι η βασική αιτία νευροεκφύλισης (Singrao S.K. και συν., 1999). Στην πολλαπλή σκλήρυνση η γρήγορη καταστροφή των ολιγοδενδροκυττάρων

με νέκρωση ακολουθείται από καθυστερημένη καταστροφή από απόπτωση μετά από εισβολή ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων ή μακροφάγων (Jamin N. και συν., 2001).

Επίσης, η μικρογλοία παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση των σπογγιόμορφων εγκεφαλοπαθειών (prion diseases) (Rezaie P. και συν., 2001). Η μικρογλοιακή ενεργοποίηση συνδυάζεται με τις δευτερογενείς επιπτώσεις μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (Koshinaga M. και συν., 2000) και διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο σε κάποια είδη παθολογικού πόνου όπως στην υπεραλγησία μετά από τραυματισμό (Watkins L.R. και συν., 2001).

Ακόμη και σε ψυχιατρικά νοσήματα έχει αναφερθεί η αυξημένη συγκέντρωση μονοπύρηνων φαγοκυττάρων στο ΕΝΥ σχιζοφρενών ασθενών κατά τη διάρκεια των ψυχωτικών τους επεισοδίων (Nikilla H.V. και συν., 1999), ενώ παρατηρήθηκε μικρογλοιακή ενεργοποίηση σε ιστοπαθολογικές εξετάσεις σχιζοφρενών μετά θάνατον (Bayer T.A. και συν., 1999). Τέλος, η ενεργοποίηση της μικρογλοίας έχει αποδειχθεί στην εκφύλιση του οπτικού νεύρου σε γλαυκωματικούς ασθενείς (Yuan L. και συν., 2001) και στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Runnnger-Brandle E. και συν., 2001).

Σε μία σημαντική ανασκόπηση σχετικά με τις χρόνιες ασθένειες στις οποίες συμμετέχει το ανοσιακό σύστημα (Totsch & Sorge, 2017) και ο πόνος είναι το κυρίαρχο στοιχείο σε αυτές. Οι βασικότερες είναι η ρευματοειδής αρθρίτις, η οστεοαρθρίτις, η ινομυαλγία, το σύνπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου CRPS, η πολλαπλή σκλήρυνση και η διαβητική νευροπάθεια. Υπάρχει εκτεταμένη προ-κλινική και κλινική έρευνα που έχει εξετάσει τη συμμετοχή του ανοσιακού συστήματος στις καταστάσεις που αναφέραμε. Οι συγγραφείς δεν αμφιβάλλουν για την ενεργοποίηση της εγκεφαλικής και νωτιαίας μικρογλοίας στα σύνδρομα που αναφέρθηκαν. Η ενεργοποίηση εμφανίζεται 24 ώρες μετά από μια ιστική βλάβη ή φλεγμονή και παραμένει σε νωτιαίο επίπεδο για 2 εβδομάδες. Θεωρούν ότι αδιαμφισβήτητα η μικρογλοία είναι ικανή να παράγει παράγοντες φλεγμονής μετά από ενεργοποίηση της από εξωκυττάρια σήματα και ότι στο μέλλον θα υπάρχει μια θεραπευτική προσέγγιση, μια αντιφλεγμονώδης, για παράδειγμα, αγωγή που θα στοχεύει τα κύτταρα αυτά.

Τέλος, θα πρέπει να αναφέρουμε τις ανασκοπήσεις για τη σχέση της νευροφλεγμονής (και επομένως των γλοιακών κυττάρων) με την συννοσηρότητα στον καρκίνο και την αντικαρκινική θεραπεία. Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης στους καρκινοπαθείς ασθενείς φέρνει στο προσκήνιο συμπτώματα που ταλαιπωρούν τον

ασθενή και επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής του (Βαδαλούκα, 2005) . Αυτά σχετίζονται περισσότερο με τις παρενέργειες των αντικαρκινικών φαρμάκων και θεραπειών παρά με αυτήν καθαυτή την νόσο. Νευροτοξικά αποτελέσματα της αντικαρκινικής θεραπείας θεωρούνται η κόπωση, η περιφερική μετ-ακτινική ή μετα-χημειοθεραπευτική νευροπάθεια, η σχετιζόμενη με τον καρκίνο γνωσιακή έκπτωση (chemofog ή chemobrain) που σχετίζεται με διαταραχές μνήμης, συγκέντρωσης, μάθησης, διάθεσης για ομιλία και εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων και τέλος συνοδά ψυχιατρικά νοσήματα όπως αγχώδη διαταραχή και κατάθλιψη. Η αλλοδυνία, η υπεραλγησία, οι παράδοξες αισθήσεις σε άκρα και αρθρώσεις ταλαιπωρούν 30-68% των καρκινοπαθών ακόμη και μετά το τέλος της χημειοθεραπείας (Seretny, et al., 2014). Η ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, είναι η κύρια αιτία εντοπισμένης (νωτιαίας) ή συστημικής (εγκεφαλικής) νευροφλεγμονής, στην οποία συμμετέχουν, ως βασικοί εκφραστές του ανοσιακού, τα ιστικά μικρογλοιακά κύτταρα (Santos & Pyter, 2018). Υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία που υποστηρίζει ότι οι ίδιοι οι νεοπλασματικοί όγκοι αλλά και κάθε είδους αντικαρκινικές θεραπείες επηρεάζουν την λειτουργία του εγκεφάλου διαφοροποιώντας την κινητικότητα, την ενεργητικότητα και την μεταφορά κυττάρων του ανοσιακού συστήματος απευθείας στον εγκέφαλο. Τα μικρογλοιακά κύτταρα έχουν καθοριστικό ρόλο σε αυτό.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Στο γενικό μέρος της παρούσας εργασίας τεκμηριώθηκε ότι η μικρογλοία δεν είναι ένας παθητικός ιστός αλλά ένας βασικός σημαντικός πληθυσμός ανοσοκυττάρων του νευρικού συστήματος, που παρεμβαίνουν στη νευρική λειτουργία και επηρεάζουν τη συμπεριφορά του νευρικού ιστού στον πόνο και την φλεγμονή. Θεωρείται ένας από τους συντελεστές πρόκλησης και διατήρησης του χρόνιου πόνου, της απτικής αλλοδυνίας και της κεντρικής ευαισθητοποίησης. Ιδιαίτερα στον νευροπαθητικό πόνο (ριζίτιδα, ισχιαλγία, χρόνιος οσφυϊκός πόνος), η μικρογλοία ενεργοποιείται, δηλαδή «αγριεύει», γίνεται επιθετική, ενώ τα μικρογλοιακά κύτταρα ευαισθητοποιούνται. Η νευροφλεγμονή, κύριο στοιχείο της οποίας είναι η ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων (μικρογλοίωση ή νευρογλοίωση) είναι παρούσα σε πολλά σύνδρομα χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Η μικρογλοία, στην τελευταία δεκαετία έντονης ερευνητικής προσπάθειας αποδείχθηκε ένας βασικός συντελεστής πρόκλησης και διατήρησης του χρόνιου πόνου, της απτικής αλλοδυνίας και της κεντρικής ευαισθητοποίησης, γεγονότων δηλαδή, που συμβαίνουν στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου. Διαδραματίζει ενεργό ρόλο στον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, επηρεάζοντας, όχι μόνο τη σωματική διάστασή του, αλλά και τη συναισθηματική και γνωσιακή συνιστώσα του.

Η μικρογλοία ως φαρμακευτικός στόχος αποτελεί σήμερα μια πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα και η μεταφορά της έρευνας από τον πάγκο του εργαστηρίου στο κρεβάτι του ασθενούς θα μας δώσει νέα φάρμακα για την αντιμετώπιση του χρόνιου, δυσίατου νευροπαθητικού πόνου. Ήδη υπάρχουν μελέτες σε εξέλιξη που στοχεύουν στη μικρογλοιακή ρύθμιση. Η φαρμακευτική ρύθμιση της ενεργοποίησης της μικρογλοίας, ώστε να μειωθεί η κεντρική ευαισθητοποίηση και η νευροφλεγμονή στον νευροπαθητικό πόνο, διατηρώντας ταυτόχρονα τον προστατευτικό της ρόλο, θα αποτελέσει σημαντική εξέλιξη στην αλγολογία. Ο τελικός στόχος είναι ο έλεγχος της νευροφλεγμονής διαμέσου της ρύθμισης μη νευρικών κυττάρων (όπως η μικρογλοία και τα αστροκύτταρα).

4.1.1. Σκοπός της μελέτης (the aim of the review)

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της μικρογλοίας και των μικρογλοιακών κυττάρων με τον νευροπαθητικό πόνο.

4.1.2. Μέθοδος

Πρόκειται για μία μελέτη (hybrid narrative review), η οποία περιλαμβάνει σχεδόν όλα τα βήματα μιας συστηματικής έρευνας χωρίς όμως να περιλαμβάνεται εκτίμηση δεδομένων με στατιστική ανάλυση (meta analysis). Πραγματοποιώντας μια ποιοτική και κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, επιχειρήσαμε να ερμηνεύσουμε και να ενσωματώσουμε τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα επιλεγμένων ερευνών, ώστε να πιστοποιηθεί η αυθεντικότητα των ευρημάτων, και να αναδειχθούν τα προβλήματα στην ανάπτυξη θεωριών και μεθόδων έρευνας.

Μελετήθηκαν τα αποτελέσματα κάθε επιλεγμένης έρευνας, σε ανθρώπους και ζώα, σε περιφέρεια, νωτιαίο μυελό και εγκέφαλο με στόχο να διερευνηθεί ο ρόλος της μικρογλοίας στον νευροπαθητικό πόνο. Επίσης, εξετάστηκαν λεπτομερώς οι ανασκοπήσεις, που έχουν εκπονηθεί και περιγράφουν τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς στους οποίους εμπλέκεται η ενεργοποίησης-ρύθμιση της μικρογλοίας σαν αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου, αλλά και πώς αυτή επιτυγχάνεται με χρήση φαρμάκων ή όχι.

4.1.3. Δεδομένα. Αναγνώριση των μελετών (Identify Data Sources)

Τα άρθρα που ελήφθησαν για τη συνολική βιβλιογραφική ανασκόπηση βρέθηκαν μέσω διαφόρων πηγών. Η κύρια και πιο σημαντική πηγή δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ηλεκτρονική βάση δεδομένων Medline/PubMed στην οποία και έγινε αναζήτηση ευρετηρίου με λέξεις κλειδιά αλλά και με τα κριτήρια επιλογής που αναφέρονται παρακάτω. Επιπρόσθετα ελήφθησαν και μελέτες που προέκυψαν από ελεύθερη αναζήτηση (hand searching, key journals) αλλά και πτυχιακές εργασίες, διατριβές, αν και μόνο αν οι περιλήψεις (abstracts) τους έχουν δημοσιευθεί. Όλα τα παραπάνω άρθρα περιλαμβάνονται στην κατηγορία Records identified through other sources, στο διάγραμμα ροής της μελέτης το οποίο δημιουργήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο PRISMA (Higgins & Green, 2008, Moher et al., 2009) που χρησιμοποιείται στη συστηματική ανασκόπηση για την καταγραφή και την τεκμηρίωση της βιβλιογραφικής αναζήτησης (Čablová et al., 2014). Στην εικόνα 1 που ακολουθεί παρουσιάζεται ένα λεπτομερές διάγραμμα ροής που περιγράφει τα βήματα που ακολουθήθηκαν για τον τελικό προσδιορισμό των μελετών προς αξιολόγηση.

4.1.4. Κριτήρια επιλογής (Selection Criteria)

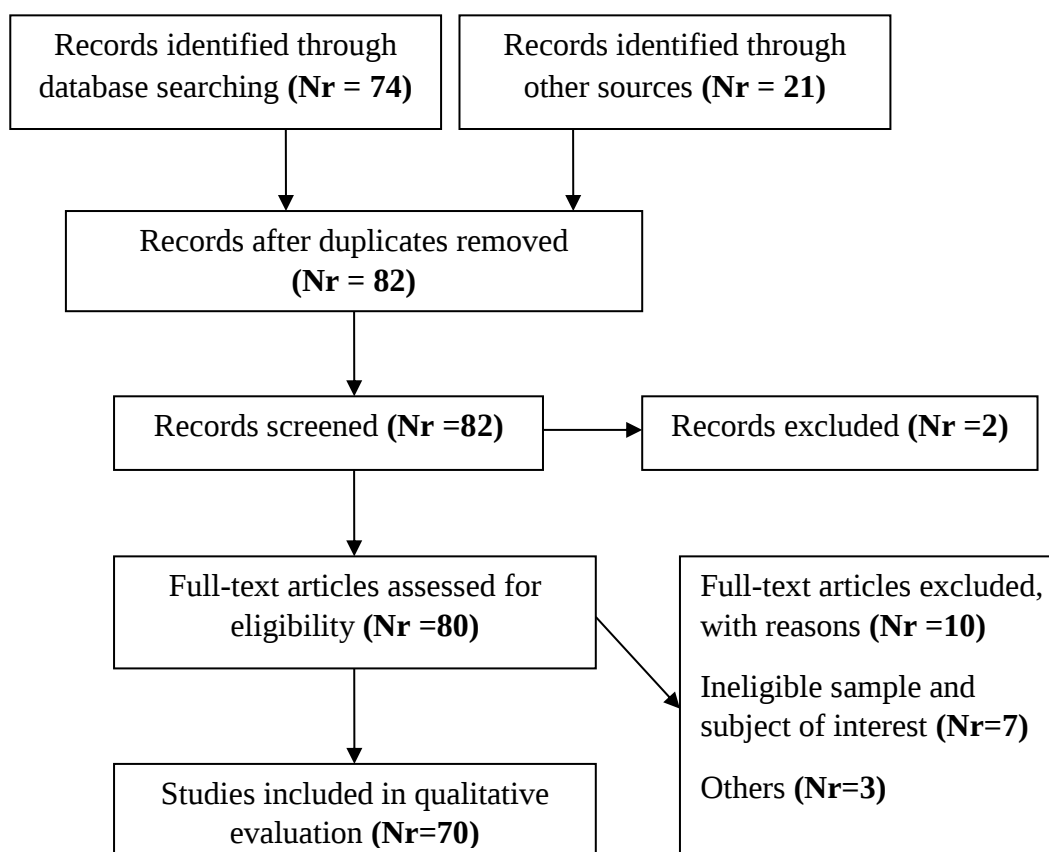
Οι σχετικές έρευνες των οποίων τα ευρήματα διερευνήθηκαν σε βάθος επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια:

1. Χρονολογία δημοσίευσης (year of publication) από το 2006 έως και τον Νοέμβριο του 2018. Δηλαδή περίπου την τελευταία δεκαετία.
2. Λέξεις κλειδιά (Key words): Οι λέξεις κλειδιά με τις οποίες πραγματοποιήθηκαν οι ηλεκτρονικές αναζητήσεις ήταν μικρογλοία, μικρογλοιακά κύτταρα, νευροπαθητικός πόνος με την χρήση των λογικών συντελεστών AND και OR. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν προσθετικά, σαν φίλτρα και άλλες λέξεις κλειδιά όπως νευροφλεγμονή, νευροπλαστικότητα, αναλγησία, κεντρική ευαισθητοποίηση.
3. Η συσχέτιση του άρθρου με το θέμα (Relevance of the article): Κρίθηκε αναγκαίο και εξετάστηκε κάθε δημοσίευση -τις περισσότερες φορές η περίληψη (abstract) δεν ήταν αρκετή- ώστε να αποκλειστούν έρευνες που δεν έχουν σχέση με το αντικείμενο της μελέτης. Επιπρόσθετα με αυτόν τον τρόπο αποκλείστηκαν και οι διπλοεγγραφές.
4. Η γλώσσα των δημοσιεύσεων (Language of the publications): ήταν η αγγλική. Άρθρα που εμφανίστηκαν με άλλη γλώσσα εξαιρέθηκαν.

Κάθε άρθρο θα πρέπει να διατίθεται ελεύθερα σε full text μορφή και να περιέχει όλες τις επίσημες πληροφορίες του περιοδικού που δημοσιεύτηκε, την ημερομηνία δημοσίευσης, το citation του άρθρου (doi or volume), κλπ. Δεν χρησιμοποιήθηκαν σαν κριτήρια αποκλεισμού το είδος των ερευνών (review, original or experimental research) έτσι ώστε να επιτευχθεί η αναλυτική και με ακρίβεια περιγραφή του μηχανισμού ενεργοποίησης της μικρογλοίας στον νευροπαθητικό πόνο. Επίσης δεν χρησιμοποιήθηκε σαν κριτήριο αποκλεισμού οι πηγές χρηματοδότησης της κάθε έρευνας (public, private or mixed).

Με την αρχική αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed βρέθηκαν 28741 μελέτες για την μικρογλοία και με τη χρήση του λογικού AND (νευροπαθητικός πόνος) μειώθηκαν στις 987, ενώ με την χρήση των κριτηρίων ένταξης 1, 2 και 5 περιορίστηκαν στις 74. Επιπλέον συμπεριλήφθηκαν 21 άρθρα που προέκυψαν από ελεύθερη αναζήτηση στην κατηγορία Records identified through other sources. Βρέθηκαν, συνολικά 95 άρθρα που φάνηκαν να ταιριάζουν στα κριτήρια

επιλογής και αφού εξετάστηκαν λεπτομερώς και αφαιρέθηκαν οι διπλοεγγραφές διατηρήθηκαν για μελέτη και επεξεργασία 82 άρθρα (full text in English) των οποίων το περιεχόμενο μελετήθηκε, εκτός του συγγραφέα, και από δύο αξιολογητές ανεξάρτητους με την παρούσα έρευνα. Επιπρόσθετα, με την εφαρμογή του κριτηρίου 4 (γλώσσα) αποκλείστηκαν δύο ακόμη μελέτες (μία Ιταλική και μία Ιαπωνική). Καθώς αξιολογήθηκαν οι 80 μελέτες για την επιλεξιμότητά τους αποκλείστηκαν επιπρόσθετά 10 (δύο dissertation και 7 λόγω του κριτηρίου 3 (άρθρα που παρουσίασαν την αποτελεσματικότητα φαρμάκων στον νευροπαθητικό πόνο χωρίς περιγραφή όμως της επίδρασής τους στην μικρογλοία). Τελικά στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 70 άρθρα για ποιοτική και κριτική αξιολόγηση.



Πίνακας 4: PRISMA διάγραμμα ροής μελέτης (Chanopoulos K, Rouvela N, Karavis M, 2019).

4.1.5. Εξόρυξη και κωδικοποίηση της πληροφορίας (Data Abstraction / Data Coding).

Όσον αφορά τις μελέτες έρευνας που συμπεριλήφθηκαν, χωρίστηκαν σε υποκατηγορίες: ανάλογα την περιοχή που εμφανίστηκε ο νευροπαθητικός πόνος και η ενεργοποίηση της μικρογλοίας, σε περιφέρεια, νωτιαίο μυελό και εγκέφαλο, ή ανάλογα με τους διαφορετικούς πληθυσμούς (ανθρώπους ή ζώα) που έλαβαν μέρος σε κάθε έρευνα. Συνολικά τρεις κριτές, ο συγγραφέας και δύο αξιολογητές (reviewers) κωδικοποίησαν τα άρθρα με ένα ευρύ φάσμα μεταβλητών που θεωρούνται ότι είναι σημαντικές για την κατανόηση της συνοχής της μελέτης. Εκτεταμένη εκπαίδευση διεξήχθη με τους βαθμολογητές για να διασφαλιστεί ότι κατανοούσαν τις μεταβλητές που κωδικοποιούσαν και το σύστημα αξιολόγησης. Οι πληροφορίες που εξάγονται από κάθε άρθρο εκτιμήθηκαν αντικειμενικά επαληθεύοντας χαρακτηριστικά που συζητήθηκαν στο πλαίσιο της μελέτης.

Η οργάνωση της πληροφορίας καταγράφηκε σε ένα βιβλίο κωδικών Excel (βλέπε παράρτημα Α) και περιείχε μεταβλητές που ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες περιεχομένου:

- α. Γενικά χαρακτηριστικά όπως: τίτλος, συγγραφέας, περιοδικό, ημερομηνία δημοσίευσης, αναφορά, κατηγορία άρθρου, χώρα που υλοποιήθηκε η μελέτη, ο σκοπός της και η πηγή χρηματοδότησης. Επιπρόσθετα, σε κάθε έρευνα, καταγράφηκε: ο αριθμός και το είδος των συμμετεχόντων μαζί με τα χαρακτηριστικά τους (ηλικία, φύλλο), αλλά και το μοντέλο χρόνιου νευροπαθητικού πόνου το οποίο περιγράφεται.
- β. Κυτταρικοί μηχανισμοί (μοριακά και χημικά σήματα που συμμετέχουν), όπως: οι δείκτες (glial markers), οι υποδοχείς και οι διάυλοι μεταφοράς (receptors, channels, transporters), οι πρωτεϊνικές κινάσες (Mitogen Activated Protein Kinases) και οι μεσολαβητές (mediators) που διαδραματίζουν καθοριστικό ενεργό ρόλο στην ενεργοποίηση της μικρογλοίας.
- γ. Συμπεράσματα: καταγράφηκαν τα πρωτογενή και δευτερογενή αποτελέσματα από κάθε επιλεγμένο άρθρο.
- δ. Ρύθμιση της μικρογλοίας σαν αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου, που περιέχει μεταβλητές όπως: το φάρμακο που χορηγήθηκε (για την ρύθμιση της μικρογλοίας), ο μηχανισμός δράσης του καθώς και την επίδραση του σε προκλινικά νευροπαθητικά μοντέλα.

Όλες οι παραπάνω μεταβλητές επιλέχθηκαν με βάση την επαγγελματική κατανόηση του πρωτογενούς ερευνητή-συγγραφέα στον τομέα του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου και της αντιμετώπισής του.

Προκειμένου να εκτιμηθεί καλύτερα η ποιότητα της μελέτης δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στην τήρηση των κανόνων-οδηγιών: όσον αφορά μελέτες πειραματικές, να συμφωνούν με τα Εθνικά Ινστιτούτα Οδηγιών για την Υγεία και σε όλα τα πρωτόκολλα ζώων να τηρούνται οι προϋποθέσεις όπως αυτές καθορίζονται από την αρμόδια Επιτροπή Χρήσης Θεσμικών Ζώων. Αντίστοιχα να πληρούνται οι προϋποθέσεις και για τις κλινικές έρευνες (clinical studies). Επιπρόσθετα χρησιμοποιήθηκαν από τις καταγεγραμμένες πληροφορίες για κάθε άρθρο οι παρακάτω μεταβλητές: χώρα (country) αλλά και τα Ιδρύματα στην οποία πραγματοποιήθηκε η κάθε έρευνα καθώς και οι πηγές χρηματοδότησης (Funding source): Ιδίως, η πηγή χρηματοδότησης μιας μελέτης και άλλες συγκρούσεις συμφερόντων μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο ερμηνείας των αποτελεσμάτων. Έχουν αποκαλυφθεί σημαντικές προκαταλήψεις στην αναφορά των μελετών όταν η πηγή χρηματοδότησης ή οι συντάκτες έχουν οικονομικό μερίδιο στα αποτελέσματα της μελέτης (φαρμακευτικές εταιρείες). Τα πανεπιστημιακά ή και κλινικά ιδρύματα καθώς και οι χώρες στις οποίες πραγματοποιήθηκαν οι μελέτες μπορούν να αναδείξουν προβληματισμούς σχετικά με την ποιότητα της μελέτης μας.

4.1.6. Ερμηνεία της πληροφορίας (Interpret the results).

Τα στατιστικά της πρώτης κατηγορίας περιεχομένου που αφορούν τα γενικά χαρακτηριστικά, έδειξαν πως από τα 70 άρθρα μόνο δώδεκα (ποσοστό 17%) δημοσιεύθηκαν μέχρι το 2013 ενώ τα υπόλοιπα 58 (ποσοστό 83%) δημοσιεύθηκαν μετά το 2013, ενώ χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι τα τελευταία χρόνια (2016-σήμερα) υπήρξε σημαντική αύξηση του αριθμού των μελετών ανά έτος. Επιπλέον, όσον αφορά την κατηγορία των άρθρων, 55 από αυτά βρέθηκαν να είναι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις review articles (ποσοστό 80%), ενώ μόνο 14 άρθρα αποτελούσαν πειραματικές-ερευνητικές μελέτες research articles (ποσοστό 20%).

Τα παραπάνω ποσοστά δείχνουν την εικόνα μιας μεγάλης προσπάθειας που γίνεται τα τελευταία χρόνια για την κατανόηση του μηχανισμού ενεργοποίησης της μικρογλοίας και του ρόλου της στον νευροπαθητικό πόνο. Είναι γεγονός ότι ακόμα βρισκόμαστε σε πρώιμο στάδιο όσον αφορά τις κλινικές μελέτες, εφόσον θα πρέπει να διαλευκανθεί πλήρως η σχέση της με τον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο στον άνθρωπο.

Επιπρόσθετα, σχετικά με την ποιότητα της κριτικής ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκε αξίζει να επισημανθούν τα εξής: βρέθηκαν συνολικά δεκαπέντε χώρες στις οποίες υλοποιήθηκαν οι 70 σχετικές μελέτες με το θέμα, οι περισσότερες (ποσοστό 45,4%) υλοποιήθηκαν από Δυτικές χώρες με πρώτη τις Η.Π.Α. με 25 εμφανίσεις, ενώ σε 8 άρθρα εμφανίζεται να συμμετέχει ο Καναδάς. Δεύτερη φαίνεται να είναι η Ευρώπη με 24 άρθρα (ποσοστό 31,2%), προπορεύονται η Ιταλία με 8 και το Ηνωμένο Βασίλειο με 7 εμφανίσεις, και τέλος 18 από τις μελέτες υλοποιήθηκαν σε χώρες της Ανατολής (ποσοστό 23,4%), με πρωταγωνιστικό, φυσικά, ρόλο τη Ιαπωνία με 10 εργασίες και την Κίνα με 5 εργασίες.

Για την τελευταία, αλλά σημαντική μεταβλητή για την ποιότητα της μελέτης μας, την πηγή χρηματοδότησης, αξίζει να σημειώσουμε ότι μόνο 8 άρθρα φαίνεται να έχουν χρηματοδοτηθεί αποκλειστικά από ιδιωτικούς φορείς (ποσοστό 11,4%), ενώ 31 από Δημόσιους ή κυβερνητικούς (ποσοστό 44,3%). Μεικτή χρηματοδότηση, δηλαδή με την συμμετοχή Δημόσιων και Ιδιωτικών ιδρυμάτων-ινστιτούτων, φαίνεται να έλαβαν 25 μελέτες (ποσοστό 35,7%), ενώ τέλος 6 μελέτες πραγματοποιήθηκαν χωρίς καμία χορηγία (ποσοστό 8,6%).

4.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ

Έχουμε επαρκώς εξηγήσει τα γεγονότα που λαμβάνουν χώρα στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου μετά από μία περιφερική νευρική βλάβη, παθολογία που προκαλεί σοβαρή δυσλειτουργία του συστήματος αγωγής και επεξεργασίας του πόνου (Badalouka & Siafaka, 2006). Όλο και περισσότερα στοιχεία συγκεντρώνονται, που δείχνουν ξεκάθαρα ότι, πλην των νευρικών κυττάρων, και μη νευρικά κύτταρα, που συμμετέχουν στη δομή του νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων, μακροφάγων, T κυττάρων και γλοιακών κυττάρων έχουν σημαντικό ρόλο στον νευροπαθητικό πόνο (Inoue & Tsuda, 2018) (Zhao, et al., 2017). Μεταξύ αυτών των κυττάρων, τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα ιστικά μακροφάγα κύτταρα του ΚΝΣ, έχουν προσελκύσει την προσοχή των επιστημόνων (Vallejo, et al., 2010). Αύξηση του αριθμού των μικρογλοιακών κυττάρων στον νωτιαίο μυελό μετά από περιφερική νευρική βλάβη έχει καταγραφεί ήδη από το 1970 (Gilmore & Skinner, 1979). Μια ανασκόπηση του γνωστού ερευνητή Lars Arendt-Nielsen και των συνεργατών του (Cairns, et al., 2015), που εκτιμήθηκε από την

συντακτική επιτροπή με ειδικό editorial (Hansson, 2015), επισημαίνει ότι τα γλοιακά κύτταρα ίσως είναι το στοιχείο που λείπει για να εξηγήσουμε την μετατροπή ενός οξέος πόνου σε χρόνιο και εστιάζει σε τέσσερα σημεία: 1) το ανοσιακό και το νευρικό σύστημα συνεργάζονται στενά και σε μόνιμη βάση, 2) στον πόνο τα γλοιακά κύτταρα ενεργοποιούνται άμεσα, τουλάχιστον στο επίπεδο των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού, 3) τα γλοιακά κύτταρα είναι υπεύθυνα για την επέκταση του πόνου και αντίπλευρα της βλάβης και 4) τα οπιοειδή διεγείρουν τα μικρογλοιακά κύτταρα ώστε να παράγουν προ-φλεγμονώδεις ουσίες. Τα στοιχεία για την νωτιαία μικρογλοία είναι συναρπαστικά και πολύ ελκυστικά για ανασκόπηση (Cohen & Mao, 2014).

Όταν οι βιολόγοι καθιέρωσαν μοντέλα νευροπαθητικού πόνου στο εργαστήριο, βρέθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ενεργοποίησης της μικρογλοίας και της αντίδρασης των ζώων στον πόνο (Pinho-Ribeiro, et al., 2016). Η μικρογλοία έχει σημαντικό ρόλο στην έναρξη, την διατήρηση, τη διαμεσολάβηση και την επέκταση του νευροπαθητικού πόνου (Zhao, et al., 2017). Μετά από μία νευρική βλάβη, ουσίες που παράγονται από το κολόβωμα του νεύρου ενεργοποιούν την μικρογλοία προκαλώντας αλλαγές στην μορφολογία, στη μετανάστευση, στον ποικισμό των μικρογλοιακών κυττάρων στο μυελοτόμιο της βλάβης και στον πολλαπλασιασμό της, μια εικόνα που ονομάζεται «μικρογλοΐωση». Στις μορφολογικές αλλαγές συμπεριλαμβάνονται και η έκφραση βιοδεικτών μικρογλοίας (markers) που εκφράζονται με ένταση στη μεμβράνη των κυττάρων, όπως οι δείκτες CD11b και Iba1 (λεπτομέρειες θα δούμε πιο κάτω) (Suter, et al., 2007). Κατά τη βασική έρευνα, αναστολή της δραστηριότητας των μικρογλοιακών κυττάρων οδηγούσε σε ηπιότερο πόνο και αντίστοιχα πιο ήσυχη συμπεριφορά. Το 2003 (Tsuda, et al., 2003), ανακοινώθηκε στο περιοδικό Nature η ανακάλυψη του υποδοχέα των πουρινών στην επιφάνεια της μικρογλοίας (P2X4) και η ενεργοποίηση και σηματοδότηση μέσω αυτού της p38/MAPKs οδού. Τα αμέσως επόμενα χρόνια επιβεβαιώθηκε ο σημαντικός ρόλος της μικρογλοίας στην δημιουργία του νευροπαθητικού πόνου και η αιτιώδης συνάφεια της με αυτόν. Έγινε φανερό ότι αυτά τα πρωτεϊνικά μόρια στην επιφάνεια του μικρογλοιακού κυττάρου ρυθμίζονται προς τα πάνω μετά από περιφερική νευρική βλάβη. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί άλλα 40 ειδικά μόρια στην μεμβράνη των μικρογλοιακών κυττάρων που ρυθμίζονται προς τα πάνω μετά από νευρική βλάβη, αποδεικνύοντας ότι η μικρογλοία είναι ένα από τα βασικά κύτταρα που συμμετέχουν στην δημιουργία του νευροπαθητικού πόνου (Inoue & Tsuda, 2018). Εξ άλλου, σε γενετικά τροποποιημένα knockdown ή knockout ποντίκια παρατηρείται σημαντικά μειωμένη συμπεριφορά στον πόνο. Αυτά τα στοιχεία

οδήγησαν στην υπόθεση του «μικρογλοιοπαθητικού πόνου» (microgliopathic pain), ενός συνδρόμου πόνου για το οποίο υπεύθυνη είναι η δυσλειτουργική μικρογλοία, ιδιαίτερα αν ο περιφερικός τραυματισμός δεν δικαιολογούσε την κλινική εικόνα.

Τι γνωρίζουμε για την μικρογλοία: κάθε μικρογλοιακό κύτταρο επιτηρεί συγκεκριμένο χώρο στον νωτιαίο μυελό ελέγχοντας τη λειτουργικότητα των συνάψεων με τις πολλαπλές πολυσχιδείς αποφυάδες του και «αισθάνεται» χημικά το μικροπεριβάλλον. Απαντά μέσα σε ελάχιστα λεπτά και θεραπεύει τις κατεστραμμένες περιοχές ή απλώς ψηλαφά τις ενεργές και υγιείς συνάψεις. Δεν γνωρίζουμε αρκετά για το πώς η μικρογλοία απαντά τόσο γρήγορα και δυναμικά μετά από μια περιφερική νευρική βλάβη, όμως ο φαινότυπος αλλάζει δραματικά και μέσα σε 24 ώρες οι αποφυάδες έχουν σχεδόν εξαφανιστεί, είναι λιγότερο πολύπλοκες και το κυτταρικό σώμα έχει διογκωθεί. Αυτή η αλλαγή υποδηλώνει ακριβώς την μεταστροφή της σε μια κατάσταση πιο ενεργή και δραστήρια και συνοδεύεται από την παρουσία νέων υποδοχέων (P2Y₁₂) και διαμεμβρανικών πρωτεϊνών (TMEM16F – ANO16). Ο πληθυσμός των μικρογλοιακών κυττάρων στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού που «αισθάνεται» την περιφερική βλάβη αυξάνεται θεαματικά τις πρώτες 2-3 ημέρες μετά την ιστική βλάβη (μικρογλοίωση - microgliosis). Μια εξήγηση γιαυτό είναι ότι πολλαπλασιάζεται η ιστική μικρογλοία του νωτιαίου μυελού. Η άλλη ερμηνεία είναι η διήθηση του νωτιαίου μυελού από κυκλοφορούντα μονοκύτταρα της περιφέρειας τα οποία όταν φτάνουν στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού διαφοροποιούνται (μεταμορφώνονται) σε μικρογλοιακά κύτταρα (microglia-like cells). Αυτό όμως το σενάριο δεν επιβεβαιώθηκε σε διαγονιδιακά ποντίκια ενώ δεν γνωρίζουμε με ακρίβεια τη συμπεριφορά του αιματο-νωτιαίου φραγμού στην διαδικασία μετανάστευσης και διήθησης. Μάλλον, η αρχική εντύπωση είναι η ορθή, ότι δηλαδή τα ιστικά μικρογλοιακά κύτταρα του νωτιαίου μυελού πολλαπλασιάζονται πέριξ του κυτταρικού σώματος των νευρώνων του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού (Tashima & et al, 2016). Διαπιστώνεται επίσης ότι ο περιορισμός της έκτασης της μικρογλοίωσης μειώνει τα συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου στη περιφέρεια, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι το φαινόμενο της μικρογλοίωσης αποτελεί ένα σημαντικό βήμα στην εκδήλωση του νευροπαθητικού πόνου (Inoue & Tsuda, 2018). Στη συνέχεια του κεφαλαίου θα προσκομίσουμε στοιχεία για τους παράγοντες εκείνους που παράγονται στην περιφέρεια από τα κατεστραμμένα νευρικά κύτταρα και ενέχονται στον πολλαπλασιασμό και στην ενεργοποίηση της νωτιαίας μικρογλοίας (όπως για παράδειγμα ο CSF1). Όμως η μικρογλοία δεν ησυχάζει. Μερικές εβδομάδες μετά την

βλάβη, ο πληθυσμός της μικρογλοίας του νωτιαίου μυελού επιστρέφει στα προ της βλάβης επίπεδα. Ίσως αυτό συμβαίνει διότι αρκετές ημέρες μετά από την περιφερική νευρική βλάβη εμφανίζεται ένας σημαντικός πληθυσμός από άγνωστης προέλευσης αποπτωτικά κύτταρα, τα οποία εμφανίζονται την 2^η εβδομάδα και διατηρούνται σε ασυνήθιστα επίπεδα για επτά περίπου εβδομάδες μετά την ιστική βλάβη. Γνωρίζουμε σήμερα ότι τα κύτταρα αυτά είναι αποπτωτικά κύτταρα μικρογλοίας και ότι σταδιακά ο πληθυσμός της μικρογλοίας θα φτάσει τα προ της βλάβης επίπεδα.

Με την εισαγωγή αυτή ήθελα να σκιαγραφήσω τα γεγονότα χωρίς να παραθέσω λεπτομέρειες, τις οποίες δεν θα αποφύγουμε στα επόμενα υποκεφάλαια. Αυτή όμως η ανακεφαλαίωση θα κάνει πιο ενδιαφέροντα τα κείμενα και τους μηχανισμούς που ακολουθούν.

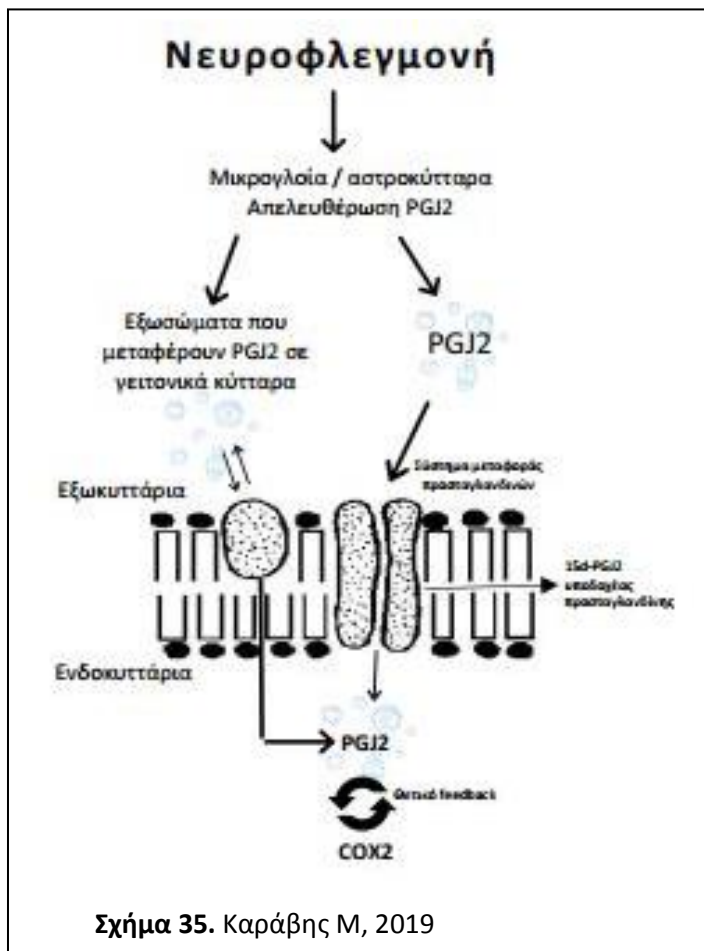
Ένα παράδειγμα χρόνιου νοσήματος που συνδέει την νευροφλεγμονή με την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και την σχέση των δύο με την πρόκληση και τη διατήρηση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου είναι η ινομυαλγία (Γεωργιάδης, 2016). Η ινομυαλγία, ένα σύνδρομο χρόνιου, διάχυτου, κυρίως μυοσκελετικού πόνου, που αφορά τόσο τον κεντρικό σκελετό, όσο και τα άκρα, ήταν για χρόνια ένα αμφισβητούμενο σύνδρομο, κυρίως λόγω της απουσίας κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων που να παραπέμπουν σε συγκεκριμένη παθολογία ή φλεγμονή (Καράβης, 2011) (Γεωργιάδης, et al., 2017). Συσχετίστηκε στενά με την κατάθλιψη και την αγχώδη διαταραχή, διότι στη βαρύτερη μορφή της, οι ασθενείς με ινομυαλγία εκδήλωναν συμπτώματα ψυχικής διαταραχής και δυσπροσαρμογής όπως καταθλιπτική διάθεση, αδυναμία, κόπωση, απόσυρση, πρωινή δυσκαμψία και σοβαρές διαταραχές ύπνου διάθεσης, συμπεριφοράς και μνήμης (ονομάστηκαν πρόσφατα fibro fog ή brain fog) (Kravitz & Katz, 2015). Πρόσφατα στοιχεία για την αιτιολογία της ινομυαλγίας (Uceyler N et al, 2013), αλλά κυρίως κλινικές έρευνες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σε βιοψίες δέρματος (Kosmidis & et al, 2014) και μικρονευρογραφία (Serra, et al., 2014) σε ασθενείς με ινομυαλγία έδειξαν ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ινομυαλγία είχαν ευρήματα πολυνευροπάθειας των μικρών νευρικών ινών του δέρματος, λειτουργικές, δηλαδή και δομικές αλλαγές στις C-αλγαισθητικές ίνες στη περιφέρεια (Kim, et al., 2008) (Oaklander & Klein, 2013) (Serra & et al, 2015). Αυτά τα ευρήματα παραπέμπουν στην πιθανότητα η νόσος να οφείλεται σε μία αρχικά περιφερική, αργότερα κεντρική νευροφλεγμονή. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε πολύ πρόσφατη κλινική εργασία σε ανθρώπους με PET και ειδικό ραδιοσυνδέτη μικρογλοίας

(Albrecht, et al., 2018), με ειδικές τεχνικές ποσοτικοποίησης και διερεύνησης του ειδικού ρόλου της μικρογλοίας (Mackenzie, et al., 2015).

Το θεωρητικό πλαίσιο, που περιγράφει την νευροφλεγμονή σε σχέση με τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις και τον νευροπαθητικό πόνο έχει επαρκώς αναλυθεί και περιγραφεί (βλ. σχετικό κεφάλαιο στο γενικό μέρος) (Penas & Navarro, 2018). Σε υγιείς, μηχανικός ή χημικός ερεθισμός του δέρματος προκαλεί την χαρακτηριστική τετραπλή απάντηση: ερυθρότητα (υπεραιμία), τοπικό οίδημα, αύξηση της θερμοκρασίας και πόνο. Αυτή η χαρακτηριστική απάντηση, που ονομάζεται σήμερα νευρογενής φλεγμονή, οφείλεται στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών πεπτιδίων (κυτταροκινών), που παράγονται τοπικά από ανοσιακά και μη ανοσιακά κύτταρα και αποτελούν βασικά συστατικά της φυσικής ανοσίας. Η υπερβολική παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις των πεπτιδεργικών C αλγαισθητικών ινών της περιφέρειας, είναι η πρώτη φάση (φάση επώασης) μιας παρατεταμένης συμπτωματολογίας που οδηγεί σε CRPS (Chronic Regional Pain Syndrome) και ινομυαλγία (Geoffrey Littlejohn, 2015). Αυτές οι ουσίες, ερεθίζουν τις C ίνες στην περιφέρεια, οι οποίες παράγουν δυναμικά δράσης προς τον νωτιαίο μυελό και νευροδραστικές ουσίες οι οποίες, ορθόδρομα και ανάδρομα φτάνουν και στα δύο άκρα της αισθητικής ίνας.

Τα γεγονότα που συμβαίνουν στην περιφέρεια οδηγούν σε αφύσικες απαντήσεις σε νευρωνικά κυκλώματα και οδούς του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχουν περιγραφεί επαρκώς σε πολλές σχετικές ανασκοπήσεις (Clauw DJ, 2015) (Woolf CJ, 2011). Αυτά συνοψίζονται σε μειωμένη ενεργοποίηση του σεροτονινεργικού και νοραδρενεργικού συστήματος αναλγησίας, ανεπαρκή ενεργοποίηση του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας του εγκεφάλου (default mode network), αυξημένα επίπεδα γλουταμικού οξέος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τη νήσο, αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και διαταραγμένο νευροενδοκρινικό άξονα.

Το κρίσιμο και καινοτόμο στοιχείο, που πιθανόν να οδηγήσει σε νέους φαρμακευτικούς στόχους, είναι το εξής: οι ίδιες ουσίες (γλουταμικό, ουσία P, CGRP, BDNF, CX₃CL1 και ATP), που δρουν στους αλγοϋποδοχείς και στα αισθητικά νεύρα της περιφέρειας και του νωτιαίου μυελού παράγοντας κεντρική και περιφερική ευαισθητοποίηση, δρουν ταυτόχρονα και σε μη νευρικά κύτταρα, κυρίως αστροκύτταρα και μικρογλοία σε νωτιαίο μυελό και εγκέφαλο, παράγοντας ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, τα αστροκύτταρα και τα



μικρογλοιακά κύτταρα που βρίσκονται διάσπαρτα αλλά τακτικά διαταγμένα σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα εκφράζουν υποδοχείς για τις περισσότερες από τις ουσίες που προαναφέραμε (Xanthos & Sandkuhler, 2014). Για παράδειγμα, ο ειδικός υποδοχέας TLR4 (Toll-like receptor 4) υπερεκφράζεται και υπερρυθμίζεται στα μικρογλοιακά κύτταρα μετά από την ενεργοποίησή τους. Η υπερέκφραση του TLR4 αυξάνει με τη σειρά της την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO), προσταγλανδινών, λευκοτριενών,

αυξητικών παραγόντων των νευρών (NGF), διεγερτικών αμινοξέων και νευροτοξικών υπεροξειδίων. Τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα και η μικρογλοία απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως IL-1, IL-6 και TNF. Η διαδικασία παραγωγής αυτής της τοξικής «σούπας» από χημικές ουσίες που προέρχονται από νευρικά κύτταρα, αστροκύτταρα και μικρογλοιακά κύτταρα ονομάζεται νευροφλεγμονή (σχήμα 35).

Η νευροφλεγμονή (ενεργοποίηση της γλοίας και έκφραση κυτταροκινών) σχετίστηκε επίσης θετικά σε ασθενείς με CRPS και σε post mortem δείγματα νωτιαίου μυελού ασθενών με HIV. Σε όλες τις περιπτώσεις που αναφέραμε, ινομυαλγία, HIV νευροπάθεια και CRPS, η νευροφλεγμονή στην περιφέρεια και ο ερεθισμός των πρωτοταγών αισθητικών νευρώνων της περιφέρειας ή τοπικών ενδονευρώνων του νωτιαίου μυελού, οδήγησε στην νευροφλεγμονή με συμπτώματα από το σύνολο του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Οι πιο συνηθισμένοι λόγοι ενεργοποίησης μηχανισμών που οδηγούν στην νευροφλεγμονή είναι λοιμώξεις, αυτοανοσίες και ενδο και εξω-τοξίνες. Τα αστροκύτταρα, τα ανοσοκύτταρα και τα περιαγγειακά κύτταρα συνδέονται με

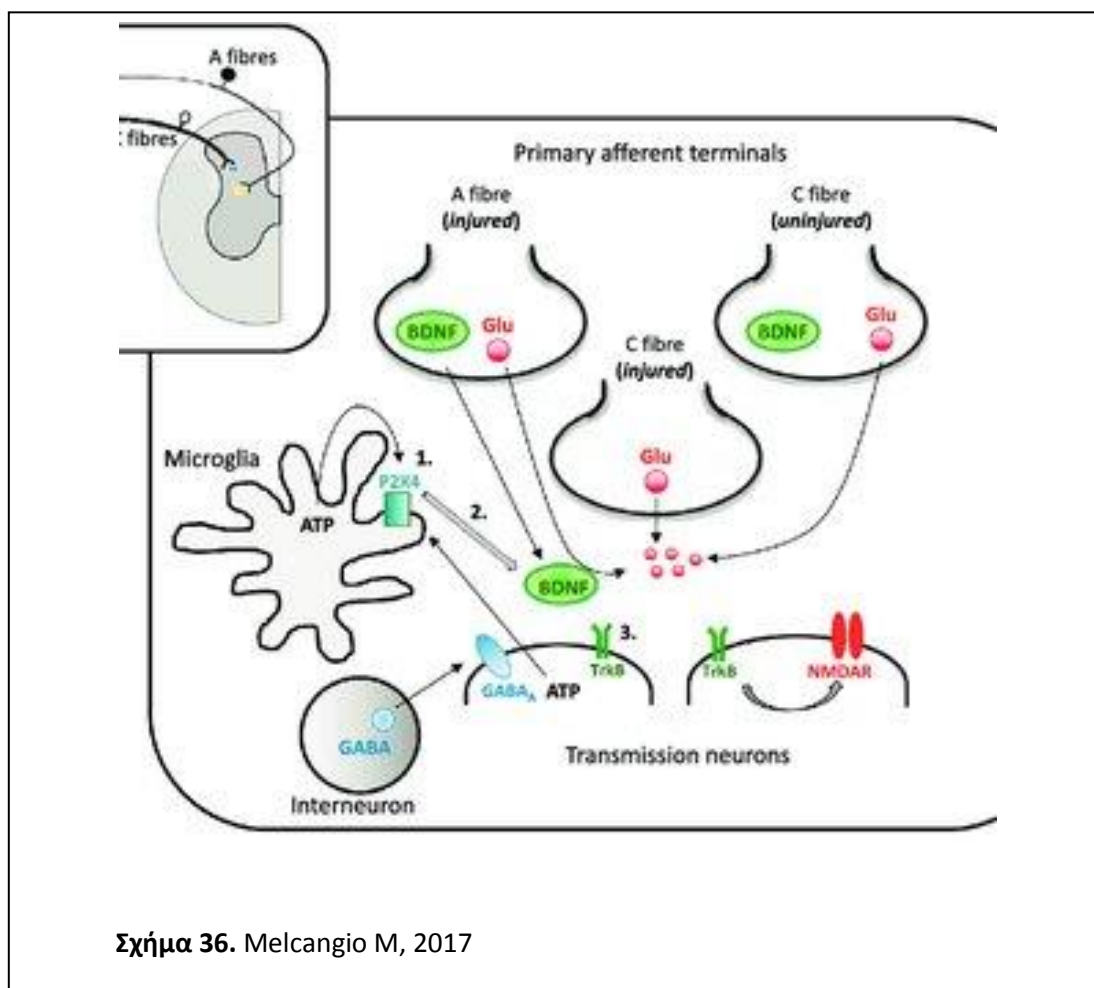
σφικτούς βρόγχους ανάδρασης, παρασύροντας το ένα το άλλο με ισχυρότατα χημικά σήματα. Αυτή είναι και μια από τις βασικές διαφορές μεταξύ περιφερικής και κεντρικής νευροφλεγμονής. Τις περισσότερες φορές αρκεί μια αυξημένη νευρική δραστηριότητα για την πρόκληση περιφερικής νευροφλεγμονής (Chiu, et al., 2012). Μεταξύ των παραγόντων πυροδότησης των μηχανισμών νευροφλεγμονής είναι και το ψυχολογικό στρες, ένας παράγων που μπορεί να δράσει ενδογενώς, ανεξάρτητα από περιβαλλοντικά εναύσματα (triggers).

Τεκμηριώνεται, λοιπόν, επαρκώς, ότι η ενεργοποίηση της μικρογλοίας είναι ένας βασικός μηχανισμός νευροφλεγμονής. Οι δυσκολίες που υπήρχαν ως προς την συμμετοχή της αφορούσαν το ότι η μικρογλοία έχει περισσότερους από έναν φαινότυπους ενεργοποίησης και φυσικά, δεν είναι τελείως ήσυχη, ούτε όταν βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. (Ji, et al., 2014).

4.2.1. Η μικρογλοία στον νωτιαίο μυελό κατά τον χρόνιο πόνο.

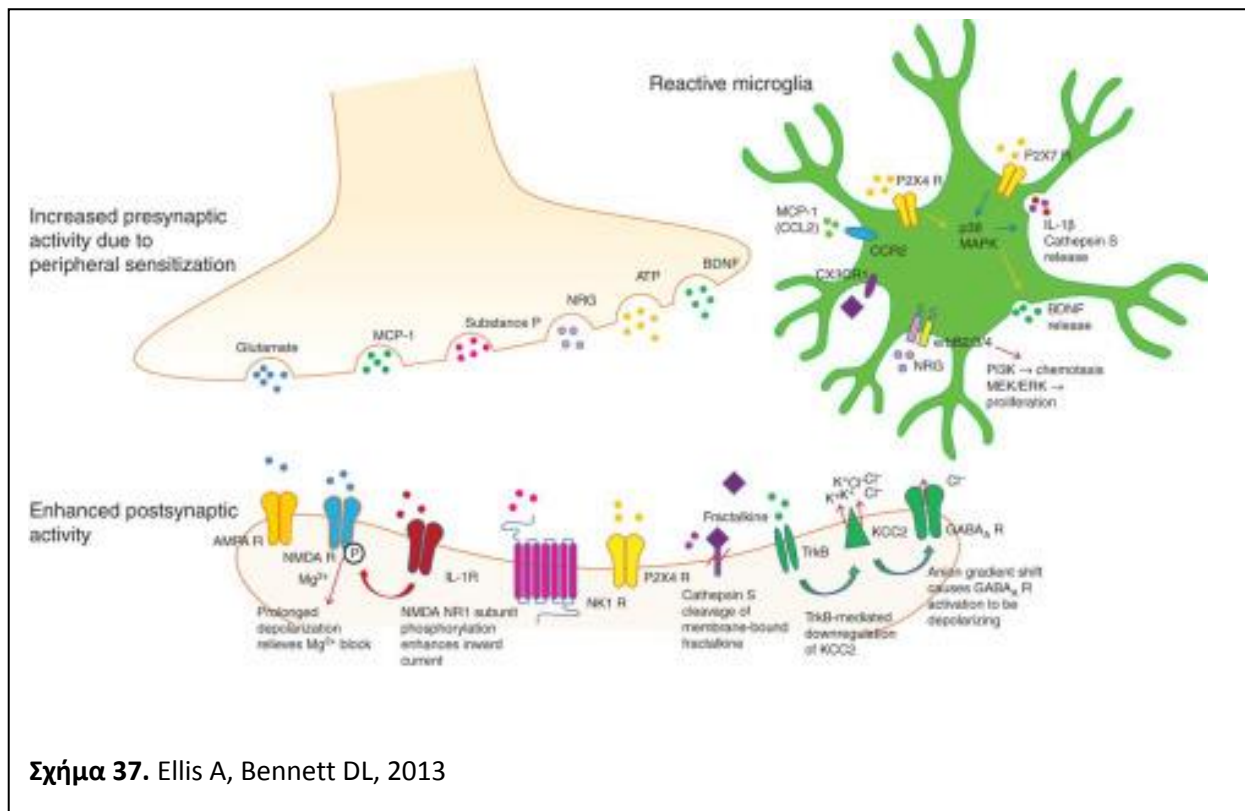
Η διακλαδισμένη, ήρεμη μικρογλοία του νωτιαίου μυελού γρήγορα μεταμορφώνεται τόσο μορφολογικά όσο και λειτουργικά, υιοθετώντας έναν φαινότυπο που παραπέμπει σε μια ενεργοποιημένη κατάσταση. Σημαντικοί συγγραφείς χαρακτηρίζουν την μεταμόρφωση της μικρογλοίας «δραματική» μετά από περιφερική βλάβη (Tsuda, 2016). Αυτό μπορεί να συμβεί σε πλήθος παθολογικών καταστάσεων όπως σε εισβολή κάποιου παθογόνου, σε αυτοάνοσα νοσήματα, λοιμώξεις ή φλεγμονές, τραύμα, νευροεκφυλιστικές παθήσεις ή νευροπαθητικό πόνο (Streit WJ, 2004) (Alles & Smith, 2018). Σήμερα είμαστε βέβαιοι ότι επιγενετικές αλλαγές (π.χ. μεθυλίωση DNA και ιστονών) που επισυμβαίνουν στο περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι υπεύθυνες για την εκδήλωση του νευροπαθητικού πόνου (Penas & Navarro, 2018). Οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με την νευροφλεγμονή και εμπλέκουν την μικρογλοία (Burke, et al., 2016).

Συνοπτικά: η ενεργοποίηση της μικρογλοίας συνοδεύεται από μια σειρά 1) μορφολογικών αλλαγών, 2) ρύθμιση προς τα πάνω των ανοσο-αντιγόνων επιφανείας και 3) παραγωγή κυτταροτοξικών και νευροτροφικών παραγόντων (Tsuda, et al., 2005). Αυτή η μεταμόρφωση της μικρογλοίας στον νευροπαθητικό πόνο, από ήρεμη σε ενεργοποιημένη μορφή, έχει ελεγχθεί επανειλημμένως *in vivo* και *in vitro* με τεχνικές χρώσης ή καταγραφής ηλεκτρικής δραστηριότητας στο νωτιαίο μυελό (Calcina, et al., 2016). Τρία στοιχεία είναι σημαντικά: 1) η μορφολογία της μικρογλοίας στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού αλλάζει. Από μια ήρεμη μορφή, με λεπτές και μακριές αποφυάδες και διακλαδώσεις μετατρέπεται σε ενεργοποιημένη μορφή με



υπερτροφικό κυτταρικό σώμα και ατροφικές αποφυάδες. Αυτές οι αλλαγές συνοδεύονται από μετανάστευση και πολλαπλασιασμό της μικρογλοίας στη περιοχή της βλάβης (γλοίωση ή μικρογλοίωση). Στο μικροσκόπιο, βλάβη του περονιαίου νεύρου οδηγεί σε μεγαλύτερης πυκνότητας πληθυσμούς μικρογλοίας στο Ιο και Ιιο μυελώδες πέταλο στο επίπεδο Ο4, Ο5, Ι1 και Ι2 (Zang, et al., 2008). 2) Συγκριτικά με την ήρεμη μικρογλοία, η ενεργοποιημένη μικρογλοία, παρουσιάζει διαφορετικούς δείκτες στην κυτταρική επιφάνεια (CD11b, Ibal), άλλα δεσμευμένα στην κυτταρική μεμβράνη οργανίδια και άλλες ενσωματωμένες στην μεμβράνη πρωτεΐνες. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι CD11b, P2X4 υποδοχείς, TLR4 CD44 και MHC II και 3) Η ενεργοποίηση της νωτιαίας μικρογλοίας οδηγεί σε φωσφορυλίωση των MAP κινασών (καταρράκτης πρωτεϊνικών κινασών, που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και το θάνατο των κυττάρων), συμπεριλαμβανομένης της p38 και της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης Lyn (οικογένεια Src πρωτεϊνικών κινασών τυροσίνης) (σχήμα 36).

Η ενεργοποίηση των MAPKs όπως ERK1/2, p 38, JNK, ERK5 εμπλέκονται στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση της ενεργοποιημένης μικρογλοίας όσο και στην παθογένεση του νευροπαθητικού πόνου. Έχει παρατηρηθεί (Zuo, et al., 2011) ότι διαφορετικές MAPKs ενεργοποιούνται στα νωτιαία γλοιακά κύτταρα μετά από νευρική βλάβη, όπως η p38 και ERK5 στη μικρογλοία, η JNK στα αστροκύτταρα και η ERK1/2 πρώτα στη μικρογλοία και μετά από λίγο στα αστροκύτταρα. Η νευρική βλάβη, προκαλεί αυξορρύθμιση πολλών υποδοχέων και διαύλων ιόντων, παρατήρηση που έγινε σε τρωκτικά. Μερικές από τις αλλαγές που παρατηρούνται είναι η έκφραση των πουρινεργικών υποδοχέων ATP (P2X4, P2X7, P2Y6 και P2Y12), στοιχείο που εμπλέκεται στην εκδήλωση και διατήρηση του νευροπαθητικού πόνου. Είναι πιθανόν τα γεγονότα να έχουν ως εξής: η περιφερική νευρική βλάβη ενεργοποιεί την μικρογλοία στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού που σχετίζεται με την βλάβη. Το πρώτο 24ώρο η μικρογλοία, μέσω του γονιδίου IRF5 εκφράζει τον ρυθμιστικό παράγοντα 5 της ιντερφερόνης (IRF5), μια πρωτεΐνη που είναι υπεύθυνη για τον άμεση μεταγραφή και την ενεργοποίηση του πουρινεργικού υποδοχέα P2X4, ο οποίος θα δεσμεύσει το ATP και θα οδηγήσει σε σηματοδότηση και άλλων προφλεγμονωδών μονοπατιών και διατήρηση του νευροπαθητικού πόνου (Masuda, et al., 2014) (σχήμα 37).



Το ίδιο συμβαίνει με τον υποδοχέα της χημειοκίνης φρακταλκίνη (fractalkine) CX3CR1. Αυτός ο υποδοχέας εκφράζεται στα μικρογλοιακά κύτταρα, υποδέχεται την φρακταλκίνη (μόριο προσκόλλησης), εκφράζεται εντονότερα στην κυτταρική μεμβράνη ανοσοκυττάρων σε συνθήκες φλεγμονής και υπερεκφράζεται στον νωτιαίο μυελό σε συνθήκες νευρικής βλάβης (Kobayashi, et al., 2012) (Sorge RE et al, 2012). Η ενεργοποίηση της νωτιαίας νευρογλοίας παρατηρείται στην πρώιμη φάση (φάση έναρξης) του νευροπαθητικού πόνου και προηγείται της ενεργοποίησης των αστροκυττάρων (αστρογλοίωση), επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι η μικρογλοία φαίνεται σημαντική στην έναρξη (παραγωγή) και μορφοποίηση των συνθηκών νευροπαθητικού πόνου, ενώ τα αστροκύτταρα συμμετέχουν ιδιαίτερα στη διατήρηση του νευροπαθητικού πόνου (Ji & Suter, 2007), (Gosselin, et al., 2010).

Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας και η μικρογλοίωση που παρατηρείται στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού όταν στην περιφέρεια υπάρχει νευρική κάκωση ή βλάβη, δεν καταγράφεται σε ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα, όπως για παράδειγμα στον σωματοαισθητικό φλοιό ή στον μετωπιαίο φλοιό, όπως τουλάχιστον έχουν μέχρι στιγμής δείξει μελέτες σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που εκφράζουν την φωσφορίζουσα πρωτεΐνη GFP (Zang, et al., 2008). Πράγματι, παρά την αποτυχία να απεικονιστεί εγκεφαλική μικρογλοίωση, έχουν εντοπιστεί αυξημένοι μικρογλοιακοί και αστροκυτταρικοί δείκτες όπως οι OX-42 και GFAP (χρησιμοποιούνται ως δείκτες για τη διάκριση μικρογλοίας και αστροκυττάρων) στη φάση της φλεγμονής σε τρωκτικά, αλλά και σε πειράματα απολίνωσης του ισχιακού νεύρου σε ποντίκια. Αντίθετα, στη πάρεση προσωπικού νεύρου παρατηρείται άμεση της εγκεφαλικής μικρογλοίας (Raghavendra, et al., 2004) (Narita M et al, 2006).

Για τη διερεύνηση της συμμετοχής της μικρογλοίας στον νευροπαθητικό πόνο χρησιμοποιείται ως μοντέλο το db/db ποντίκι, ένα γενετικά τροποποιημένο μοντέλο για την μελέτη της υπερλιπιδαιμίας. Συχνά εκδηλώνει επώδυνη διαβητική νευροπάθεια. Το ενδιαφέρον είναι ότι η μικρογλοίωση εμφανίζεται εντονότερα και εκτενέστερα στο επίπεδο του τέταρτου οσφυϊκού μυελοτομίου του οπισθίου κέρατος, και λιγότερο στο O₅ ή O₆ μυελοτόμιο, γεγονός που πιθανόν σχετίζεται με την τμηματική νεύρωση της περιοχής με νευροπάθεια. Μάλλον η μικρογλοία κατευθύνεται στο μυελοτόμιο της περιοχής με την μέγιστη περιφερική βλάβη (Tsuda, 2016).

4.2.2. Μηχανισμοί ενεργοποίησης της μικρογλοίας στον νωτιαίο μυελό.

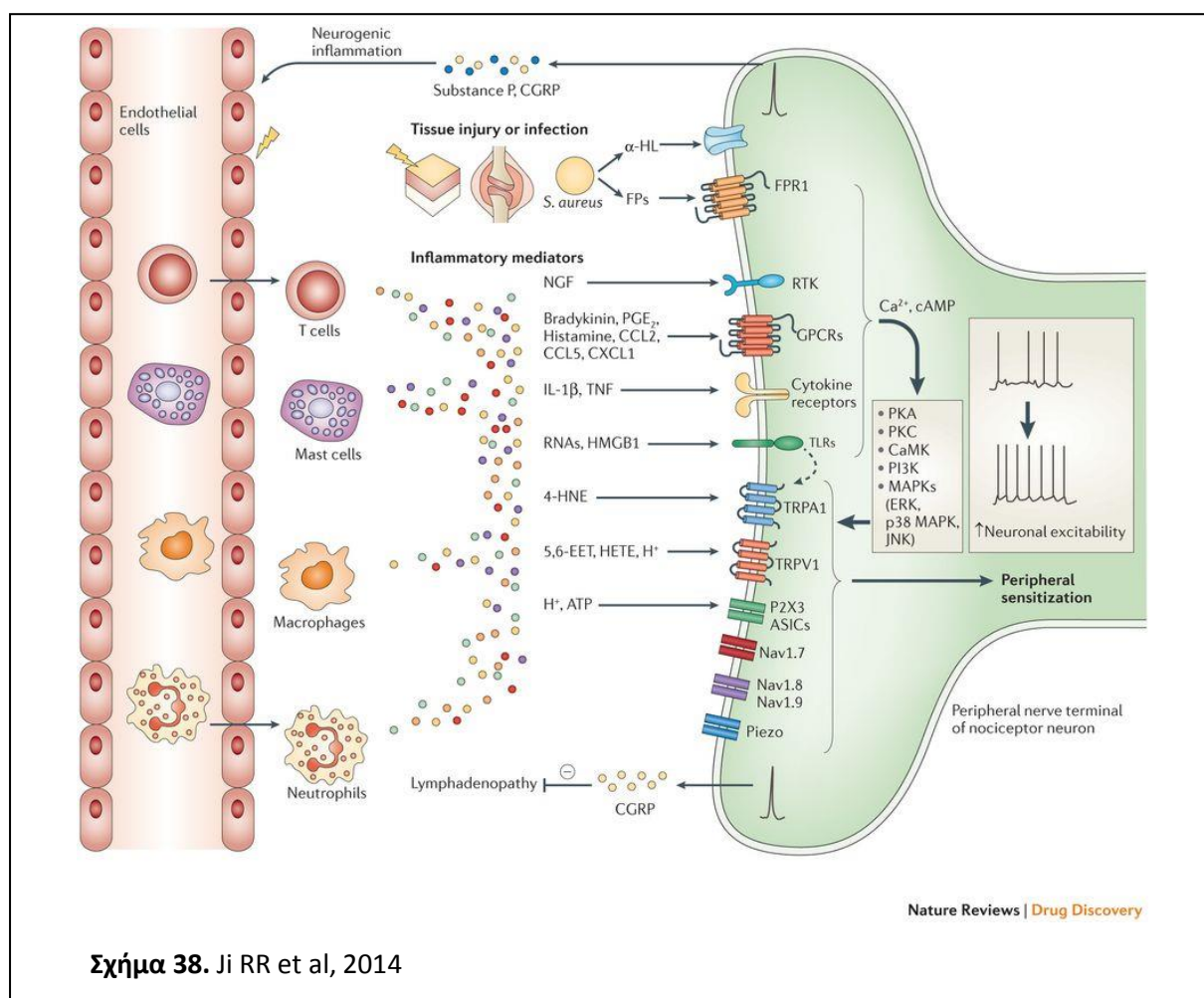
Η γλοία αποτελεί το 50% του πληθυσμού των κυττάρων του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου. Για χρόνια θεωρούσαμε ότι προσφέρει στήριξη, τροφή και

ανοσιακή προστασία στους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος και περιγράψαμε με λεπτομέρειες τον προστατευτικό ρόλο της μικρογλοίας (Milligan & Watkins, 2009). Όμως, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η μικρογλοία του νωτιαίου μυελού ενεργοποιείται στον νευροπαθητικό πόνο (Vallejo, et al., 2010) και απορρυθμίζεται η ανασταλτική και η διεγερτική πλαστικότητα της αισθητικής οδού, η οποία ίσως ελέγχεται και από την μικρογλοία (Taves, et al., 2013). Τα σήματα και οι αισθητικές διεγέρσεις που την ενεργοποιούν δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς (Kandel, et al., 1995), προέρχονται όμως από την περιφέρεια και συγκεκριμένα από τα νευρικά κύτταρα του περιφερικού νεύρου που έχει υποστεί βλάβη. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι συνθήκες που οδηγούν στην ενεργοποίηση της νωτιαίας μικρογλοίας, είτε είναι μηχανικές, όπως για παράδειγμα μια περιφερική νευρική ιστική βλάβη (Denk, et al., 2016), είτε χημικές, όπως για παράδειγμα η εξωγενής χορήγηση μιας ενδοτοξίνης, θα παράγουν και νευροπαθητικό πόνο (Moss A et al, 2007). Οι αλλαγές καταγράφονται τόσο σε κυτταρικό (μικρογλοία) όσο και σε μοριακό επίπεδο (ρύθμιση του επιγονιδιώματος από τους ενισχυτές). Πειραματικά, η διαδικασία έχει επαναληφθεί πολλές φορές: απλή ενδοραχιαία χορήγηση ATP προκαλεί άμεσα παροδικό νευροπαθητικό πόνο (Tsuda, et al., 2003).

Κατά τη διάρκεια του νευροπαθητικού πόνου (όπως επαρκώς αναλύσαμε στο γενικό μέρος), πολλά γεγονότα συμβαίνουν στην περιφέρεια, τα οποία ερεθίζουν τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις και τους περιφερικούς υποδοχείς (υποδοχή) **(σχήμα 38)**. Ηλεκτρικά δυναμικά (εύρος 100 mV, ταχύτητα 1m/sec έως 100m/sec) χαρακτηριστικά της νευρικής δραστηριότητας, ταξιδεύουν μονόδρομα (μετάδοση) κατά μήκος του νευράξονα (των ειδικών δίπολων αισθητικών νευρικών κυττάρων) έως τις τελικές θέσεις απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών στα τελικά κομβία (συνάψεις του νωτιαίου μυελού).

Εδώ, απελευθερώνονται νευροδιαβιβαστές (έκκριση) οι οποίοι μετασυναπτικά επικοινωνούν με συγκεκριμένους κυτταρικούς στόχους και δεσμεύονται σε εξειδικευμένες θέσεις της υποδεκτικής μεμβράνης, τους μετασυναπτικούς υποδοχείς. Μερικές από τις ουσίες αυτές είναι το πεπτίδιο το συνδεδεμένο με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP), η ουσία P (SP), το γλουταμικό οξύ και το ATP. Τοπικά, στη δεξαμενή των αισθητικών ερεθισμάτων στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού ανιχνεύονται και άλλοι νευροδιαβιβαστές, όπως η GABA, η γλυκίνη και η σεροτονίνη.

Αυτές οι ουσίες διεγείρουν τα μικρογλοιακά κύτταρα της περιοχής τα οποία ενεργοποιούνται. Όμως, με την χρήση σύγχρονων μεθόδων καταγραφής της μικρογλοιακής δραστηριότητας (whole-cell patch clamp recordings) δεν παρατηρήθηκε ενεργοποίηση της ήρεμης μικρογλοίας και της χημειοταξίας της με καμία από τις πιο πάνω ουσίες (Wu & Zhuo, 2008) (Chen, et al., 2010). Φαίνεται, λοιπόν, ότι η μικρογλοία δεν ανταποκρίνεται σε αυτά τα ηλεκτρικά ή τα χημικά γεγονότα (κυτταροκίνες) που συμβαίνουν στην σύναψη και ερεθίζουν τους νευρώνες. Με κάποιον άλλο τρόπο επικοινωνούν και ανιχνεύουν τα σήματα της περιοχής τους.



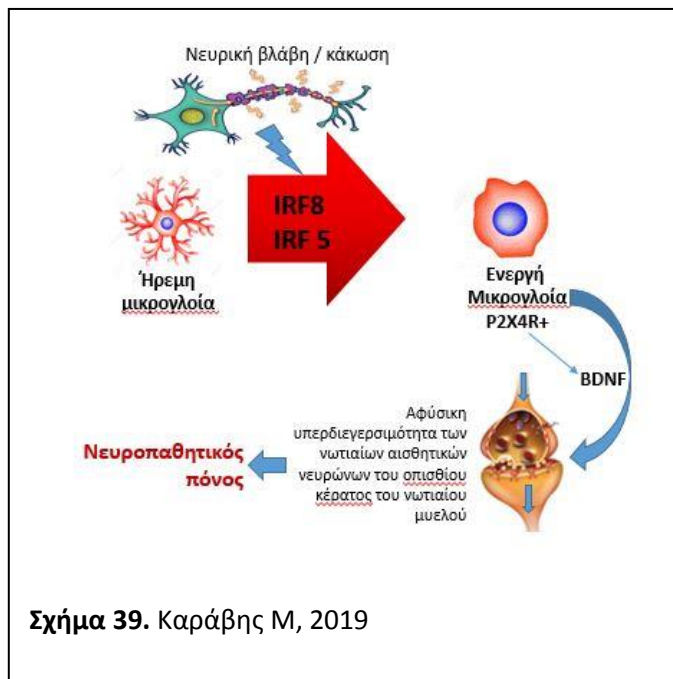
Γνωρίζουμε σήμερα, ότι η μικρογλοία απαντά σε κάποια εξειδικευμένα (διεγερτικά) σήματα, που φτάνουν στον νωτιαίο μυελό και παράγονται από τους αισθητικούς νευρώνες κατά την περιφερική νευρική βλάβη. Τα σήματα αυτά, υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν θα έπρεπε να φτάνουν στον νωτιαίο μυελό, εφόσον αυτός διαθέτει ένα αιματο-νωτιαίο φραγμό, ο οποίος τον απομονώνει και εκλεκτικά τον προστατεύει από περιφερικά κυκλοφορούσες ουσίες. Όμως, αναφορές και έρευνες δείχνουν ότι μετά από περιφερική βλάβη νεύρου διαρρηγνύεται η λειτουργική και

μοριακή αρχιτεκτονική του φραγμού (μηχανισμός που εμπλέκει την χημειοελκυστική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων MCP-1 - monocyte chemoattractant protein, MCP-1), επιτρέποντας την διείσδυση ανοσοκυττάρων από την περιφέρεια (Ellis & Bennet, 2014). Αυτό συμφωνεί και με άλλες αναφορές (Beggs, et al., 2010) (Echeverry, et al., 2011) που επισημαίνουν ότι υπάρχει χαμηλού επιπέδου διήθηση T λεμφοκυττάρων στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού μετά από βλάβη περιφερικού νεύρου. Αυτό συνεισφέρει στον φαινότυπο του νευροπαθητικού πόνου αφού, σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με ανεπάρκεια T κυττάρων δεν παρατηρείται η συνηθισμένη συμπεριφορά υπερπάθειας και υιοθέτηση ανταλγικών θέσεων, που συνήθως καταγράφεται σε ποντίκια με περιφερική νευρική βλάβη.

Ένας από του παράγοντες που καταλήγουν στον νωτιαίο μυελό είναι η CSF1 (παράγοντας διέγερσης αποικιών 1 - colony stimulating factor 1), πρωτεΐνη η οποία παράγεται από τους προσβεβλημένους αισθητικούς νευρώνες της περιφέρειας και μεταφέρεται στον νωτιαίο μυελό, όπου προσκολλάται σε ειδικούς υποδοχείς στην μεμβράνη των μικρογλοιακών κυττάρων (Guan, et al., 2016). Η δραστηριότητα της CSF1 συμπλέκεται ταυτόχρονα α) με ένα πρωτεϊνικό προσαρμογέα μεμβράνης που ονομάζεται DAP12, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη μεταγωγής σήματος που είναι υπεύθυνη για τον πολλαπλασιασμό των μικρογλοιακών κυττάρων και δρα αυτόνομα, και β) με μια δεύτερη DAP12 εξαρτώμενη σηματοδοτική οδό μέσω της οποίας υπερρυθμίζονται κάποια ειδικά γονίδια της μικρογλοίας που σχετίζονται με την ευαισθησία στον πόνο, όπως τα *Irf8* και *Irf5* (ρυθμιστικός παράγοντας 8 & 5 της ιντερφερόνης - interferon regulating factor 8 & 5) (σχήμα 39). Η έκφραση του *IRF8* μετά την νευρική περιφερική βλάβη ενεργοποιεί τον *IRF5* ο οποίος δεσμεύεται ειδικά και εκλεκτικά στην περιοχή προαγωγού του γονιδίου *P2RX4* που κωδικοποιεί τον υποδοχέα *P2X4R*, ο οποίος εκφράζεται τελικά στην κυτταρική μεμβράνη της μικρογλοίας (Beggs & Salter, 2013) (Masuda, et al., 2012) (Masuda, et al., 2014) (Beggs & Salter, 2016).

Δύο στοιχεία είναι σημαντικά μέχρι τώρα: 1) ο μεταγραφικός παράγων *IRF8* είναι ένας παράγοντας κλειδί για την μετατροπή της ήρεμης μικρογλοίας σε έναν ενεργοποιημένο φαινότυπο και 2) ο ανθρώπινος υποδοχέας *P2X4R* πουρίνης είναι ένας επιλεκτικός κατιόν αγωγός του ATP ο οποίος ρυθμίζεται προς τα πάνω μετά από τραυματισμό νεύρου ή περιφερική διέγερση αισθητικών νεύρων από κυτταροκίνες. Ο τρόπος ρύθμισης σχετίζεται με την *IRF8* (Mapplebeck, et al., 2017).

Έχουμε επομένως αρκετά πειστικά στοιχεία που δείχνουν ότι η ενεργοποίηση της μικρογλοίας είναι πράγματι αρκετή για να παραχθεί νευροπαθητικός πόνος (σχήμα 40). Πειραματικά, η ευαισθητοποίηση, η υπερπάθεια και ο πόνος μετά από περιφερική νευρική βλάβη αναπτύσσονται αν και εφόσον ενεργοποιηθεί ο υποδοχέας P2X4R της μικρογλοίας στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού που σχετίζονται με την βλάβη (Tsuda, et al., 2003) (Beggs, et al., 2012). Φαρμακολογική καταστολή του νωτιαίου



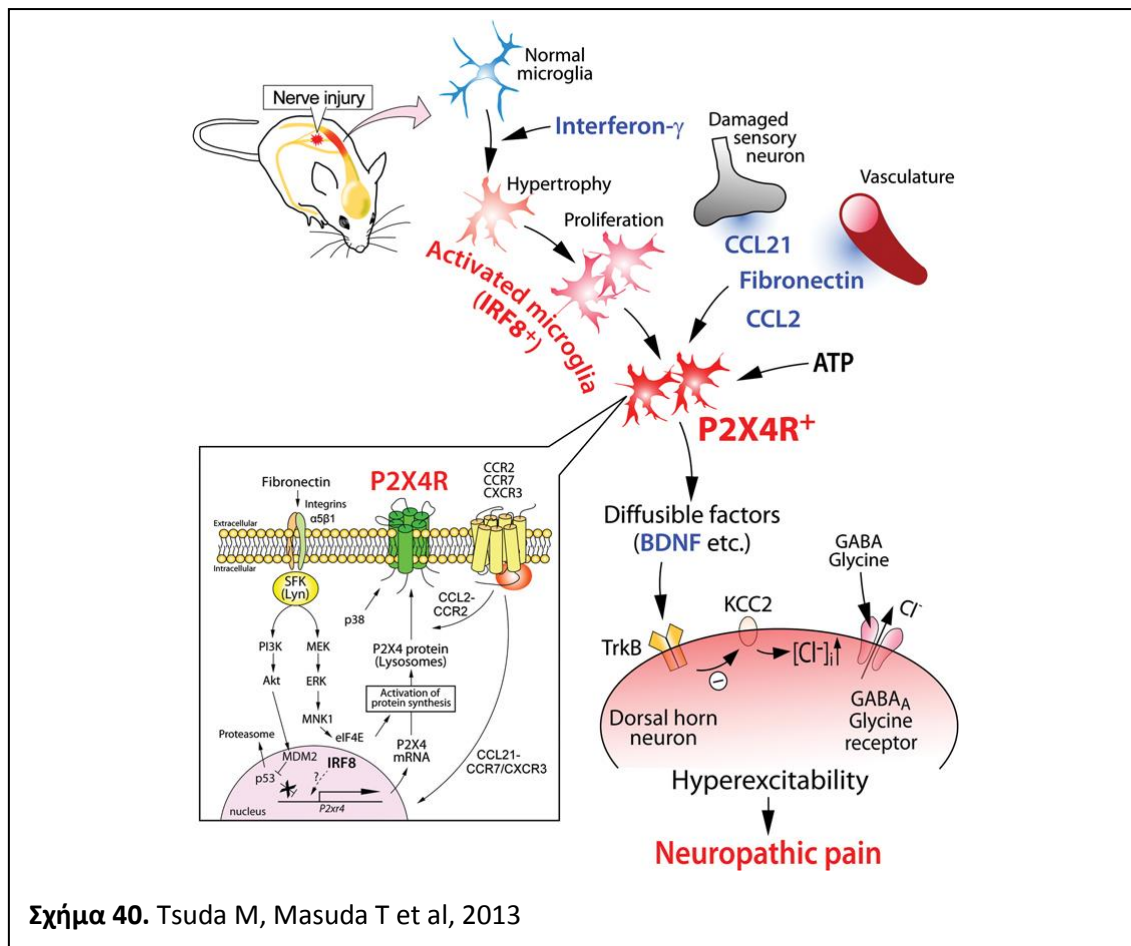
P2X4R περιορίζει την νευρική υπερευαισθησία και τον πόνο, ενώ, γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με ελλιπή έκφραση του P2X4 δεν εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα πόνου ή νευροπάθειας μετά από περιφερική νευρική βλάβη (Ulmann, et al., 2008).

Δύο ερευνητικά συμπεράσματα: υιοθετική μεταφορά μικρογλοιακών κυττάρων διεγερμένων με ATP σε απλά ποντίκια

παράγει υπερευαισθησία, πόνο και ευαισθητοποίηση των νωτιαίων νευρώνων του Ιου πετάλου του οπίσθιου κέρατος, κλινική και νευροφυσιολογική εικόνα αντίστοιχη με αυτήν της περιφερικής νευρικής βλάβης (Tsuda, et al., 2003) (Keller, et al., 2007). Ενδορραχιαία χορήγηση ενεργοποιημένης με ATP μικρογλοίας μειώνει τον ουδό του πόνου, ενώ αντίστοιχη χορήγηση ενεργοποιημένων αστροκυττάρων δεν παράγει κανένα αποτέλεσμα (Tsuda, et al., 2003), (Hashizume, et al., 2000). Φαίνεται ότι η περιφερική νευρική βλάβη οδηγεί σε υπερέκφραση των υποδοχέων P2X4 στην μεμβράνη της ενεργοποιημένης μικρογλοίας, που είναι και οι πιο ευαίσθητοι από όλους του πουρινεργικούς υποδοχείς, χίλιες φορές πιο ευαίσθητοι από τους συγγενείς P2X7 υποδοχείς (Liu, et al., 2018) (Suurvali, et al., 2017).

Ας περιγράψουμε την βιολογική οδό: Το εξωκυττάριο ATP, στον νωτιαίο μυελό σχετίζεται, μάλλον, με έναν μεταφορέα που ονομάζεται VNUT (vesicular nucleotide transporter – φυσαλιδωτός νουκλεοτιδικός μεταφορέας) και σχετίζεται με την φυσαλιδώδη αποθήκευση του ATP (Inoue, 2017). Η περιφερική ιστική βλάβη επηρεάζει αρχικά τον μεταφορέα, που είναι υπεύθυνος για την αποθήκευση και

απελευθέρωση του ATP (τον VNUT). Απελευθερώνεται ATP το οποίο δεσμεύεται εκλεκτικά στους P2X4 υποδοχείς, προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} και φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιημένης από το μιτογόνο p38 (MAPK), που με τη σειρά της προκαλεί αύξηση της σύνθεσης και απελευθέρωσης του αυξητικού παράγοντα BDNF. Η απελευθέρωση του BDNF από την μικρογλοία διεγείρει τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα BDNF, γνωστό και ως κινάση του



υποδοχέα της τροπομουζίνης B (TrkB) στη μικρογλοία των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού προκαλώντας μια δια-συναπτική μείωση της έκφρασης του εξαγωγέα (συν-μεταφορέα) καλίου KCC2 με αποτέλεσμα μεταβολή του διαμεμβρανικού ηλεκτρικού δυναμικού δηλ. μετασυναπτική μετατόπιση ανιόντων στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού (Guan, et al., 2016). Αυτό δυσχεραίνει την ανασταλτική δράση της GABA_A, αφού η δράση της εξαρτάται από το ηλεκτρικό δυναμικό του καλίου (chloride gradient) (Mapplebeck, et al., 2017) (Coull, et al., 2005). Υπάρχει λοιπόν μια δυνατότητα των μικρογλοιακών κυττάρων, μέσω των P2X4 υποδοχέων να ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των υποδοχέων γλουταμικού οξέος και επομένως τη δράση των GABAεργικών νευρώνων (Tsuda, et al., 2013).

Σε μοντέλα νευροπαθητικού πόνου του τριδύμου νεύρου (τριδυμική αλλοδυνία) έχει διεκρινιστεί και ένας άλλος τρόπος δράσης της μικρογλοίας στην παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου (ιδιαίτερα της ημικρανίας) δηλαδή, οι υποδοχείς P2X₄ της μικρογλοίας φαίνεται ότι ρυθμίζουν το σήμα των αλγαισθητικών νευρώνων της τριδυμικής οδού στο επίπεδο του ραχιαίου πυρήνα του τριδύμου (trigeminal nucleus caudalis) και οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ίσως η μικρογλοία συμμετέχει στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ημικρανίας (Long, et al., 2018). Αυτό διαπιστώθηκε σε ένα μοντέλο πειραματικής ημικρανίας με επανειλημμένη χορήγηση νιτρώδους (νιτρογλυκερίνη). Διαπιστώθηκε ότι στον μηχανισμό συμμετέχουν οι εξαρτώμενοι από το Νάτριο μεταφορείς γλουταμικού οξέος, μια οικογένεια πρωτεϊνών που μετακινούν τα διεγερτικά αμινοξέα, τύπου γλουταμικού οξέος, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Είναι γνωστοί με την συντομογραφία EAATs (excitatory amino acid transporters). Φαίνεται ότι η μικρογλοία ελέγχει τους νωτιαίους νευρώνες και τον νευροπαθητικό πόνο συμμετέχοντας στην ρύθμιση αυτών των μεταφορέων με τη διαμεσολάβηση του P2X₄ υποδοχέα που διαθέτει (Liu, et al., 2018). Τέλος, θα επισημάνουμε ότι τα κατιόντα συστήματα αναλγησίας ελέγχουν, ταυτόχρονα με την νευρική, και την δραστηριότητα της μικρογλοίας. Μειωμένη συμμετοχή αυτών (μη εμπλοκή της GABA και κατάργηση της οδού της σεροτονίνης 5HT₃) προκαλεί υπεραντιδραστικότητα των μικρογλοιακών κυττάρων και υπεραλγησία.

Διερευνήσαμε, λοιπόν έναν βασικό μηχανισμό που εμπλέκει την νωτιαία μικρογλοία στην πρόκληση και διατήρηση της κεντρικής ευαισθητοποίησης, της υπερπάθειας και της αλλοδυνίας που εμφανίζεται μετά από περιφερική νευρική βλάβη. Θα αναφερθούμε όμως εκτενέστερα και σε άλλους μοριακούς μηχανισμούς σε επίπεδο νωτιαίου μυελού, που είναι δυνατόν στο μέλλον να οδηγήσουν σε νέες φαρμακολογικές θεραπείες.

Τα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στον νευροπαθητικό πόνο σε σχέση με την μικρογλοία συμπεριλαμβάνουν 1) την ATP και τους υποδοχείς της (P2X, P2Y), 2) την χημειοκίνη φρακταλκίνη και τον υποδοχείς της (CX3CR1) και 3) την μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1 και τον υποδοχέα της (CCR2). Η μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1 (MCP-1 / CCL2) είναι μία από τις βασικές χημειοκίνες που ρυθμίζουν τη μετανάστευση και τη διήθηση μονοκυττάρων / μακροφάγων, όπως η μικρογλοία στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Popiolek-Barczyk & Mika, 2016).

Θα μιλήσουμε εκτενέστερα για τα τρία αυτά σηματοδοτικά μονοπάτια. Τόσο η εγκεφαλική όσο και η νωτιαία μικρογλοία εκδηλώνουν ταχεία χημειοταξική αντίδραση ως απάντηση στην τοπική εφαρμογή ATP (Chen, et al., 2010). Στην επιφάνεια των μικρογλοιακών κυττάρων εκφράζονται ιονοτροπικοί δίαυλοι, όπως οι P2X4 και P2Y7 και μεταβοτροπικοί δίαυλοι όπως οι P2Y6 και P2Y12. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων P2X4 της μικρογλοίας διευκολύνει την έκκριση BDNF, ενώ η ενεργοποίηση των υποδοχέων P2X7 επάγει την έκκριση IL-1 β και την παραγωγή της χημειοκινητικής προφλεγμονώδους χημειοκίνης CXCL2. Είναι ενδιαφέρον ότι η έκφραση του P2Y12 υποδοχέα σχετίζεται με τον χημειοταξικό ρόλο του ATP στην μικρογλοία, ενώ η έκφραση του υποδοχέα P2Y6 με την φαγοκυτταρική της ικανότητα. Επίσης το εξωκυττάριο ATP δεσμεύεται στους πουρινεργικούς υποδοχείς P2X και P2Y παράγοντες που αλλάζουν το δυναμικό ισορροπίας της ήρεμης μικρογλοίας παράγοντας εισερχόμενα και τα εξερχόμενα ρεύματα, ενεργοποιώντας, τελικά την μικρογλοία. Στα μοντέλα νευροπαθητικού πόνου και οι δύο πουρινεργικοί υποδοχείς P2X4 και P2Y12 ρυθμίζονται προς τα πάνω και υπερεκφράζονται στα μικρογλοιακά κύτταρα, στοιχείο που δεν παρατηρείται στα αστροκύτταρα. Φαρμακολογικά, η αναστολή ή διαγραφή γονιδίου (μετάλλαξη εξάλειψης) των P2X4 και P2Y12 ανακουφίζει από αλλοδυνία και υπεραλγησία θερμού που εμφανίζεται μετά από νευρική περιφερική βλάβη (Tozaki-Saitoh, et al., 2008) (Tsuda, et al., 2003).

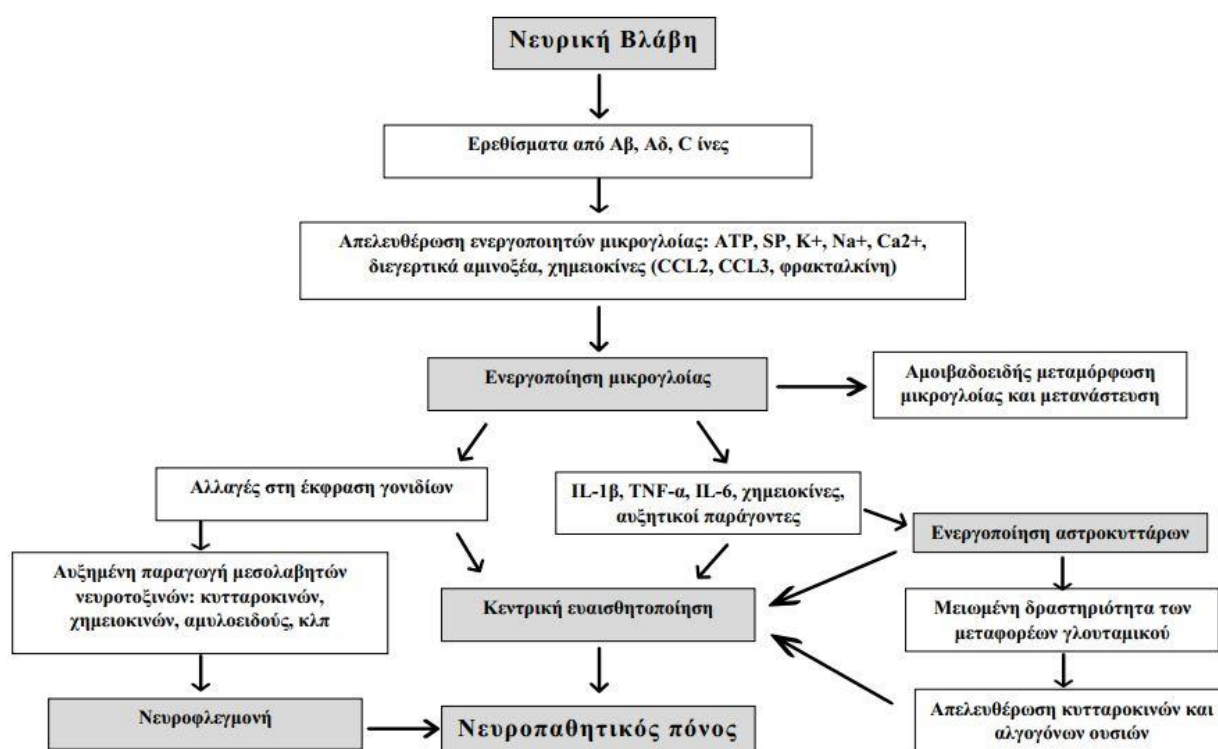
Η φρακταλκίνη και ο υποδοχέας της CX3CR1 εμπλέκονται στους μηχανισμούς διατήρησης του νευροπαθητικού πόνου (**σχήμα 41**). Ο υποδοχέας χημειοκίνης CX3C 1(CX3CR1) επίσης γνωστός ως ο υποδοχέας της φρακταλκίνης ή συζευγμένος με G-πρωτεΐνη υποδοχέας 13 (GPR13) είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο CX3CR1. Όπως υποδηλώνει η ονομασία, αυτός ο υποδοχέας δεσμεύει τη χημειοκίνη CX3CL1 (που ονομάζεται επίσης νευροβακτίνη ή φρακελκίνη) (Wikipedia, 2017).

Η φρακταλκίνη είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των ορμονών που ονομάζονται χημειοκίνες. Εξετάζεται για τη θεραπεία του διαβήτη, παίζει ρόλο στη κυτταρική προσκόλληση ενώ παρεμβαίνει και σε ανοσολογικούς μηχανισμούς επιτρέποντας τη στρατολόγηση T λεμφοκυττάρων στην περιοχή μιας βλάβης. Αν και δεν εμπλέκεται άμεσα στον νευροπαθητικό πόνο, η φρακταλκίνη επάγει τη σηματοδοτική οδό p38 παράγοντας αλλοδυνία στα πειραματόζωα. Επίσης η ενεργοποίηση της μικρογλοιακής οδού p38 και η κεντρική ευαισθητοποίηση που παράγεται με την χορήγηση φρακταλκίνης ή της κυστεινικής

πρωτεάσης καθεψίνης S εξαλείφεται σε αρουραίους γενετικά τροποποιημένους για το CX3CR1 γονίδιο (ποντίκια νοκ-άουτ).

Είναι σίγουρο σήμερα ότι γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, που δεν εκφράζουν τον υποδοχέα φρακταλκίνης CX3CR1 έχουν μειωμένο νευροπαθητικό πόνο, μειωμένες φλεγμονώδεις αντιδράσεις και λιγότερη ενεργοποιημένη μικρογλοία (Staniland, et al., 2010).

Τέλος, η μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1 και ο υποδοχέας της (CCR2) συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της μικρογλοίας και την παραγωγή νευροπαθητικού πόνου. Ενδορραχιαία χορήγηση MCP-1 παράγει απτική αλλοδυνία, ενώ χορήγηση εξουδετερωτικών αντισωμάτων για την MCP-1 μειώνουν την ένταση του νευροπαθητικού πόνου (Tracker, et al., 2009). Παρομοίως, γενετικά τροποποιημένα ποντίκια στα οποία δεν εκφράζεται ο υποδοχέας CCR2, δεν



Σχήμα 41. Καράβης Μ, 2019

εκδηλώνουν σοβαρά συμπτώματα νευροπαθητικού πόνου. Ο παράγων MCP-1 επάγεται και εκφράζεται στους πρωτοταγείς αισθητικούς νευρώνες μετά από περιφερική νευρική κάκωση (βλάβη) και μεταφέρεται κατά μήκος του νευράξονα μέχρι τις τελικές απολήξεις των αισθητικών νευρώνων στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου

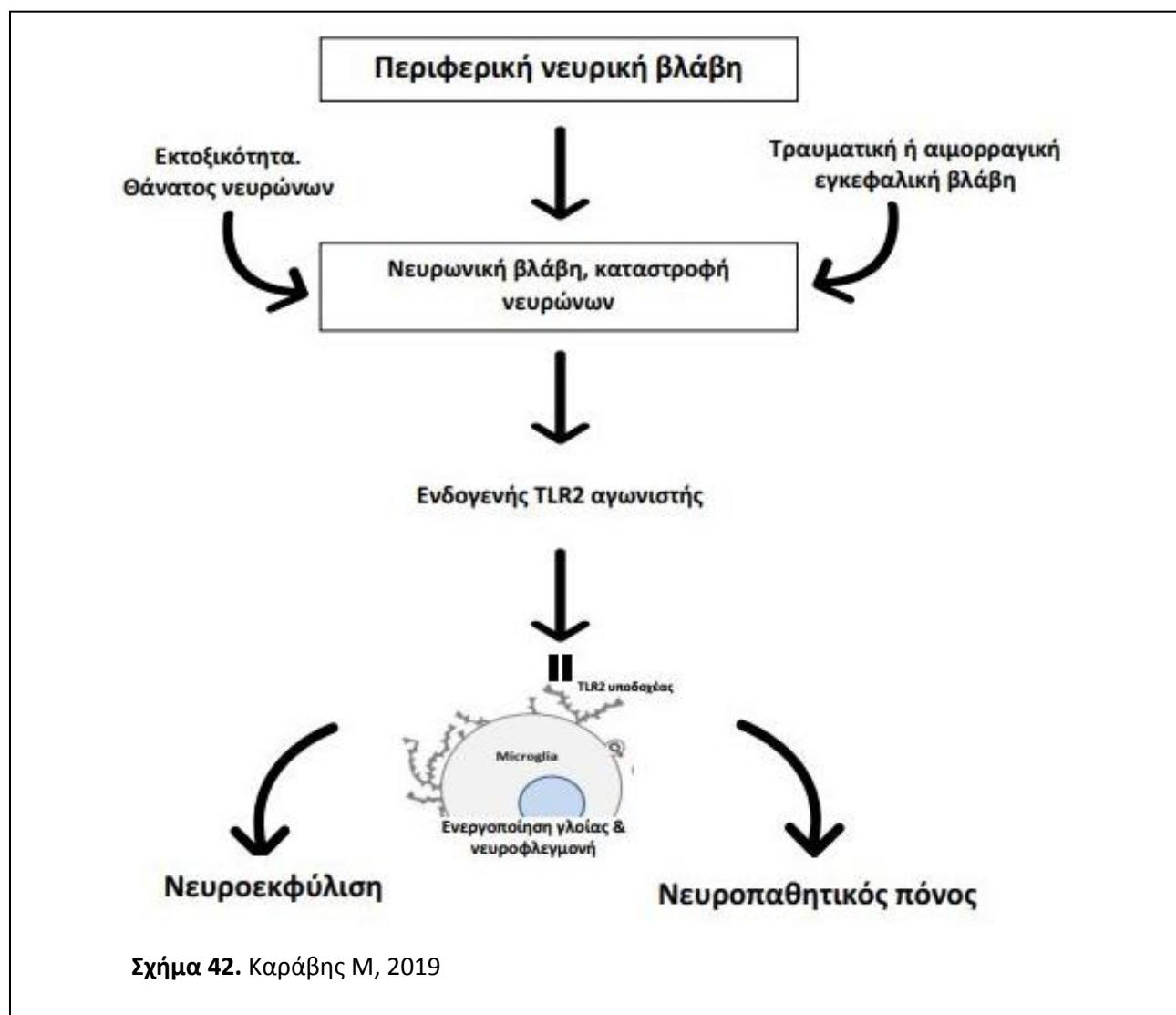
μυελού (Zhang & De Koninck, 2006). Εδώ, στον νωτιαίο μυελό τα μικρογλοιακά κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα CCR2, ο οποίος διαμεσολαβεί στην δράση της MCP-1 πρωτεΐνης, όπως επίσης στην επικοινωνία μεταξύ νευρικών κυττάρων και μικρογλοίας στον νευροπαθητικό πόνο. Θεωρείται ότι η πρωτεΐνη MCP-1 συμμετέχει στη διαδικασία της μορφολογικής μεταμόρφωσης της μικρογλοίας και στην ενεργοποίηση του σηματοδοτικής οδού p38.

Σε συνδυασμό με τους τρεις σημαντικούς παράγοντες που αναφέραμε (ATP, φρακταλκίνη και MCP-1) η ενεργοποίηση της μικρογλοίας κατά τη διάρκεια των πειραμάτων νευροπαθητικού πόνου εμπλέκει και άλλα ενδιαφέροντα μόρια, όπως οι μη-καταλυτικοί υποδοχείς τύπου Toll (TLR πρωτεΐνες με βασικό ρόλο στην έμφυτη ανοσοποίηση), τα μόρια συμπλόκου ιστοσυμβατότητας MHC τάξης (κύτταρα σημαντικά στην εκκίνηση ανοσοαποκρίσεων) και οι υποδοχείς κανναβινοειδών τύπου 2 (CB2 receptors) (σχήμα 42). Η συμμετοχή αυτών των σημαντικών ενδογενών συνδετών στον νευροπαθητικό πόνο δεν έχει διευκρινισθεί επαρκώς. Πρόσφατη εξέλιξη στην έρευνα της συμμετοχής της μικρογλοίας και της ενεργοποίησης της σε διάφορα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου αποτελούν στοιχεία για την έκφραση INF γ υποδοχέων, ErbB υποδοχέων και του διαμεμβρανικού ενζύμου NADPH οξυδάση 2 (Calvo, et al., 2010), (Kim, et al., 2010), (Tsuda, et al., 2009). Αυτοί εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη της νωτιαίας μικρογλοίας και συμμετέχουν με διάφορους τρόπους στη διατήρηση του φαύλου κύκλου του νευροπαθητικού πόνου μετά από νευρική βλάβη στην περιφέρεια.

Η εικόνα που έχουμε για τους μηχανισμούς αυτούς προέρχεται από πειραματικά δεδομένα σε ζώα (μοντέλα νευροπαθητικού πόνου) και επομένως δεν είναι ολοκληρωμένη. Είναι όμως εντυπωσιακή η συμμετοχή μη νευρικών κυττάρων, όπως τα μικρογλοιακά κύτταρα, που διαπιστώνεται σε πειραματικά μοντέλα νευροπαθητικού πόνου (απολίνωση περιφερικού νευρικού κλάδου). Είναι επομένως ανοικτή η συζήτηση για το αν η ενεργοποίηση της μικρογλοίας είναι ικανή και αναγκαία συνθήκη για να έχουμε νευροπαθητικό πόνο. Δεν γνωρίζουμε επίσης αν η ενεργοποίηση της μικρογλοίας είναι η αρχή, ένα ενδιάμεσο στάδιο, η το τέλος μιας διαδικασίας, που άρχισε στην περιφέρεια και θα συνεχιστεί, κατά πάσα πιθανότητα, στον εγκέφαλο (Echeverry, et al., 2008) (Kanda, et al., 2017).

4.2.3. Η μικρογλοία στον εγκέφαλο σε καταστάσεις χρόνιου πόνου

Σε αυτό το υποκεφάλαιο θα αναφερθούμε στην εγκεφαλική μικρογλοία και τους λόγους παρουσίας της στον εγκέφαλο. Για να μην παρεκκλίνουμε από τον στόχο της παρούσας διατριβής, θα κάνουμε μόνο μια μικρή αναφορά σχετικά με την σχέση της μικρογλοίας με την νευροφλεγμονή και την νευροεκφύλιση (το πώς η πρώτη οδηγεί στην δεύτερη), εστιάζοντας μόνο σε μερικά ενδιαφέροντα κλινικά παραδείγματα (Ransohoff, 2016). Επιλέξαμε, εκτός από μια αρχική περιγραφή (θα αφορά την δράση διαφόρων νευροδιαβιβαστών στην λειτουργία της μικρογλοίας), να ανασκοπήσουμε εργασίες που σχετίζονται με την εμπλοκή της μικρογλοίας στον χρόνια πόνο (Taylor, et al., 2016), στην νευροφλεγμονή (Carniglia, et al., 2017) (Skaper, et al., 2013), στη νευραλγία τριδύμου νεύρου (Davies, et al., 2010), σε εγκεφαλικό τραυματισμό, νευροεκφυλιστικές παθήσεις (Kim, et al., 2013), το ντοπαμινεργικό (reward) σύστημα



(Taylor, et al., 2015), στην διαβητική νευροπάθεια (Rajchgot, et al., 2019) και την εγκεφαλική ισχαιμία (Patel, et al., 2013) (Wake, et al., 2009).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, υποστηρίχθηκε ένθερμα η υπόθεση ότι τα γλοιακά κύτταρα, και ιδιαίτερα η μικρογλοία, συμμετέχουν στην εκδήλωση και διατήρηση του χρόνιου πόνου και ότι και το περιφερικό και το κεντρικό στοιχείο του χρόνιου πόνου θα μπορούσε να αποτελεί μια δυσλειτουργία της δραστηριότητας των γλοιακών κυττάρων (Totsch & Sorge, 2017). Θα μπορούσαμε εύκολα να φανταστούμε μία αλληλουχία γεγονότων που θα διατηρούν έναν αυτοδιατηρούμενο καταστροφικό κύκλο μεταξύ νευροδιαβιβαστών και μικρογλοίας / αστροκυττάρων. Αυτή η υπόθεση δεν θα μπορούσε να είναι ορθή χωρίς να περιγραφούν οι μηχανισμοί, να αναφερθούν στοιχεία από τη βασική έρευνα και να στοιχειοθετηθεί, όσο είναι δυνατόν, η συμμετοχή των νευροπεπτιδίων στην ενεργοποίηση της μικρογλοίας.

Τα νευροπεπτίδια είναι μικρά μόρια αμινοξέων που παράγονται κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, από το νευρικά κύτταρα. Έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν την νευρωνική δραστηριότητα και μπορούν να επηρεάσουν ένα ευρύ φάσμα κεντρικών και περιφερικών λειτουργιών όπως είναι η θερμορύθμιση, η αναπαραγωγή, η ρύθμιση του ύπνου, της πείνας, της δίψας και του κορεσμού, τον κερκάρδιο ρυθμό και φυσικά όλες τις διαστάσεις του πόνου. Είναι επίσης μείζονες ρυθμιστές της ανοσιακής απάντησης και της φλεγμονής. Επηρεάζουν τον βαθμό ευαισθητοποίησης του περιφερικού και του κεντρικού συστήματος στον πόνο και παίζουν σημαντικό ρόλο στην νευρογένεση, δρώντας όχι μόνο στα νευρικά αλλά και στα γλοιακά κύτταρα.

Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία για τον ρόλο των νευροδιαβιβαστών στην λειτουργία της μικρογλοίας. Νευροπεπτίδια όπως το νευροπεπτίδιο Υ (NPY), το αγγειοενεργό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP), το πεπτίδιο ενεργοποίησης αδενυλικής κυκλάσης της υπόφυσης (PACAP), η σωματοστατίνη (somatostatin), η κορτιστατίνη (cortistatin), οι ταχυκινίνες (tachykinins), το πεπτίδιο που είναι συνδεδεμένο με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP), η λεπτίνη (leptin), η γκρελίνη (ghrelin) και τα νευροπεπτίδια που προέρχονται από το γονίδιο POMC (proopiomelanocortin – τοξοειδή πυρήνας υποθαλάμου) όπως η αδενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), η ορμόνη διέγερσης μελανοκυττάρων (α -MSH – melanocyte-stimulating hormone) και η β - ενδορφίνη (β -END) έχουν μελετηθεί διεξοδικά και φαίνεται ότι επηρεάζουν άμεσα και καίρια την λειτουργικότητα των μικρογλοιακών κυττάρων. Αυτό είναι εφικτό διότι τα μικρογλοιακά κύτταρα διαθέτουν και εκφράζουν στην κυτταρική τους μεμβράνη εξειδικευμένους υποδοχείς για όλα αυτά τα νευροπεπτίδια. Οι ίδιοι υποδοχείς

οποειδών (μ, δ, και κ υποδοχείς) που εκφράζονται στα νευρικά κύτταρα έχουν εντοπιστεί στην μεμβράνη των ανοσιακών κυττάρων, ιδιαίτερα όμως της μικρογλοίας, συμμετέχοντας στην ρύθμιση της αλγοευαισθησίας. Επομένως, η ενεργοποίηση και των μη νευρικών κυττάρων, παράλληλα με τα γνωστά νευρικά δίκτυα, στην έκκριση (ή και χορήγηση) οπιοειδών προκαλεί υπερδραστηριοποίηση και υπερέκφραση των υποδοχέων της μεμβράνης και τροποποίηση της φυσιολογικής παραγωγής προφλεγμονωδών ουσιών, όπως οι κυτταροκίνες, οι χημειοκίνες και οι παράγοντες ανάπτυξης (Pergolizzi, et al., 2016). Με αυτόν τον τρόπο η παρουσία και η πυκνότητα των νευροπεπτιδίων αυτών επιδρούν άμεσα στην μικρογλοιακή δραστηριότητα και επηρεάζουν την φλεγμονή, την νευροεκφύλιση και την ευαισθησία στον πόνο (πλήρης ανασκόπηση: (Carniglia, et al., 2017). Στις μελέτες (αλλά και στην συγκεκριμένη ανασκόπηση) είναι σαφής ο κυρίαρχος ρόλος των μικρογλοιακών κυττάρων στον παθολογικό πόνο και στην κεντρική ευαισθητοποίηση. Η μελέτη των νευροπεπτιδίων ως κεντρικά και περιφερικά δρώντες μεσολαβητές ή ως παράγοντες απενεργοποίησης της επιθετικής δραστηριότητας της μικρογλοίας θα αποτελέσει ένα πολλά υποσχόμενο, νέο πεδίο έρευνας στην βιοιατρική επιστήμη (Pannell, et al., 2014) (Patel, et al., 2011).

Τα στοιχεία που είχαμε την ευκαιρία να ανασκοπήσουμε ήταν μερικές φορές εντυπωσιακά. Βιοτεχνολόγοι, βιολόγοι και ερευνητές (Wake, et al., 2009) (Bennett & et al, 2016) (Taylor, et al., 2016) (Zhang & et al, 2019) χρησιμοποίησαν τεχνολογία αιχμής για την έρευνα των ιδιοτήτων και τη δραστηριότητα των κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως την μικροσκοπία διέγερσης δύο φωτονίων, μια τεχνική απεικόνισης με την χρήση φθορισμού που επιτρέπει την παρατήρηση ζωντανών και λειτουργούντων ιστών. Για να αποκαλύψουν την σχέση νευρικών κυττάρων και μικρογλοίας στον εγκέφαλο χρησιμοποίησαν διαγονιδιακά ποντίκια (EGFP mouse) στα οποία εκφράστηκαν φθορίζουσες χρωστικές ουσίες σε νευρικά κύτταρα και μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία παρακολουθήθηκαν με ένα συνεστιακό φωτοευαίσθητο μικροσκόπιο. Ανακοίνωσαν ότι η ήρεμη μικρογλοία σε έναν υγιή εγκέφαλο έρχεται σε άμεση επαφή με τους νευρώνες και τις εγκεφαλικές συνάψεις, προσυναπτικά και μετασυναπτικά, διατηρώντας την στενή επαφή για περίπου 4-5 λεπτά της ώρας. Αυτή η επαφή πραγματοποιείται με την διαμεσολάβηση χημειοελκυστικών ουσιών και απωθητικών ή προσελκτικών σηματοδοτικών μορίων και υποδοχέων επιφανείας. Είναι εντυπωσιακό ότι στην περιοχή της παρασκιάς (penumbra), μετά από ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η επαφή νευρώνων/μικρογλοίας διατηρείται για χρόνο μεγαλύτερο από μία ώρα. Το γλουταμικό

οξύ, το ATP, οι BDNF και διάφορες χημειοκίνες είναι οι πιθανοί υποψήφιοι παράγοντες που θεωρούνται υπεύθυνοι για την επικοινωνία αυτή, συνεπικουρούμενοι από τα ηλεκτρικά σήματα της νευρικής δραστηριότητας (Nimmerjahn, et al., 2005). Για όλα τα ανωτέρω η μικρογλοία διαθέτει υποδοχείς και εξειδικευμένους αισθητήρες, ώστε να ανταποκρίνεται στην νευρωνική πρόσκληση. Το εξωκυττάριο ATP όμως φαίνεται να αποτελεί το σημαντικότερο στοιχείο για την κινητικότητα της μικρογλοίας (Davalos, et al., 2005). Ο χρόνος επαφής φαίνεται ότι ρυθμίζεται από επιφανειακούς υποδοχείς και προσδέτες που βρίσκονται στην μεμβράνη των κυττάρων της μικρογλοίας, με πρωτεύοντα ρόλο τον αντιγονικό παράγοντα μείζονος ιστοσυμβατότητας τάξεως I και II, ο οποίος αυξάνεται στον εγκέφαλο σε πολλές και ποικίλες παθολογικές καταστάσεις. Οι ερευνητές παρατήρησαν και κατέγραψαν προσυναπτικά κομβία τα οποία εξαφανίσθηκαν λίγα λεπτά μετά από παρατεταμένη επαφή της μικρογλοίας με τον νευρώνα, γεγονός που συνιστά άμεση παρέμβαση στην λειτουργία του νευρώνα. Φαίνεται ότι αυτή η άμεση επαφή κινητοποιεί έναν καταρράκτη γεγονότων που οδηγεί στην εξαφάνιση δυσλειτουργικών ή κατεστραμμένων συνάψεων. Αυτό οδηγεί σε κάποιο βαθμό λειτουργικής διαταραχής των συγκεκριμένων νευρικών κυκλωμάτων, φαίνεται όμως ότι συμβαίνει συχνά στους νευρώνες του φλοιού μετά από μια φλεγμονώδη κατάσταση. Η ακριβής αλληλουχία των γεγονότων δεν είναι ακόμη γνωστή, είναι σίγουρο όμως ότι στο μέλλον θα υπάρξουν και άλλες έρευνες στο πεδίο της σχετιζόμενης με την δραστηριότητα επικοινωνία νευρώνων/μικρογλοίας σε υγιή και ισχαιμούντα εγκέφαλο (Wake, et al., 2009).

Σχετικά με την έρευνα του ρόλου της εγκεφαλικής μικρογλοίας στον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο θα συμπεριλάβουμε μια πρόσφατη έρευνα του πανεπιστημίου της Καλιφόρνια που έγινε σε τρωκτικά του εργαστηρίου (Taylor, et al., 2016). Μελετήθηκε η συμπεριφορά της μικρογλοίας σε ένα μοντέλο νευροπαθητικού πόνου μέσω παρατεταμένης συμπίεσης του ισχιακού νεύρου. Η μελέτη της ενεργοποιημένης μικρογλοίας έγινε δύο εβδομάδες μετά τη συμπίεση, διάστημα μετά το οποίο η υπερευαίσθησία του νεύρου έχει πλέον εγκατασταθεί. Χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι ποσοτικού προσδιορισμού και απεικονιστικές τεχνικές. Για την ανατομική οπτικοποίηση και τον εντοπισμό συγκεκριμένων πρωτεϊνών και αντιγόνων χρησιμοποιήθηκαν ανοσοκυτταροχημικές μέθοδοι δύο εβδομάδες μετά την νευρική βλάβη. Αυτό επιλέχθηκε από τους ερευνητές διότι είχαν επισημάνει σε παλαιότερες εργασίες ότι τότε εμφανίζεται η μέγιστη ενεργοποίηση της μικρογλοίας στους

νευρώνες με κατεχολαμινεργική δράση στο πρόσθιο καλυπτρικό σύστημα VTA (Ventral Tegmental Area ή Ventral Striatum) (Taylor, et al., 2014). Χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο για να ποσοτικοποιηθούν οι μετρήσεις και να υπολογιστεί το ακριβές μέγεθος των μικρογλοιακών κυττάρων ανά εγκεφαλική περιοχή και ανά τομή ξεχωριστά. Διαπιστώθηκε ότι η περιφερική νευρική βλάβη οδήγησε σε σημαντική μικρογλοιακή ενεργοποίηση εγκεφαλικών περιοχών σχετιζόμενων με τον χρόνιο πόνο και την συγκινησιακή / συναισθηματική συμπεριφορά όπως ο θάλαμος, ο σωματoαισθητικός φλοιός και περιοχές του μεταιχμακού συστήματος. Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος επηρέασε, εκτός του νωτιαίου μυελού, όλη την σωματoαισθητική οδό (Taves, et al., 2016). Αυτό καταγράφηκε και σε νευροπαθητικό πόνο μετά από χημειοθεραπεία, ο οποίος προκάλεσε ενεργοποίηση της μικρογλοίας σε πολλές εγκεφαλικές περιοχές ταυτόχρονα, συμπεριλαμβανομένων του θαλάμου, της περιϋδραγωγίου φαιάς ουσίας, του φλοιού του προσαγωγίου, της δευτεροταγούς αισθητικής περιοχής και της μεσαίας δέσμης του εμπρόσθιου εγκεφάλου (forebrain bundle) (Di Cesare Mannelli, et al., 2013). Η διαφορά της παρούσας μελέτης (Taylor, et al., 2016) είναι ότι η εκτεταμένη ενεργοποίηση που καταγράφηκε έγινε μετά από περιφερική νευρική βλάβη και όχι με τη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, που όλοι περιμένουμε να δρουν πιο συστηματικά και διάχυτα. Αυτό το στοιχείο θέτει το εύλογο ερώτημα για το ποια ακριβώς σήματα ή μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την ενεργοποίηση της μικρογλοίας τόσο μακριά από την ιστική βλάβη και γιατί άλλες περιοχές του εγκεφάλου, εξίσου σημαντικές, όπως για παράδειγμα η κινητική περιοχή, δεν ενεργοποιούνται. Η σημαντικότερη και εκτενέστερη ενεργοποίηση της μικρογλοίας παρατηρήθηκε πάντα ετερόπλευρα της εγκεφαλικής βλάβης, εκεί δηλαδή που ήταν αναμενόμενο. Παρότι δεν γνωρίζουμε ποια σήματα ενεργοποιούν και κινητοποιούν τη μικρογλοία, φαίνεται ότι αυτά έχουν σχέση με τις προσαγωγές δέσμες της προσβεβλημένης περιοχής (Taylor, et al., 2016).

Η ίδια ομάδα, είχε ανακοινώσει ένα χρόνο πριν (Taylor, et al., 2015) ότι μια περιφερική βλάβη νεύρου ενεργοποιεί την μικρογλοία εκλεκτικά και εστιασμένα στη περιοχή του μεσο-μεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος, επηρεάζοντας όλο το κύκλωμα ανταμοιβής που σχετίζεται με την ντοπαμίνη. Αυτή η έρευνα επισημαίνει την εκτεταμένη μικρογλοιακή ενεργοποίηση στον εγκέφαλο μετά από περιφερική βλάβη νεύρου και την εμπλοκή νευρωνικών συστημάτων που δεν σχετίζονται με την επεξεργασία του πόνου αλλά με την συγκινησιακή / συναισθηματική συμπεριφορά και

το σύστημα ανταμοιβής. Διαταραχή του συστήματος αυτού (VTA) έχει παρατηρηθεί με fMRI σε ασθενείς με ινομυαλγία (Loggia, et al., 2015).

Ένα πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης υποστηρίζει την φαρμακευτική παρέμβαση στον μικρογλοιακό πληθυσμό ως έναν αναδυόμενο στόχο για τον πόνο της διαβητικής νευροπάθειας (Rajchgot, et al., 2019). Πιο αναλυτικά ενήλικοι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ένα μοντέλο ποντικού για τη μελέτη της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας (db/db mouse) δείχνουν αυξημένα επίπεδα ενεργοποιημένης μικρογλοίας στους ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια (Arroba & Valverde, 2017), ενώ φαρμακολογική αναστολή της νωτιαίας μικρογλοίας ανακουφίζει τα συμπτώματα της διαβητικής νευροπάθειας (Sun, et al., 2015) (Lin, 2017). Από τις υπάρχουσες αναφορές συνάγουμε το συμπέρασμα ότι η μικρογλοία συμμετέχει και ίσως προκαλεί τον πόνο στη διαβητική νευροπάθεια, ίσως δε να επιβαρύνει την μεταβολική βλάβη του περιφερικού νεύρου. Τα επίπεδα της ενεργοποιημένης μικρογλοίας βρέθηκαν να συμπίπτουν (και επομένως σχετίζονται άμεσα) με υπερδραστηριότητα του θαλάμου, οι θαλαμικοί πυρήνες των ασθενών με διαβητική νευροπάθεια έχουν αυξημένη αιμάτωση, τα νευρικά κύτταρα εμφανίζουν αυτόματη δραστηριότητα, ενώ παρατηρείται επέκταση του δεκτικού πεδίου των νευρώνων και διαταραχές στην νευρωνική συνδεσιμότητα. Επιπρόσθετα, έρευνες δείχνουν ότι η ενεργοποιημένη μικρογλοία είναι υπεύθυνη για την διαβητική νευροπάθεια σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων με διαβήτη τύπου 2 (έλαβαν λιπώδη τροφή για δύο εβδομάδες και μετά χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στρεπτοζοτοκίνη) και η διαβητική νευροπάθεια που αναπτύσσεται μπορεί να αντιστραφεί μετά από χορήγηση γκαμπαπεντίνης ή μινοκυκλίνης (Talbot, et al., 2010) (Rajchgot, et al., 2019).

Ο μηχανισμός και η συμμετοχή της ενεργοποιημένης μικρογλοίας στον πόνο της διαβητικής νευροπάθειας αξίζει σε περιγραφεί. Η διαβητική υπεργλυκαιμία αυξάνει την μικρογλοιακή οξειδάση NADPH (νικοτιναμιδική αδενίνη δινουκλεοτιδική φωσφορική οξειδάση) και την επαγωγική συνθάση νιτρικού οξειδίου iNOS προάγοντας την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και υπεροξυνιτρώδη ($\text{ONOO}^\cdot$), ισχυροί παράγοντες οξειδώσεως και νιτρώσεως (Li, et al., 2005). Ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του άξονα iNOS-NO-NRS η μικρογλοία μετατρέπεται σε σημαντική πηγή παραγωγής ελεύθερων ριζών στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού των ζώων με διαβητική νευροπάθεια. Η απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου (NO) από την μικρογλοία αναστέλλει την νευρωνική κυτοχρωμική οξειδάση, παρεμποδίζοντας την κυτταρική αναπνοή και μειώνοντας την παραγωγή ATP. Επιπρόσθετα, η παρουσία των

παραγόντων οξειδώσεως και νιτρώσεως ROS και NOS εξαντλούν το ενδοθηλιακό νιτρικό οξείδιο (NO), έναν δηλαδή σημαντικό αγγειοκινητικό παράγοντα, με αποτέλεσμα την συμμετοχή τους στην γένεση της μικροαγγειοπάθειας του διαβητικού (και σε επίπεδο νευρικών αγγείων – vasa nervorum) (Quan, et al., 2007). Η μείωση της αιματικής παροχής στο νεύρο οδηγεί σε υποξία και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία του νευρικού κυττάρου με συνέπεια ενεργειακή ανεπάρκεια και νευρωνικό θάνατο. Σε μία παράλληλη μεταβολική οδό η αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου οδηγεί σε διαταραχή της αξονικής διαβίβασης και στη μείωση της ικανότητας του νεύρου να αποκαταστήσει τις βλάβες από την μεταβολική διαταραχή (την υποξία), με αποτέλεσμα επιδείνωση της νευρικής λειτουργίας και του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια. Η έκθεση των μικρογλοιακών κυττάρων σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης αυξάνει την έκφραση του αγγελιοφόρου RNA (mRNA) για παράγοντες όπως ο TNFα και την μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη 1 (MCP-1, κυτταροκίνη γνωστή και ως CCL2) οι οποίες διαχέονται στον εξωκυττάριο χώρο και διεγείρουν τους κυτταρικούς νευρώνες με επιζήμιο τρόπο. Αυξάνει επίσης την ενεργοποίηση των πουρινεργικών υποδοχέων P2Y₁₂ και P2T₁₃ που πυροδοτούν την παραγωγή IL-1β και IL-6, στοιχεία που έχουν συλλεγεί από μοντέλα τρωκτικών με διαβητική πολυνευροπάθεια. Η έκθεση της μικρογλοίας σε τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (RAGE) οδηγεί στην απελευθέρωση χημειοκινών CCL3, CCL5 και CXCL12, η παρουσία των οποίων ενεργοποιεί ακόμη περισσότερο την μικρογλοία και τα γειτονικά της κύτταρα. Τελικά, η μικρογλοία θα φαγοκυτταρώσει την μυελίνη των νευρώνων επιδεινώνοντας την περιφερική νευροπάθεια και το νευρωνικό έλλειμμα στον σακχαρώδη διαβήτη (Rajchgot, et al., 2019).

Μια άλλη σημαντική ανασκόπηση με αντικείμενο τον ρόλο της μικρογλοίας και τον στοματο-προσωπικό πόνο επικεντρώθηκε την κεντρική ενεργοποίηση της μικρογλοίας (Davies, et al., 2010). Από τα στοιχεία που δημοσιεύθηκαν, το εντυπωσιακότερο αφορούσε την διερεύνηση της δραστηριότητας και του πολλαπλασιασμού της μικρογλοίας στον πόνο μετά από άμεση νευρική βλάβη κλάδων του τριδύμου νεύρου σε χειρουργική αφαίρεση δοντιού (π.χ. του 3^{ου} τραπεζίτη), του κάτω ινιακού νεύρου ή του κάτω φατνιακού νεύρου. Εντοπίστηκαν αυξημένοι πληθυσμοί ενεργής μικρογλοίας στις κεντρικές απολήξεις (πυρήνες) του τριδύμου νεύρου και πάντοτε ανάλογα και εν σχέση με το τρωθέν νεύρο. Αυτό δείχνει ότι ακόμη και μετά από μια περιφερική βλάβη, η απάντηση της μικρογλοίας είναι σημαντική και

αφορά τις κεντρικές απολήξεις του νεύρου που έχει τρωθεί (Melzer, et al., 1997). Με το συμπέρασμα αυτό συμφωνούν και άλλες, πιο πρόσφατες ανασκοπήσεις (Hossain, et al., 2017).

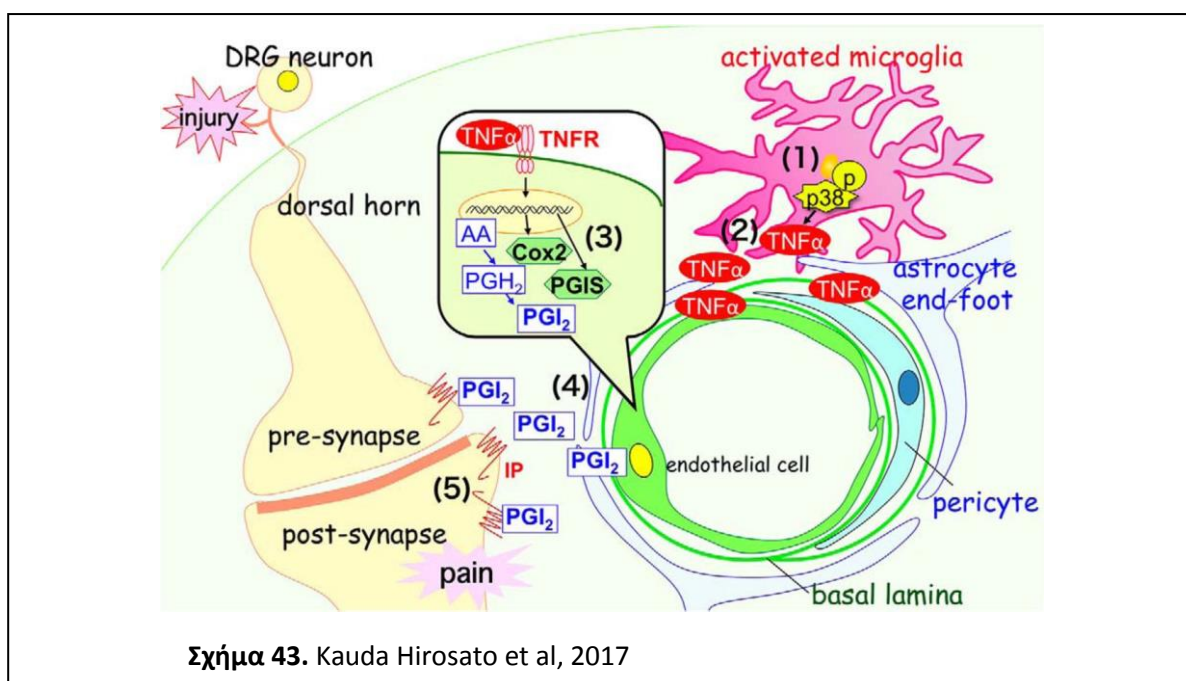
Θεωρείται ότι στον νευροπαθητικό στοματοπροσωπικό πόνο η νευρική βλάβη αρχικά ενεργοποιεί την ανοσιακή απάντηση γύρω από την περιοχή της βλάβης, πολύ τοπικά και συγκεκριμένα. Διάφοροι χημικοί παράγοντες (μεσολαβητές φλεγμονής) από τα νευρικά και τα ανοσιακά κύτταρα ευαισθητοποιούν την περιοχή ευρύτερα και σχετικά σύντομα η ευαισθητοποίηση κεντριοποιείται. Η μικρογλοία και η αστρογλοία ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται στην περιοχή του αισθητικού και κινητικού πυρήνα του τριδύμου νεύρου προκαλώντας κινητικές διαταραχές και διαταραχές αισθητικότητας. Φαρμακολογικά, αναστολή της εγκεφαλικής μικρογλοίας μειώνει την ένταση του νευροπαθητικού πόνου. Η συνεχής επικοινωνία των νευρώνων με την νευρογλοία πρέπει να θεωρείται δεδομένη.

Θα επεκτείνουμε την μελέτη του ρόλου της εγκεφαλικής μικρογλοίας εξετάζοντας την συμπεριφορά της στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, όπως για παράδειγμα η νόσος Alzheimer, ασθένεια για την οποία ο ρόλος της μικρογλοίας έχει ερευνηθεί εκτενώς, δεν είναι όμως πλήρως αποσαφηνισμένος (Katsumoto, et al., 2018). Αυτή η θανατηφόρα και σταδιακά εξελισσόμενη νόσος περιεγράφηκε πρώτη φορά από τον Alois Alzheimer το 1907 και χαρακτηρίζεται από προοδευτική διαταραχή μνήμης και γνωστικών ικανοτήτων. Κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως γεροντική άνοια – νόσος Alzheimer ορίζεται η επίκτητη, γενικευμένη βλάβη των ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών, περιλαμβανομένων της μνήμης, της ικανότητας αντιμετώπισης καθημερινών προβλημάτων της ζωής, της εκτέλεσης των κοινωνικών λειτουργιών, της γλωσσικής επικοινωνίας, του ελέγχου των συγκινησιακών αντιδράσεων, χωρίς σημαντική ελάττωση της συνείδησης. Η νόσος Alzheimer διαφέρει ελάχιστα από την γεροντική άνοια τύπου Alzheimer, γιατί και δεν θα επιμείνουμε στις διαγνωστικές λεπτομέρειες που διαφοροποιούν τη μια από την άλλη (Κουρουνάκης & Ρέκκα, 2018). Σε βιοψίες εγκεφάλου εμφανίζονται δύο παθολογοανατομικά ευρήματα: α) ενδονευρωνικοί σχηματισμοί αποτελούμενοι κυρίως από πολυφωσφορυλιωμένη τ-πρωτεΐνη, που ονομάζονται νευροϊνώδεις κόμβοι και β) νευριτικές ή αμυλοειδείς πλάκες ή πλάκες άνοιας ή πλάκες Αβ, που είναι εξωκυττάριοι σφαιρικοί ή ωοειδείς σχηματισμοί μεγέθους 2nm. Εντοπίζονται κυρίως σε ιππόκαμπο, αμυγδαλή και τον φλοιό του μετωπιαίου λοβού. Βρίσκονται κοντά σε κατεστραμμένους ή εξοιδημένους νευρώνες και περιβάλλονται από κύτταρα

μικρογλοίας. Έχουν έναν πυρήνα από πεπτίδια ο οποίος περιβάλλεται από ράκη κατεστραμμένων νευριτών, θραύσματα νευρώνων και αξονικών απολήξεων και κυττάρων μικρογλοίας (Κουρουνάκης & Ρέκκα, 2018). Ενώ, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε τρωκτικά έχει εντοπιστεί μικρογλοία ως βασικό συστατικό της αμυλοειδούς πλάκας, ο ακριβής ρόλος της δεν είναι γνωστός, υπάρχουν στοιχεία, όμως, ότι είναι διττός: στην αρχική φάση του σχηματισμού της πλάκας αμυλοειδούς είναι προστατευτικός, αργότερα όμως, όσο η ασθένεια εξελίσσεται, η ομοιοστατική δράση της μικρογλοίας χάνεται (Kim, et al., 2013). Σε διαγονιδιακά ποντίκια αποκαλύφθηκε ένας σημαντικός ρόλος της μικρογλοίας στην επίσπωση του κυτταρικού θανάτου και της νευρικής απώλειας μέσω της χημειοκίνης που σχετίζεται με τον υποδοχέα φρακταλκίνης CX3CR1 (Fuhrmann, et al., 2010). Αυτό το εύρημα, όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί και διερευνηθεί επαρκώς. Στοχευμένη απαλοιφή του υποδοχέα φρακταλκίνης σε πειραματικό μοντέλο νόσου Alzheimer σε ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα την τροποποίηση της ενεργοποίησης της μικρογλοίας και της αποτελεσματικότερης απομάκρυνσης του νευροτοξικού β-αμυλοειδούς (Liu, et al., 2010). Απαιτούνται πιο εκτεταμένες και επίμονες έρευνες για να διευκρινισθεί ο κυτταρικός μηχανισμός μέσω του οποίου η μικρογλοία συμμετέχει στην εξέλιξη της νόσου Alzheimer (Hansen, et al., 2018) (Navaro & et al, 2018). Όμως, ας θυμηθούμε ότι στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, η συμμετοχή των μικρογλοιακών κυττάρων έχει επιβεβαιωθεί και σε πειραματικά μοντέλα μίμησης της νόσου του κινητικού νευρώνα. Η στοχευμένη διαγραφή μετάλλαξης της υπεροξειδικής δισμουτάσης της μικρογλοίας προκάλεσε αύξηση του χρόνου ζωής των πειραματοζώων (Hatori, et al., 2002). Παρόμοια στοιχεία προκύπτουν από πειράματα σε μοντέλα απομυελινωτικής νόσου. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας στην πολλαπλή σκλήρυνση δεν φαίνεται να περιορίζεται στις περιοχές απομυελίνωσης, αλλά διάχυτα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, στην φαιά και την λευκή ουσία ταυτόχρονα (συσσωματώματα μικρογλοιακών κυττάρων) (King, et al., 2009). Μπορούμε εύκολα να θεωρήσουμε ότι η παρουσία της μικρογλοίας είναι προστατευτική και εξυπηρετεί μηχανισμού ομοιόστασης, δρα δηλαδή προστατευτικά, όπως κάνουν τα ιστικά μακροφάγα κύτταρα, παρεμβαίνοντας υπέρ της αποκατάστασης και όχι υπέρ της περαιτέρω καταστροφής. Όμως τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα παράγουν μονοξειδίο του αζώτου, ενεργείς ρίζες οξυγόνου, γλουταμικό οξύ και κυτταροκίνες, ουσίες που όλες τους έχουν νευροτοξική δράση στα γειτονικά ολιγοδενδροκύτταρα, τα κύτταρα δηλαδή που είναι υπεύθυνα για την επαναμυελίνωση των νευρώνων.

4.3. ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΤΗΝ ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑ

Η σημερινή θεραπευτική πρακτική για την θεραπευτική αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου επικεντρώνεται στην μείωση της διεγερσιμότητας των νευρώνων στο περιφερικό ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτό επιτυγχάνεται χορηγώντας φάρμακα που τροποποιούν την δραστηριότητα των ιοντικών διαύλων (gabapentin, pregabalin, καψαϊκίνη, τοπικά αναισθητικά όπως η λιδοκαΐνη κλπ.) ή ενισχύοντας την συμμετοχή και την εμπλοκή του ενδογενούς συστήματος αναλγησίας (τρικυκλικά αντικαταθλιπτική και οπιοειδή) (Scholz & Woolf, 2007). Εφόσον η συμμετοχή τους μικρογλοίας στην γένεση και διατήρηση του νευροπαθητικού πόνου έχει ήδη επιβεβαιωθεί η αναζήτηση νέων φαρμάκων για την τροποποίηση τους λειτουργίας των ανοσιακών κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος ήταν μονόδρομος (Martzia, 2016). Εξ άλλου, τους οι ειδικοί του πόνου ισχυρίζονται, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για νέα, ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα για τον νευροπαθητικό πόνο, και είναι πιθανόν αυτά να προέλθουν από μια συνδυασμένη θεραπεία που θα στοχεύει τόσο τα νευρικά (νευρώνες) όσο και τα μη νευρικά κύτταρα (την μικρογλοία και τα υψηλής εξειδίκευσης, πολυλειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων) (σχήμα 43).



Η κυτταροκίνη TNFα παράγεται μέσω της ενεργοποίησης της σηματοδοτικής οδού p38 της μικρογλοίας και επάγει την έκφραση των COX2 και PGIS στα ενδοθηλιακά κύτταρα στον νωτιαίο μυελό. Ο IP υποδοχέας (υποδοχέας

προστακυκλίνης που δεσμεύει την προσταγλανδίνη PGI₂) στους νωτιαίους νευρώνες μπορεί να συμμετέχει στην αύξηση της έντασης του πόνου μετά τη δέσμευση της PGI₂ από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Kanda, et al., 2017). Τα ευρήματα αυτά, που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα, «υπονοούν» ότι μία ταυτόχρονη τριπλή φαρμακευτική στόχευση της μικρογλοίας, των νευρώνων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αντίστοιχα φάρμακα (COX2 αναστολείς και ανταγωνιστές του υποδοχέα προστακυκλίνης), μπορεί να είναι αποτελεσματική στον νευροπαθητικό πόνο μετά από μια περιφερική νευρική βλάβη, ιδιαίτερα αν δοθεί νωρίς, τις πρώτες 24-48 ώρες μετά την κάκωση.

Δείξαμε ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα έχουν καθοριστικό ρόλο στην απάντηση σε έναν άμεσο τραυματισμό (Block, 2016) ή ισχαιμία στην περιοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, σε αυτοάνοσα νοσήματα του ΚΝΣ, τους η πολλαπλή σκλήρυνση και σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις, τους το Parkinson και το Alzheimer. Έχουμε ήδη αναφέρει ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα προέρχονται από το αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο του μυελού των οστών και μοιράζονται πολλά κοινά λειτουργικά στοιχεία με τα μακροφάγα κύτταρα τους περιφέρειας. Γι' αυτό δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι μετά από μια νευρική (ιστική) βλάβη, είναι τα πρώτα που αντιδρούν σχηματίζοντας πυκνά συσσωματώματα γύρω από τα κυτταρικά σώματα των υπό απειλή νευρώνων, στο επίπεδο των προσθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού. Οι εικόνες είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούμε σε συγκεντρώσεις μακροφάγων κυττάρων γύρω από τους αισθητικούς νευρώνες (στα οπίσθια νωτιαία γάγγλια) μετά από περιφερική νευρική βλάβη.

Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας του νωτιαίου μυελού, τόσο στα πρόσθια όσο και στα οπίσθια πέταλα αγγίζει το μέγιστο σημείο μια εβδομάδα μετά από ιστική νευρική βλάβη και ακολουθεί μια σταδιακή αποκλιμάκωση που διαρκεί αρκετές εβδομάδες. Αυτή η απάντηση φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την περιφέρεια, δηλαδή από το μέγεθος της περιφερικής φλεγμονής (Denk, et al., 2016) (Martzia, 2016).

Με την σταδιακή κατανόηση των μηχανισμών επιστράτευσης των μικρογλοιακών κυττάρων έγινε σαφές από τους ερευνητές ότι υπάρχει μια διαρκής, σύνθετη και αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ νευρικών κυττάρων και μικρογλοίας αλλά και των γλοιακών κυττάρων μεταξύ τους. Η σημαντικότερη ίσως οδός σηματοδότησης για τον νευροπαθητικό πόνο αφορά την δράση του ATP στους πουρινεργικούς υποδοχείς της μεμβράνης των μικρογλοιακών κυττάρων (Kuboyama, et al., 2011). Τα

μικρογλοιακά κύτταρα εκφράζουν P2RX4, P2RX7, P2RY2, P2RY6 και P2RY12 υποδοχείς και το ATP (μέσω αυτών των υποδοχέων) είναι ο δυναμικός διεγέρτης της μικρογλοίας *in vivo* και *in vitro* (Tsuda, et al., 2003) (Melzer, et al., 1997). Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι τονική διέγερση της νωτιαίας μικρογλοίας με ATP προκαλεί (μέσω τους δέσμευσης του ATP στον υποδοχέα P2RX) απελευθέρωση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα BDNF (και σύνθεση IL-1β), ο οποίος αντιστρέφει το ηλεκτρικό δυναμικό των νευρώνων στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Αυτή η αλλαγή στο δυναμικό εμποδίζει τους ανασταλτικούς GABA νευρώνες να ελέγξουν τα νευρικά σήματα με αποτέλεσμα μηχανική αλλοδυνία (Coull, et al., 2003). Η φαρμακολογική αναστολή του P2RX4 υποδοχέα μειώνει την μηχανική αλλοδυνία μετά από νευρική βλάβη χωρίς να επηρεάζει την σχετιζόμενη με τον πόνο συμπεριφορά των πειραματόζωων (Tsuda, et al., 2003). Συμπερασματικά, και μετά από αυτήν την ανασκόπηση προκύπτει ότι η φαρμακευτική παρέμβαση στον νευροπαθητικό πόνο θα πρέπει να συμπεριλάβει και τα μη νευρικά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Με δεδομένη, λοιπόν, τη συμμετοχή της μικρογλοίας στην εκδήλωση του νευροπαθητικού πόνου και τον κρίσιμο ρόλο που παίζουν οι ουσίες που επάγονται από τα μικρογλοιακά κύτταρα πάνω στα νευρικά αισθητικά κύτταρα του νωτιαίου μυελού, είναι λογικό να θεωρήσουμε ότι νέα φάρμακα, που θα στοχεύουν τα συγκεκριμένα σηματοδοτικά μονοπάτια, θα αποδειχθούν αποτελεσματικά στον πόλεμο ενάντια στον δυσίατο νευροπαθητικό πόνο. Εφόσον τα μικρογλοιακά κύτταρα είναι κύτταρα του ανοσιακού κεντρικού νευρικού συστήματος, η απενεργοποίησή τους θα γίνεται με τη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Έτσι, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί ώστε να μειώσουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και να ελέγξουν τη φλεγμονή, μερικά από τα οποία φαίνεται ότι βελτιώνουν τα κλινικά συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου (Kanda, et al., 2017). Επίσης, η παραγόμενη από φλεγμονή δυσλειτουργία της μικρογλοίας (αναφέραμε ήδη την υπόθεση ότι οι περιφερικές βλάβες μπορεί να προκαλέσουν μικρής έντασης και έκτασης (low-grade) νευροφλεγμονή) αναστρέφεται *in vitro* μέσω ενός φαρμακολογικού συνδυασμού με ενδομορφίνη-1, ελάχιστες δόσεις ναλοξόνης και λεβετιρακετάμης (KEPPRA - αναστολέας ροής ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό των νευρώνων) (Block, 2016). Αυτές τις θεραπευτικές προσπάθειες θα τις περιγράψουμε αναλυτικά, αφού αποτελούν σημαντικό μέρος της διατριβής αυτής. Άλλες, απλά θα τις αναφέρουμε, αφού δεν έχουν καταλήξει σε συγκεκριμένες θεραπευτικές προτάσεις. Ο πίνακας που ακολουθεί

είναι μια σύνοψη (τροποποίηση, μετάφραση και επικαιροποίηση) των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου και έχει συνταχθεί και ανακοινωθεί σε άρθρο ανασκόπησης από τους Costigan, Scholz & Woolf το 2009 (βλ. βιβλιογραφία) (πίνακας 5).

Φάρμακο / ουσία	Μηχανισμός δράσης	Αποτέλεσμα σε μοντέλα νευροπαθητικού πόνου	Ανασκόπηση, βιβλιογραφική καταγραφή και περιγραφή
Minocycline	Τετρακυκλίνη. Ανοσοκατασταλτικό εν μέρει γιατί αναστέλλει την p38 MAP σηματοδοτική οδό.	Αναστέλλει την ενεργοποίηση τους μικρογλοίας, Μειώνει τη απτική αλλοδυνία αν η θεραπεία προηγείται τους νευρικής βλάβης.	Mika 2008, Scholz & Woolf 2007, Bryan C, 2006, Popiolek-Barczyk K & Mika J, 2016, Loggia M, 2015, Kazuya Kuboyama, 2011, Hossein Zeinali et al, 2015, Ting Long 2018, Hossain MZ et al, 2017, Costigan M, 2009.
Propentofylline, AV-411, pentoxifylline	Μη εκλεκτικός αναστολέας φωσφοδιεστεράσης	Μειώνει την μηχανική αλλοδυνία καταστέλλοντας την ενεργοποίησης τους μικρογλοίας και των αστροκυττάρων. Συχνά συνοδεύεται από μείωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών.	Mika 2008, Scholz & Woolf 2007, Steven P Cohen 2014, Ellis A, 2013, Berta T, 2016, Milligan E.D., 2009.
Methotrexate	Μειώνει τη συγκέντρωση φολικού οξέος, αναστέλλει de novo τους πουρίνες και τη σύνθεση τους θυμιδίνης.	Αναστέλλει την ενεργοποίηση τους μικρογλοίας και τον πολλαπλασιασμό τους. Αποτελεσματικό όταν χορηγείται μετά την νευρική (ιστική) βλάβη.	Scholz et al 2008
Nucleotide receptor antagonists	Η ενεργοποίηση των P2X & P2Y υποδοχέων διαμορφώνει την δραστηριότητα των ανοσοκυττάρων στην περιφέρεια και των μικρογλοιακών κυττάρων στο ΚΝΣ.	Αναστέλλει την ενεργοποίηση των περιφερικών μακροφάγων και τους νωτιαίους μικρογλοίας.	Inoue et al 2007
P38 MAP kinase inhibitors (and ketamine)	Αναστέλλει σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια τους μικρογλοίας. Ειδικά για την κεταμίνη αναστέλλει τους NMDA υποδοχείς.	Μειώνει την απτική αλλοδυνία. Αποτελεσματικό όταν χορηγείται πριν από την νευρική βλάβη. Χρήση της κεταμίνης στον νευροπαθητικό πόνο.	Ji & Suter 2007, Popiolek-Barczyk K & Mika J, 2016, Fitzgerald M, 2016, Niesters et al 2014, Maher et al 2017.
Neutralizing antibodies and receptor – trapping strategies	Είναι ουσίες που ελέγχουν την σύνθεση κυτταροκινών και έχουν δραστηριότητα κατά των IL1, IL6, IL10 & TNF.	Μειώνουν τα βιολογικά αποτελέσματα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η IL10 έχει και αντιφλεγμονώδη δράση.	Mika 2008, Watkins et al 2007
Complement inhibitors	Εμποδίζουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος που εκφράζεται από την μικρογλοία.	Αναστέλλει τους οδούς ενεργοποίησης του συμπληρώματος, συμπεριλαμβανομένης τους C5 οδού, η οποία σαν τους χημειοελκυστή στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού.	Mika 2008, Griffin et al 2007
Cannabinoids	Ενεργοποιεί τους CB1 & CB2 υποδοχείς κανναβινοειδών, οι οποίοι εκφράζονται ιδιαίτερα στην μικρογλοία.	Οι CB2 ρυθμίζουν την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ανοσοκυττάρων. Οι CB2 αγωνιστές μειώνουν την μηχανική αλλοδυνία.	Romero-Sandoval et al 2008, Moulin et al, 2014.
NSAIDs	Αναστολή της προσταγλανδίνης PGE2 των μικρογλοιακών κυττάρων, αναστολή της COX, απενεργοποίηση της μικρογλοίας μέσω της οδού PPAR-γ.	Αντιφλεγμονώδης δράση. Αναστολή της ενεργοποιημένης μικρογλοίας. Αναστολή της παραγωγής β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, αναστολή β και γ σεκρετάσης. Μείωση του πολλαπλασιασμού.	Maria Antonietta Ajmone-Cat et al, 2010, Lieo A et al, 2007, Imbimbo BP 2009, Memet S 2006, Daniels MJD 2016, Woodling 2011, Moulin et al, 2014, Zhao H et al (PGE2 inhibitors), 2017, Ji RR et al, 2016.

4.3.1. Μινοκυκλίνη

Η μινοκυκλίνη είναι ένα ευρέος φάσματος αντιβιοτικό το οποίο ανήκει στην οικογένεια των τετρακυκλινών, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων. Η μινοκυκλίνη αναστέλλει την κυτταρική ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων (Milligan & Watkins, 2009). Συγκεκριμένα, προσδένεται στην υποομάδα 30S του ριβοσώματος, αποτρέποντας την σύνδεση του Tna στο σύμπλεγμα Mna-ριβοσώματος (Πηγή: Γαληνός). Προκαλείται αναστολή της μετάφρασης του Mna και τελικά αναστολή της ανάπτυξης του βακτηρίου. Όντας λιπόφιλη εισέρχεται στο εσωτερικό των κυττάρων του ξενιστή και επομένως είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση των ενδοκυττάρων βακτηρίων. Φαίνεται ότι η μινοκυκλίνη εκλεκτικά στοχεύει την μικρογλοία και μειώνει τον μεταβολικό ρυθμό της. Σε κυτταρικό επίπεδο αυτό το φάρμακο μειώνει την έκφραση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS), την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και τη φωσφορυλίωση της p38 στην μικρογλοία (Kuboyama, et al., 2011). Αναστέλλει την απελευθέρωση κυτταροκινών από την μικρογλοία, την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και τις μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάριας ουσίας. Με αυτό τον τρόπο η μινοκυκλίνη ελέγχει τη δραστηριότητα της μικρογλοίας (Bryan & Waxman, 2006). Μετά την χορήγηση της φαίνεται να επηρεάζει τον φαινότυπο της μικρογλοίας, η οποία επιστρέφει ξανά στην ήρεμη μορφή της (Zeinali, et al., 2016), ενώ παράλληλα μειώνει την αυξημένη ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα των νευροπαθητικών νεύρων, όντας αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πόνου στα πειραματικά μοντέλα του νευροπαθητικού πόνου (Ledeboer, et al., 2005). Έρευνες δείχνουν ότι συμμετέχει ενεργά στον έλεγχο του πόνου κάτω από το επίπεδο μιας νωτιαίας βλάβης, ενώ η προληπτική χορήγηση της σε μοντέλα διατομής νωτιαίων νεύρων (συμπίεση O₅ νωτιαίας ρίζας) ακυρώνει την υπεραλγησία και την αλλοδυνία. Η χορήγηση της πέντε ημέρες μετά την νευρική βλάβη δεν έχει κανένα αποτέλεσμα (Raghavendra, et al., 2003).

Η μινοκυκλίνη μπορεί να διαπεράσει τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και είναι υπό διερεύνηση η θεραπευτική της δυνατότητα στη πολλαπλή σκλήρυνση, την πλάγια μυατροφική σκλήρυνση και σε διπολική διαταραχή.

Η αντιφλεγμονώδης δράση της μινοκυκλίνης δικαιολογεί τη χρήση της στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αν και τα στοιχεία είναι ακόμη πρόωρα. Είναι βέβαιο ότι σε κάποια φάση της φλεγμονής, και για περιορισμένο χρόνο, τα μικρογλοιακά κύτταρα του νωτιαίου μυελού συμμετέχουν στην φλεγμονώδη

διαδικασία και ίσως στον φλεγμονώδη πόνο (κεντρικό στοιχείο ?). Έχει καταγραφεί σύστοιχη ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού μόλις 2 εβδομάδες μετά από φλεγμονή και αμφοτερόπλευρη ενεργοποίηση της μικρογλοίας 50 ημέρες μετά από ενδομυϊκή ή ενδοπελματιαία χορήγηση ζυμοζάνης. Βρήκαν επίσης ότι χρειάστηκαν μόλις 24 ώρες για την ενεργοποίηση της μικρογλοίας μετά από φλεγμονή που προκλήθηκε μετά από νωτιαία χορήγηση φθοριοκυκρικού εστέρα (FC), ειδικού αναστολέα του μεταβολισμού της μικρογλοίας, ενώ φλεγμονή προκαλούμενη με πλήρες ανοσοενισχυτικό του Freund (CFA) δεν προκαλεί καμμία απάντηση (Clark, et al., 2007). Φαίνεται ότι, η συμμετοχή της μικρογλοίας εξαρτάται από το είδος, τον χρόνο και την εξέλιξη μιας φλεγμονής. Φαίνεται επίσης ότι δεν συμμετέχει με τον ίδιο τρόπο στα διάφορα είδη νευροπαθητικού (ή ρευματικού) πόνου και αυτή είναι μια επιπλέον δυσκολία για τον κλινικό ιατρό, ώστε αυτός να χορηγήσει σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο ταυτόχρονα και ανοτροποιητικά φάρμακα, που να στοχεύουν την μικρογλοία.

4.3.2. Παλμιτοϋλαιθανολαμίδη (Palmitoylethanolamide - PEA)

Σε προηγούμενα κεφάλαια έχουμε επιχειρηματολογήσει αρκετά σχετικά με την χρησιμότητα και τον ρόλο των γλοιακών κυττάρων στο ΚΝΣ. Ειδικότερα η μικρογλοία, δρα ως αισθητήρας σε κάθε διαταραχή της ομοιοστασίας του εγκεφαλικού ιστού και συγκεντρώνεται σε ομάδες σε κάθε περίπτωση νευρικής βλάβης ή εισβολής ουσιών στον εγκέφαλο. Εκεί κινητοποιεί τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς που διαθέτει και εκφράζει δεκάδες τροποποιητικά μόρια, τα οποία πολλές φορές συντηρούν την νευροφλεγμονή (Skaper, et al., 2018). Το ίδιο συμβαίνει και στον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο, με την μικρογλοία να συμμετέχει κυρίως στην φάση της χρονιότητας. Στοχεύοντας φαρμακευτικά την μικρογλοία και τα άλλα γλοιακά κύτταρα και αναστέλλοντας τη υπερβολική και νευροτοξική ενεργοποίηση της, ελέγχουμε κάποιους από τους μηχανισμούς παραγωγής νευροπαθητικού πόνου. Γνωρίζοντας επίσης την καταστροφική επίδραση της ανεξέλεγκτης νευροφλεγμονής στον νευρικό ιστό, θα αποτελούσε έκπληξη να απουσίαζε ο αμυντικός εκείνος μηχανισμός που θα δρούσε κατευναστικά και προφυλακτικά στα γλοιακά κύτταρα και τους γύρω ιστούς. Σήμερα έχουν βρεθεί μηχανισμοί παραγωγής μεσολαβητές λιπιδίων (βιοδραστικών λιπιδίων) που παράγονται μέσω ειδικών βιοσυνθετικών οδών ως απόκριση σε εξωκυτταρικά ερεθίσματα. Αυτές οι ουσίες αποτελούν την άμυνα του οργανισμού στην φλεγμονή και η ουσιαστική δράση τους είναι ακριβώς να σβήσουν την φλεγμονώδη

διαδικασία δρώντας αντιφλεγμονωδώς. Ένα πλήρες πρόγραμμα ενδογενούς ελέγχου της φλεγμονώδους διαδικασίας (Skaper, et al., 2013). Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα και ίσως χρήσιμα μόρια προστασίας ανήκει στην τάξη των N-ακετυλεθανολαμινών. (NAEs).

Η ερευνήτρια νευροβιολόγος Rita Levi Montalcini (1909-2012), πήρε το Νόμπελ φυσιολογίας και ιατρικής το 1986 για τις ανακαλύψεις τις σχετικά με τα γαγγλιοσίδια (όξινα γλυκοφωσφολιπίδια, τα οποία εντοπίζονται στην εξωτερική στιβάδα των πλασματικών μεμβρανών). Ασχολήθηκε επίσης με την ανάπτυξη και την δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων και τιμάται για την περιγραφή του Αυξητικού Παράγοντα των Νεύρων (NGF). Από το 1990 άρχισε να ερευνά τη δραστηριότητα των μαστοκυττάρων σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, τον χρόνια φλεγμονώδη πόνο και την νευροφλεγμονή. Αυτή η έρευνα την οδήγησε, το 1993 στην ανακάλυψη ενός νέου μορίου, του μορίου PEA (παλμιτοϋλαιθανολαμίδη). Μέσω αυτού οδηγήθηκε στην περιγραφή ενός μηχανισμού τον οποίο ονόμασε ALIA (Autacoid Local Injury Antagonism) και αφορούσε έναν από τους μηχανισμούς ρύθμισης των μη νευρικών κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα οποία συμμετέχουν στη δημιουργία και διατήρηση της νευροφλεγμονής.

Στη βιοχημεία των ορμονών τα αυτακοειδή (από τις λέξεις αυτός – εαυτός - και άκος - ανακούφιση δηλ., φάρμακο) είναι βιολογικοί παράγοντες που δρουν ως ορμόνες με παρακρινή δράση. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται από το 1913 και αφορά πολλούς ρυθμιστικούς χημικούς ή ορμονικούς παράγοντες που επηρεάζουν τοπικά τη λειτουργία των κυττάρων ή / και των ιστών. Αυτοί παράγονται κατόπιν ζήτησης και μεταβολίζονται στη συνέχεια από τα γειτονικά κύτταρα και τους ιστούς. Θα ορίζαμε τα αυτακοειδή ως φυσιολογικά ενεργείς ουσίες (όπως η σεροτονίνη, η βραδυκινίνη ή η αγγειοτενσίνη) που παράγονται από διάφορα κύτταρα του οργανισμού μετά από ένα ερέθισμα και έχουν ένα αποτέλεσμα στα γειτονικά κύτταρα για μικρό χρονικό διάστημα (Dikshit, 2000). Η PEA είναι ένα αυτακοειδές, που μέσω του μηχανισμού ALIA μειώνει την επιθετικότητα των μη νευρικών κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η δράση της αυτή είναι και ο βασικός λόγος που την αναφέρουμε σε αυτό το υποκεφάλαιο.

Αν και σχετικά άγνωστη ουσία, η αναζήτηση στο PubMed εμφανίζει 723 δημοσιευμένα άρθρα από το 1992 έως σήμερα (2019), τα 590 από τα άρθρα αυτά δημοσιεύθηκαν από το 2012 και μετά και αφορούν τη δράση του μορίου της PEA (Britti, et al., 2017) (Orefice, et al., 2016).

Η παλμιτοϋλαιθανολαμίδη (PEA) είναι ένα συστατικό τροφίμων γνωστό για περισσότερα από 50 χρόνια. Αναγνωρίστηκε ήδη τη δεκαετία του '50 του περασμένου αιώνα, ως θεραπευτική ουσία με ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Από το 1970, οι αντιφλεγμονώδεις και άλλες ανοσοδιαμορφωτικές ιδιότητες της PEA έχουνδειχθεί σε αρκετές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διπλές-τυφλές κλινικές δοκιμές για τη γρίπη και το κοινό κρυολόγημα. Τα θετικά αποτελέσματα συμπίπτουν με την κλινική χρήση της PEA στην πρώην Τσεχοσλοβακία με την επωνυμία Impulsin. Έρευνα του Lancet υποστηρίζει την εφαρμογή του ως αντιφλεγμονώδες σε πόνο αρθρώσεων (Masek & Perlik, 1975). Μια επιστημονική ομάδα (epitech group) άρχισε να μελετά τις ιδιότητες της PEA το 1992, ενώ από το 2008, η PEA διατίθεται στο εμπόριο ως τρόφιμο για ειδικούς ιατρικούς σκοπούς στην Ιταλία και την Ισπανία, με την ονομασία Normast (Epitech Srl) σε διάφορες φαρμακολογικές μορφές και με ποικιλία τρόπων αποδέσμευσης των ενεργών της μορίων. Πρόσφατα, εισήχθη ένα συμπλήρωμα διατροφής που ονομάστηκε PeaPure (JP Russell Science Ltd.). Στις ΗΠΑ, βρίσκεται υπό αξιολόγηση ως φάρμακο για το σύνδρομο του μολυσματικού εντέρου (προτεινόμενη εμπορική ονομασία Recoclix, CM & D Pharma Ltd Nestle).

Από χημικής άποψης, η παλμιτοϋλαιθανολαμίδη (PEA) είναι ένα ενδογενές αμίδιο λιπαρού οξέος, μια N-ακυλαιθανολαμίνη (acetylethanolamide), η οποία έχει ευρεία κατανομή σε πολλούς ιστούς του σώματος, συμπεριλαμβανομένου και του νευρικού ιστού. Συντίθεται on demand από τα νευρικά κύτταρα και ανήκει στην κατηγορία των σηματοδοτικών μορίων - αγωνιστών του πυρηνικού παράγοντα PPAR. Οι παράγοντες PPARs (υποδοχείς που ενεργοποιούνται από τον πολλαπλασιαστή της υπεροξειδάσης) είναι ομάδες πυρηνικού υποδοχέα που λειτουργούν ως παράγοντες μεταγραφής και επομένως ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων στα κύτταρα που έχουν βασικό ρόλο στην ανάπτυξη, τον μεταβολισμό και την ογκογένεση. Η PEA δεσμεύεται στους PPARs, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τη σηματοδοτική οδό p38 MAPK (πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από το μιτογόνο p38 και εμπλέκονται στην κυτταρική διαφοροποίηση την αυτοφαγία και την απόπτωση), που σχετίζεται με την νευροφλεγμονή, την οποία και ρυθμίζουν.

Τα ενδογενή επίπεδα της PEA μεταβάλλονται κατά το ενδογενές ή εξωγενές στρες, την ιστική βλάβη και τον πόνο (Petrosini, et al., 2007). Η συστηματική ή τοπική μεταβολή των επιπέδων της PEA στους ιστούς σχετίζεται κλινικά με καταστάσεις οξέος και χρόνιου πόνου. Αυτό έχει βεβαιωθεί σε εργαστηριακά πειράματα με μοντέλα οξέος (Romero, et al., 2013) και χρόνιου φλεγμονώδους πόνου (Helyes, et al., 2003),

όπου η PEA έδειξε αποτελεσματική και δοσοεξαρτώμενη δράση μειώνοντας στατιστικά σημαντικά τους δείκτες πόνου και φλεγμονής. Υποστηρίζεται ότι διάφοροι παθογόνοι παράγοντες εμποδίζουν την ενδογενή σύνθεση και παραγωγή της PEA από τους ιστούς. Έτσι χάνεται η ειδική ικανότητά της στη ρύθμιση της δραστηριότητας των μαστοκυττάρων, της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων (μη νευρικών κυττάρων), με αποτέλεσμα την επαγωγή, ενίσχυση και διατήρηση μιας νευροφλεγμονής. Θεωρείται ένα μόριο που προστατεύει τους νευρώνες ρυθμίζοντας το χημικό περιβάλλον τους, το οποίο γίνεται τοξικό από προϊόντα υπερδραστήριων γειτονικών μη νευρικών κυττάρων (κυρίως μαστοκυττάρων και μικρογλοίας) (Paladini, et al., 2016).

Οι αντιφλεγμονώδεις και αναλγητικές ιδιότητες της PEA έχουν δοκιμαστεί και επιβεβαιωθεί σε μοντέλα χρόνια φλεγμονής και χρόνιου ή νευροπαθητικού πόνου. Σε αυτές τις εργασίες η PEA όχι μόνο μειώνει τον πόνο αλλά προστατεύει την περινευρική δομή και μορφολογία, μειώνει το ενδονευρικό και περινευρικό οίδημα, εμποδίζει την επιστράτευση και την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και μειώνει την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών στην περιοχή της νευρικής βλάβης (Di Cesare Mannelli, et al., 2013) (Dikshit, 2000).

Ο μηχανισμός δράσης της PEA μελετάται σε πειραματικά μοντέλα νευροφλεγμονής και νευροπαθητικού πόνου. Όπως ήδη αναφέραμε, δεσμεύεται και ενεργοποιεί εκλεκτικά τον PPAR A ορμονικό υποδοχέα της πυρηνικής μεμβράνης των κυττάρων (υποδοχέας άλφα ενεργοποιημένος με πολλαπλασιαστική υπεροξειδίου – PPARs - peroxisome proliferator-activated receptor) και μέσω αυτού ασκεί μια μεγάλη ποικιλία βιολογικών λειτουργιών που σχετίζονται με χρόνια πόνο και φλεγμονή (Facci, et al., 1995) (Franklin, et al., 2003). Η ενεργοποίηση του PPAR A έχει συσχετιστεί με αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της μείωσης της δραστηριότητας των μαστοκυττάρων και την απενεργοποίηση των γλοιακών κυττάρων (Verme, et al., 2005). Δρα, επομένως ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα των μη νευρικών κυττάρων που συμμετέχουν σε σύνδρομα χρόνιου πόνου (ινομυαλγία, χρόνιος νευροπαθητικός πόνος). Επηρεάζει την αποκοκκιοποιητική δραστηριότητα των μαστοκυττάρων και την δραστηριότητα της μικρογλοίας, κυττάρων που γνωρίζουμε ότι συμμετέχουν στη νευροφλεγμονή τόσο σε επίπεδο νωτιαίου μυελού, όσο και σε επίπεδο εγκεφάλου.

Η PEA έχει επίσης συγγένεια (και επομένως μπορεί να δεσμευθεί σε αυτούς και να θεωρηθεί αγωνιστής) με υποδοχείς συζευγμένους με κανναβινοειδή όπως ο GPR55 και ο GPR119 και με τον υποδοχέα βανιλλοειδούς TRPV1. Φαρμακολογικά όμως, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως ένα κλασικό κανναβινοειδές φάρμακο, εφόσον δεν

συνδέεται με τον CB1 υποδοχέα κανναβινοειδών. Ωστόσο, η παρουσία της PEA (και άλλων δομικά συγγενών N-ακυλ-αιθανολαμινών) είναι γνωστό ότι ενισχύει την δραστηριότητα της αντιανταμιδής (η χημική ονομασία της ονομασίας είναι αραχιδονελατανολαμίνη - AEA-arachidonoyletanolamine), ενός αγγελιοφόρου λιπιδίου που ανήκει στο ενδοκανναβινοειδές σύστημα και συνδέεται με τον CB1 υποδοχέα κανναβινοειδών. Η παλμιτοϋλαιθανολαμίδα αναστέλλει την έκφραση της υδρολάσης αμιδίου λιπαρού οξέος και ενισχύει το αντι-πολλαπλασιαστικό αποτέλεσμα του ανανδαμιδίου σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα μαστού.

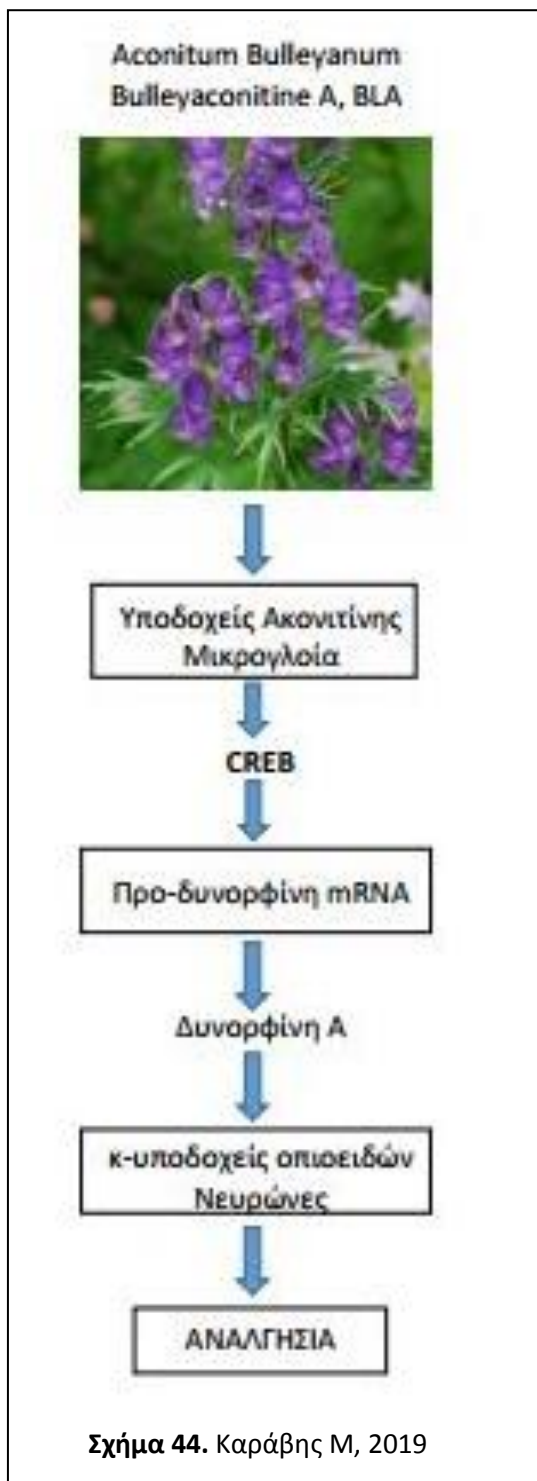
Η PEA λοιπόν, ανήκει σε μια νέα κατηγορία συμπληρωμάτων διατροφής με την γενική ονομασία «τροποποιητές του συστήματος κανναβινοειδών», αποτελούν δε μια σύγχρονη και ενδιαφέρουσα θεραπευτική πρόταση. Φαίνεται ότι η λήψη τους αυξάνει την αποτελεσματικότητα δράσης των ενδογενών κανναβινοειδών μορίων βελτιώνοντας τη δραστηριότητα του ενδογενούς αντιανταμιδίου και μειώνοντας παράλληλα την αποικοδόμηση των ενζυματικών ανδανιδίων (Skaper, et al., 2018).

4.3.3. Bulleyaconitine A (BLA)

Η ρίζα *aconite brachypodi radix* ανήκει στο γένος ακόνιτον (*aconitum*) της οικογένειας Ρανουγκουλίδες (*Ranunculaceae*) ή βατραχίδες. Ονομάζεται και ακόνιτον το νάπελο ή ακόνιτον το ναπίδιον ή ναπέλλον (ψακί, στριγγλοβότανο) ή ακόνιτο το ρανουγκουλόφυλλο. Θεωρείται το φυτό του Κέρβερου, αφού μία αφήγηση αναφέρει ότι ο Ηρακλής έφερε τον κέρβερο στον πάνω κόσμο περνώντας μέσα από την σπηλιά Ακόνη, κοντά στην Μαύρη Θάλασσα. Πιστεύεται ότι από την σπηλιά αυτή προέρχεται και το όνομα του (Τσέκου, 2019). Το φυτό συναντάται στην Πελοπόννησο, ιδιαίτερα στη Λακωνία. Κατ' άλλους το όνομα προέρχεται από την πόλη Ακόνη στην Ηράκλεια του Πόντου. Άλλοι επίσης υποστηρίζουν ότι προέρχεται από την λέξη ΑΚΟΝ που σημαίνει βέλος. Αυτό διότι το τοποθετούσαν στην αιχμή του βέλους για να φονεύουν μεγάλα θηράματα, αφού ο χυμός του είναι δηλητηριώδης (ονομάζεται και λύκο του Λύκου). Ανήκει στα φαρμακευτικά φυτά της Ηπείρου και περιγράφεται ως Ακόνιτο το Νάπελο στην ελληνική φαρμακοποιία (πηγή: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, τμήμα ιατρικής, εργαστήριο φαρμακολογίας). Στον ιστότοπο του πανεπιστημίου διαβάζουμε ότι «...Το εκχύλισμα του φυτού εμφανίζει αναλγητικές, αντιρευματικές διουρητικές, αντιπυρετικές και ηρεμιστικές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ρευματισμών, των νευραλγιών (νευραλγία τριδύμου, οδονταλγία), των χρόνιων δερματικών παθήσεων και των ημικρανιών. Στη λαϊκή ιατρική συνιστάται κατά των ρευματικών πόνων, της υπερτροφίας της καρδιάς, της υδρωπικίας, των οξέων

ρευματισμών, της φαρυγγίτιδας, της γρίπης, της οξείας αρθρίτιδας, του άσθματος και του κοκίτη. Θεωρείται επίσης ότι έχει αντικαρκινικές ιδιότητες...» (Ιωαννίνων, 2019). Στην Κινεζική φαρμακοποιία ονομάζεται Xue-shang-yi-zhi-hao και είναι σε χρήση χιλιάδες χρόνια. Χρησιμοποιείται, ακόμη και σήμερα για τις αναλγητικές και αντιρρευματικές του δράσεις (ως διτερπενοειδές αλκαλοειδές, περιέχει αλκαλοειδή της διτερπενικής ομάδας), γνωρίζουμε δε ότι όντως διαθέτει αντιφλεγμονώδεις, αντιρρευματικές και αντινεοπλασματικές ιδιότητες. Γι' αυτό, το 1985 εγκρίθηκε στη Κίνα ως αναλγητικό / αντιφλεγμονώδες φάρμακο. Οι ιδιότητες αυτές προκύπτουν από τις δραστικές ουσίες που το καθορίζουν, την ακονιτίνη, την ακονίνη και την βενζακονίνη. Αυτές κάνουν το φυτό ιδιαίτερα τοξικό, είναι τα αλκαλοειδή φλαβονικά γλυκοσίδια λουτεολίνη και απογενίνη. Ιδιαίτερα η ακονιτίνη είναι μια ισχυρή νευροτοξίνη που δρα στους ευαίσθητους στην τετραδοτοξίνη διαύλους νατρίου. Μία δόση δρόγης 2-4 γραμμαρίων νωπού κόνδυλου ισοδυναμούν με 3-4 χιλιοστόγραμμα ακονιτίνη, που αποτελεί και την θανατηφόρα δόση για τον άνθρωπο. Μικρότερη δόση προκαλεί σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές (e-class, 2019).

Η Bulleyaconitine A (BLA) είναι το ενεργό μόριο του φυτού. Ένα διτερπενοειδές αλκαλοειδές, που απομονώθηκε από το φυτό *Aconitum bulleyanum*, από ένα Κινέζικο Ινστιτούτο βοτανολογίας υπό την αιγίδα της Κινεζικής Ακαδημία Επιστημών το 1980 (Xie, et al., 2018). Από έρευνες σε ζώα και τελευταίες ανασκοπήσεις προκύπτει ότι ανταγωνίζεται εκλεκτικά του P2X7 πουρινεργικούς υποδοχείς της μικρογλοιακής μεμβράνης και έτσι αναστέλλει την εξαρτώμενη από το ATP απόπτωση των μικρογλοιακών κυττάρων και την φλεγμονώδη οδό που σηματοδοτείται με την μεσολάβηση των P2X υποδοχέων (Xie, et al., 2018). Πρόσφατα ανακοινώθηκε (Huang, et al., 2016) σε ερευνητικό άρθρο σε μοντέλα τρωκτικών ότι το Ακόνιτον εμφανίζει σημαντική αναλγητική δράση μέσω της ενίσχυσης της έκφρασης της δυνορφίνης A της νωτιαίας μικρογλοίας. Για να καταλήξουν στο συμπέρασμα αυτό οι ερευνητές χρησιμοποίησαν διάφορα μοντέλα ποντικών για τον νευροπαθητικό πόνο, όπως απολίνωση νωτιαίας ρίζας, διαβητική νευροπάθεια προκαλούμενη από στρεπτοζοτοκίνη, φλεγμονώδη πόνο με χορήγηση πλήρους μορφής ανοσοενισχυτικό του Freud (FCA) και μοντέλο καρκίνου των οστών (Walker 256 καρκινικά κύτταρα, 4×10^5).



Οι έρευνες εστιάστηκαν στην στόχευση της δυνορφίνης Α σε μικρογλοία, αστροκύτταρα και νευρώνες του νωτιαίου μυελού, ενώ μελετήθηκαν κυτταρικές καλλιέργειες και *in vivo* μικροσκοπία με μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού για την οπτικοποίηση της κατανομής του μορίου της δυνορφίνης Α. Εκτός από τους κυτταρικούς και ιστολογικούς δείκτες αξιολογήθηκε με ειδικά τεστ και η συμπεριφορά των ποντικών όσον αφορά την μηχανική αλλοδυνία και την θερμική υπεραλγησία. Μελετήθηκαν παράλληλα η βέλτιστη θεραπευτική δόση, ενώ με τη χρήση μινουκυκλίνης ως ανταγωνιστής (βλέπε σχετική αναφορά για τη μινουκυκλίνη). Αυτή η βασική σχεδίαση έδειξε ότι:

1) Συστηματική χορήγηση βουλλατίνης Α (έχει μελετηθεί και η φαρμακευτική δράση πηκτώματος μικρογαλακτώματος διαδερμικά) ανακουφίζει τον πόνο και την ευαισθητοποίηση σε όλα τα μοντέλα νευροπαθητικού πόνου που χρησιμοποιήθηκαν.

2) Τα BLA προστατευμένα RAW 264,7 κύτταρα έναντι του αποπτωτικού θανάτου εξασθενούν την παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων όπως IL-6, νιτρικού οξειδίου (NO) και ενδοκυτταρικών

δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS).

3) Ενδορραχιαία χορήγηση BLA μειώνει σημαντικά την ένταση του νευροπαθητικού πόνου.

4) Η βουλλατίνη Α ρυθμίζει προς τα πάνω τα επίπεδα της δυνορφίνης Α της νωτιαίας μικρογλοίας στον νευροπαθητικό πόνο (σχήμα 44).

Το συμπέρασμα είναι ότι διάφορες φαρμακευτικές μορφές βουλλατίνης Α (BLA), μέσω της δράσης της στον έλεγχο της έκφρασης προφλεγμονωδών κυτταροκινών της νωτιαίας μικρογλοίας, μπορεί να είναι ένα χρήσιμο συμπληρωματικό όπλο στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Η δράση των C19-διτερπενοειδών αλκαλοειδών (όπως η βουλλατίνη Α) σχετίζεται αποκλειστικά με μη νευρικά κύτταρα (μικρογλοία και αστροκύτταρα) και μόνο στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Δεν υπάρχουν στοιχεία για κεντρικότερη δράση, ενώ απαιτούνται και άλλες έρευνες για να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα. Όλες οι ουσίες που αναφέρονται βρίσκονται σε στάδιο βασικής έρευνας και τίποτα δεν είναι σίγουρό ή ασφαλές μέχρι να προχωρήσει η ερευνητική διαδικασία. Να σημειώσουμε ότι δεν βρήκαμε ούτε μια αναφορά σε ελληνική βιβλιογραφία που να σχετίζεται με τις φαρμακολογικές ιδιότητες ή τη χρησιμότητα της βουλλατίνης Α (BLA).

4.3.4. Βοτουλινική τοξίνη τύπου Α (Botulinum toxin type A)

Αναφέρεται με κάθε ευκαιρία ότι υπάρχει ανάγκη νέων αναλγητικών για να αυξήσουμε την αποτελεσματικότητά μας στην αντιμετώπιση, και γιατί όχι την πλήρη ίαση, του νευροπαθητικού πόνου. Η βοτουλινική τοξίνη τύπου Α χρησιμοποιείται από το 1989 (έτος που αδειοδοτήθηκε από το FDA της Αμερικής) για την αντιμετώπιση αρκετών παθήσεων σχετιζόμενων με χρόνιο πόνο όπως βλεφαρόσπασμο, προσωπική δυστονία, σπασμό ημίσεος προσώπου, τρόμο, υπερίδρωση, ανθεκτικές στη θεραπεία ημικρανίες και κεφαλαλγίες τάσεως κλπ. Όσον αφορά τον νευροπαθητικό πόνο σε ανθρώπους προτάθηκε το 2004 (Klein, 2004) η χρήση του σε πολλαπλή σκλήρυνση, νευραλγίες (νευραλγία τριδύμου) και περιφερικές νευροπάθειες. Την ίδια χρονιά περιεγράφηκε και ο μηχανισμός μέσω του οποίου διαμορφώνει τον πόνο (Ciu, et al., 2004). Συχνά χρησιμοποιείται στην νευρο-αποκατάσταση για την λύση της σπαστικότητας και του πόνου από CRPS, στον πόνο φάντασμα, στον πόνο κολοβώματος και στις εστιακές δυστονίες των άκρων. Σε πρόσφατη ανασκόπηση (Rojewska, et al., 2018) διερευνάται ο ρόλος της βοτουλινικής τοξίνης στην διαμόρφωση της αλληλεπίδρασης νευρώνων – γλοίας, και ιδιαίτερα της μικρογλοίας. Φαίνεται ότι σε μοντέλα νευροπαθητικού πόνου, η περιφερική χορήγηση βοτουλινικής τοξίνης μειώνει τον πληθυσμό και την επιθετικότητα της νωτιαίας μικρογλοίας, αλλά όχι των αστροκυττάρων, μετά από διατομή του ισχιακού νεύρου. Σε *in vitro* καλλιέργειες η βοτουλινική τοξίνη επηρεάζει την μικρογλοιακή δραστηριότητα, μέσω της διαμόρφωσης των TLR2 (Toll-like Receptors-2) υποδοχέων, των SNARE πρωτεϊνών (οικογένεια των πρωτεϊνών SNARE, Soluble NSF Attachment Protein) και

άλλων ενδοκυττάρων οδών των μικρογλοιακών κυττάρων. Οι SNARE πρωτεΐνες είναι μεγάλα πρωτεϊνικά συμπλέγματα που μεσολαβούν στην πρόσδεση των συναπτικών κυστιδίων με την προσυναπτική μεμβράνη ενός νευρώνα. Έχουν σχέση με εκκριτικά μονοπάτια και ρυθμιζόμενη και συνεχή έκκριση των πρωτεϊνών των κυττάρων (Τρουγκάκος, 2019). Είναι στόχος των βακτηριακών νευροτοξινών της αλλαντίασης και του τετάνου. Η δράση της βοτουλινικής τοξίνης μέσω αυτής της οδού σχετίζεται με την αναστολή της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών εκ μέρους του νευρώνα προς την μικρογλοία, έτσι ώστε παρεμποδίζεται η επικοινωνία νευρώνα – μικρογλοίας και μειώνεται ο όγκος νευροδιαβιβαστών όπως η ουσία P, το γλουταμινικό οξύ και το CGRP πεπτίδιο. Επίσης, η βοτουλινική τοξίνη μειώνει την ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού p38, ERK1/2 & NF-kB αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή IL-1β, IL-18, IL-6 και IL-10 στην μικρογλοία. Η βοτουλινική τοξίνη δεν έχει καμία δράση στο αστροκύτταρο (Rojewska, et al., 2018). Βεβαίως απαιτούνται περεταίρω έρευνες για να διαμορφωθεί μια στέρεη θεραπευτική πρόταση, από τις έρευνες όμως φαίνεται ότι η χορήγηση μικρών δόσεων βοτουλινικής τοξίνης επηρεάζουν την νευρική λειτουργία και ταυτόχρονα την μικρογλοιακή ενεργοποίηση.

4.3.5. Δράση των ΜΣΑΦ στην μικρογλοία και την νευροφλεγμονή

Η δράση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων φαίνεται να κερδίζει έδαφος, αφού υπάρχουν στοιχεία ότι τα απλά και γνωστά στον κλινικό ιατρό αυτά (καθημερινά) φάρμακα, επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα την λειτουργία της μικρογλοίας, και μάλιστα της εγκεφαλικής μικρογλοίας και των άλλων μακροφάγων κυττάρων του εγκεφαλικού παρεγχύματος (*σχήμα 45*). Τα ΜΣΑΦ έχουν την δυνατότητα να εισέρχονται σε διάφορα κύτταρα του οργανισμού και να αναστέλλουν τη δράση της κυκλοξυγενάσης, ενός ενζύμου που διασπά το αραχιδονικό οξύ, αναστέλλοντας την παραγωγή προσταγλανδινών (ουσίες που παράγουν πόνο και νευρική υπερδιεγερσιμότητα στην περιφέρεια) (Γεωργιάδης, 2016). Περιγράφεται ένας νευροπροστατευτικός μηχανισμός των απλών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως η παρακεταμόλη (ακεταμινοφένη) και οι COX αναστολείς (αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών), το εύρος όμως του μηχανισμού αυτού είναι άγνωστο (Ajmone-Cat, et al., 2010). Έχουν μελετηθεί οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX 2 στην μικρογλοιακή λειτουργία και ιδιαίτερα στην αναστολή της μικρογλοιακής ενεργοποίησης. Έχουμε αναφέρει ότι σε οξεία εγκεφαλική ισχαιμία η μικρογλοία ενεργοποιείται σε μερικά λεπτά της ώρας, ενώ τα περιφερικά μακροφάγα, που αυτή στρατολογεί, εμφανίζονται στην περιοχή της βλάβης μετά από 24-48 ώρες. Ακόμη όμως και σε χρόνια

νευροεκφυλιστικά νοσήματα, η μορφολογικά ενεργοποιημένη μικρογλοία είναι κοινό εύρημα και παράλληλα ένα ερωτηματικό σχετικά με τον ακριβή ρόλο (προστατευτικό ή φλεγμονώδη) (Ajmone-Cat, et al., 2010). Σίγουρα όμως, η ενεργοποιημένη μικρογλοία παράγει πολλά και σοβαρά φλεγμονώδη μόρια και προσταγλανδίνες. Εφόσον τα ΜΣΑΦ είναι προ-και αντι-φλεγμονώδη φάρμακα, η χορήγηση τους με στόχο την απενεργοποίηση της μικρογλοίας (ώστε να μην παράγει προσταγλανδίνες και φλεγμονώδη μόρια) μελετάται εκτεταμένα. Τα μη όξινα και μη λιποδιαλυτά ΜΣΑΦ (σελεκοξίμπη ή άλλα) διέρχονται ευκολότερα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εισέρχονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ίσως, λοιπόν, να επηρεάζουν πιο άμεσα τον πόνο κεντρικής ευαισθητοποίησης, αλλά κυρίως την μικρογλοιακή δραστηριότητα και την μείωση του όγκου των φλεγμονωδών προσταγλανδινών που παράγονται από την μικρογλοία.

Σήμερα, ως φάρμακα με δυνατότητα ελέγχου της μικρογλοίας μελετώνται η ινδομεθακίνη, η μεκλοφενάκη, όλα τα COX1 & COX2 αντιφλεγμονώδη, η παρακεταμόλη, η ιβουπροφένη, η ναπροξένη κ.ά. Όμως, η προσπάθεια για επιλεκτική και προσεκτική τροποποίηση της λειτουργικότητας της μικρογλοίας (για να μην απωλέσει τον προστατευτικό χαρακτήρα της), κάνει τους επιστήμονες επιφυλακτικούς στη διαμόρφωση νέων φαρμακευτικών οδηγιών για τον χρόνια νευροπαθητικό πόνο και τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις (και φυσικά την νευροφλεγμονή).

4.3.6. Μικρογλοία και κανναβινοειδή.

Το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών (ενδοκανναβινοειδές σύστημα) περιγράφηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1980, μετά την αναγνώρισης ειδικών υποδοχέων στην μεμβράνη διαφόρων κυττάρων του νευρικού και του ανοσιακού συστήματος) (Devane, et al., 1988). Σήμερα, το σύστημα αυτό εμπεριέχει τους δύο αναγνωρισμένους κανναβινοειδείς υποδοχείς τύπου 1 (CB1) και τύπου 2 (CB2 – κλωνοποιήθηκε το 1993), τους ενδογενείς συνδέτες τους ανανταμίδιο (AEA) και 2- αραχιδονυλογλυκερόλη και ένζυμα υπεύθυνα για την σύνθεση και την αποδόμηση τους. Τελευταία έχουν βρεθεί επίσης, στο ΚΝΣ τρεις άλλοι αγωνιστές κανναβινοειδών, ο ναλαδιναιθέρας, η Ν-αραχιδονυλντοπαμίνη και η βιροδαμίνη. Στο ΚΝΣ τα ενδοκανναβινοειδή επηρεάζουν την συναπτική μεταβίβαση και τροποποιούν πολλές και πολύπλοκες λειτουργίες μέσω της δράσης τους στον υποθαλαμο-υποφυσιακό αδρενεργικό άξονα (HPA axis) (Lisboa, et al., 2016). Κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων τα ενδοκανναβινοειδή υποστηρίζουν τον HPA άξονα και τον ενισχύουν μέσω της αμυγδαλής. Τα γλυκοκορτικοειδή, μέσω της αύξησης της

παραγωγής ενδοκανναβινοειδών, τροποποιούν την γλουταμινεργική και GABAεργική νευροδιαβίβαση, κυρίως μέσω των CB1 υποδοχέων. Αυτοί υποδοχείς υπερεκφράζονται στη μετασυναπτική μεμβράνη και η ενεργοποίησή τους καταστέλλει την παραγωγή GABA, γλουταμικού και σεροτονίνης. Οι CB1 υποδοχείς εκφράζονται επίσης σε αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα και μικρογλοιακά κύτταρα, η ενεργοποίησή τους δε συνδέεται με φλεγμονώδεις καταστάσεις. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν προταθεί ως βασικοί ρυθμιστές της ανοσιακής λειτουργίας του ΚΝΣ και της μικρογλοιακής ενεργοποίησης. Μέχρι σήμερα, όμως, ελάχιστες μελέτες έχουν εκπονηθεί για να ελέγξουν την πιο πάνω υπόθεση, έτσι μέλλον δεν υπάρχει σύσταση χρήσης κανναβινοειδών για τον έλεγχο της μικρογλοιακής δραστηριότητας σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις ή στον χρόνια νευροπαθητικό πόνο.

4.3.7. Πόσο ασφαλής είναι ο έλεγχος (καταστολή;) της μικρογλοίας

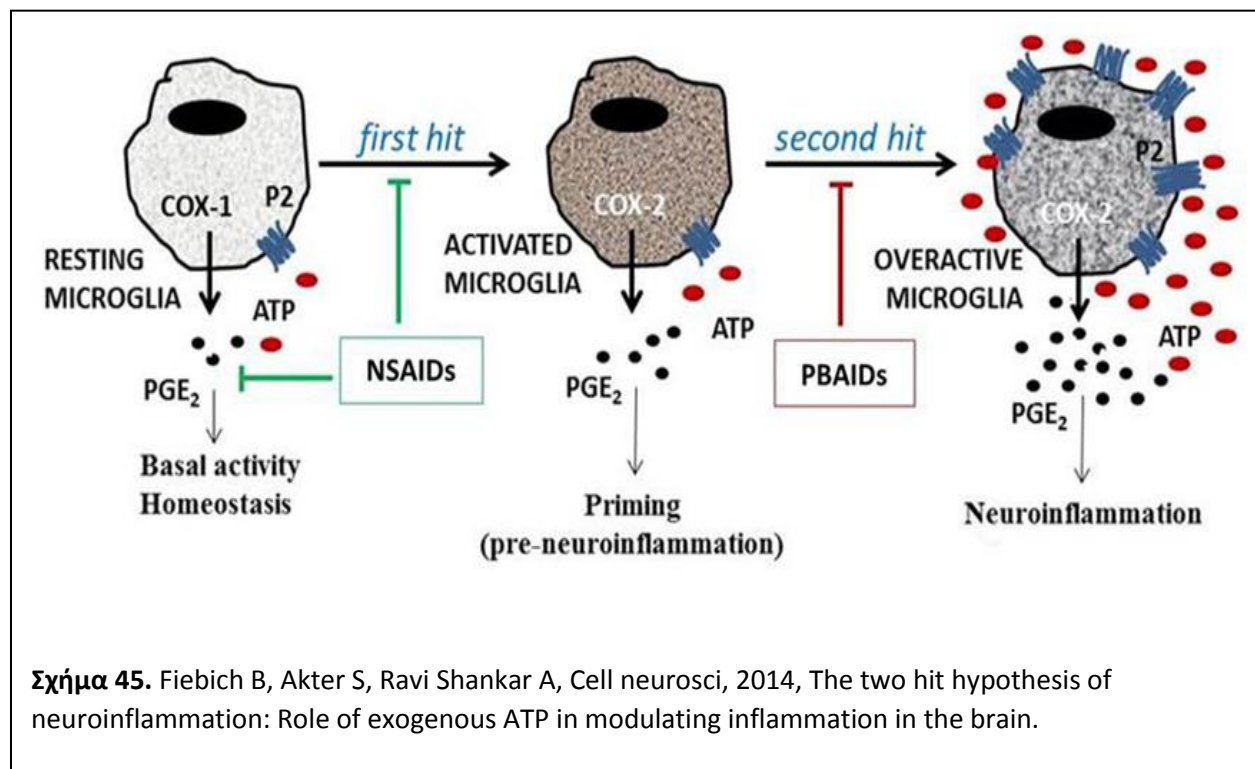
Η παρουσίαση όλων αυτών των εργασιών, οι οποίες έγιναν σε πολύπλοκα μοντέλα ζώων, έδειξαν συμμετοχή των γλοιακών κυττάρων στον χρόνια νευροπαθητικό πόνο και έναν σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο της μικρογλοίας στο επίπεδο του κεντρικού νευρικού συστήματος, έρευνες που αύξησαν την ικανότητα μας να κατανοήσουμε πολλά κλινικά σημεία που παρατηρούμε σε ασθενείς με επίμονο πόνο. Όμως, υπάρχει ακόμη ένα μεγάλο κενό που πρέπει να συμπληρωθεί σε αυτά τα δεδομένα και αυτό αφορά την συμμετοχή των μηχανισμών αυτών σε ανθρώπους, και μάλιστα σε ασθενείς. Η έλλειψη δεδομένων σε ανθρώπους δυσχεραίνει σημαντικά τις θεραπευτικές αποφάσεις, αφού ο ιατρικός κόσμος θα παραμένει σκεπτικός για το αν θα χρησιμοποιήσει φάρμακα που στοχεύουν τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος για να πολεμήσει τον νευροπαθητικό πόνο (Gosselin, et al., 2010). Ας σκεφθούμε πόσα χρόνια χρειάστηκαν για να αποδεχούμε την χρήση αντιεπιληπτικών στον χρόνια πόνο.

Θα αναφέρουμε τις τρεις σημαντικές μελέτες σε ανθρώπους, κάποιες από τις ελάχιστες που υπάρχουν σχετικά με τις αλλαγές των γλοιακών κυττάρων σε χρόνια πόνο. Σε μια post mortem μελέτη (Del Valle, et al., 2009) συλλέχθηκαν ιστοπαθολογικά στοιχεία ασθενών με χρόνια περιοχικό σύνδρομο πόνου (CRPS). Παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα γλοιακά κύτταρα (μικρογλοία και αστροκύτταρα) που προσομοιάζουν με μικρογλοίωση. Σε άλλες μελέτες εξετάστηκε εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με χρόνια οσφυϊκό πόνο λόγω δισκοκήλης και χρόνια υποτροπιάζουσα κεφαλαλγία σε παιδιά (Brisby, et al., 1999) (Papandreou, et al., 2005). Και στις δύο μελέτες βρέθηκε αύξηση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης s-100, ενός βιοδείκτη των γλοιακών κυττάρων. Τα στοιχεία επιβεβαιώνουν την συμμετοχή των

γλοιακών κυττάρων και σε ασθενείς με χρόνια πόνο. Όμως υπάρχει ακόμη μεγάλο πεδίο κλινικής έρευνας στον τομέα αυτό. Αν όντως καταφέραμε να παρασκευάσουμε φάρμακα με εξειδικευμένη δράση στην αναστολή της μικρογλοιακής ενεργοποίησης ίσως, βελτιώναμε την ποιότητα ζωής χιλιάδων ασθενών και αυξάναμε τα ποσοστά επιτυχίας σε δύσιατες ασθένειες (π.χ. ινομυαλγία, CRPS, ημικρανία) και φυσικά θα κατανοούσαμε καλύτερα τον χρόνια νευροπαθητικό πόνο. Μέχρι τώρα, όμως, αναστολείς γλοιακών κυττάρων χρησιμοποιούμε μόνο σε πειραματικά μοντέλα (propentophylline, pentoxifylline, methotrexate, minocycline), στηριζόμενοι στην ιδέα ότι η γλοιώση προηγείται του νευροπαθητικού πόνου και τα φάρμακα αυτά ηρεμούν τα γλοιακά κύτταρα ώστε να μην παράγουν προ-φλεγμονώδεις ουσίες, οι οποίες με τη σειρά τους ερεθίζουν τους τοπικούς νευρώνες και δημιουργούν ένα τοξικό μικροπεριβάλλον (Gosselin, et al., 2010). Η προπεντοφυλλίνη είναι ένα παράγωγο ξανθίνης με νευροπροστατευτικά αποτελέσματα, μέλος της οικογένειας των αναστολέων φωσφοδιεστεράσης και αναστολέων επαναπρόσληψης ATP. Είναι κτηνιατρικό φάρμακο. Η πεντοξυφυλλίνη είναι το γνωστό φάρμακο Tarontal. Σύμφωνα με τον Γαληνό, βελτιώνει την μικροκυκλοφορία σε περιοχές με μειωμένη αιμάτωση. Χρησιμοποιείται όμως για τη θεραπεία των μυϊκών πόνων και τη διαλείπουσα χωλότητα. Για τη μεθοτρεξάτη και τη μινοκυκλίνη έχουν ήδη γίνει εκτεταμένες αναφορές.

Τέλος, η δράση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων φαίνεται να κερδίζει έδαφος, αφού υπάρχουν στοιχεία ότι τα απλά, γνωστά στον κλινικό ιατρό αυτά (καθημερινά) φάρμακα επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα την λειτουργία της μικρογλοίας και μάλιστα της εγκεφαλικής μικρογλοίας και των άλλων μακροφάγων κυττάρων του εγκεφαλικού παρεγχύματος (*σχήμα 45*). Περιγράφεται ένας νευροπροστατευτικός μηχανισμός των απλών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως η παρακεταμόλη (ακεταμινοφένη) και άλλοι COX αναστολείς ή αναστολείς της σύνθεσης των

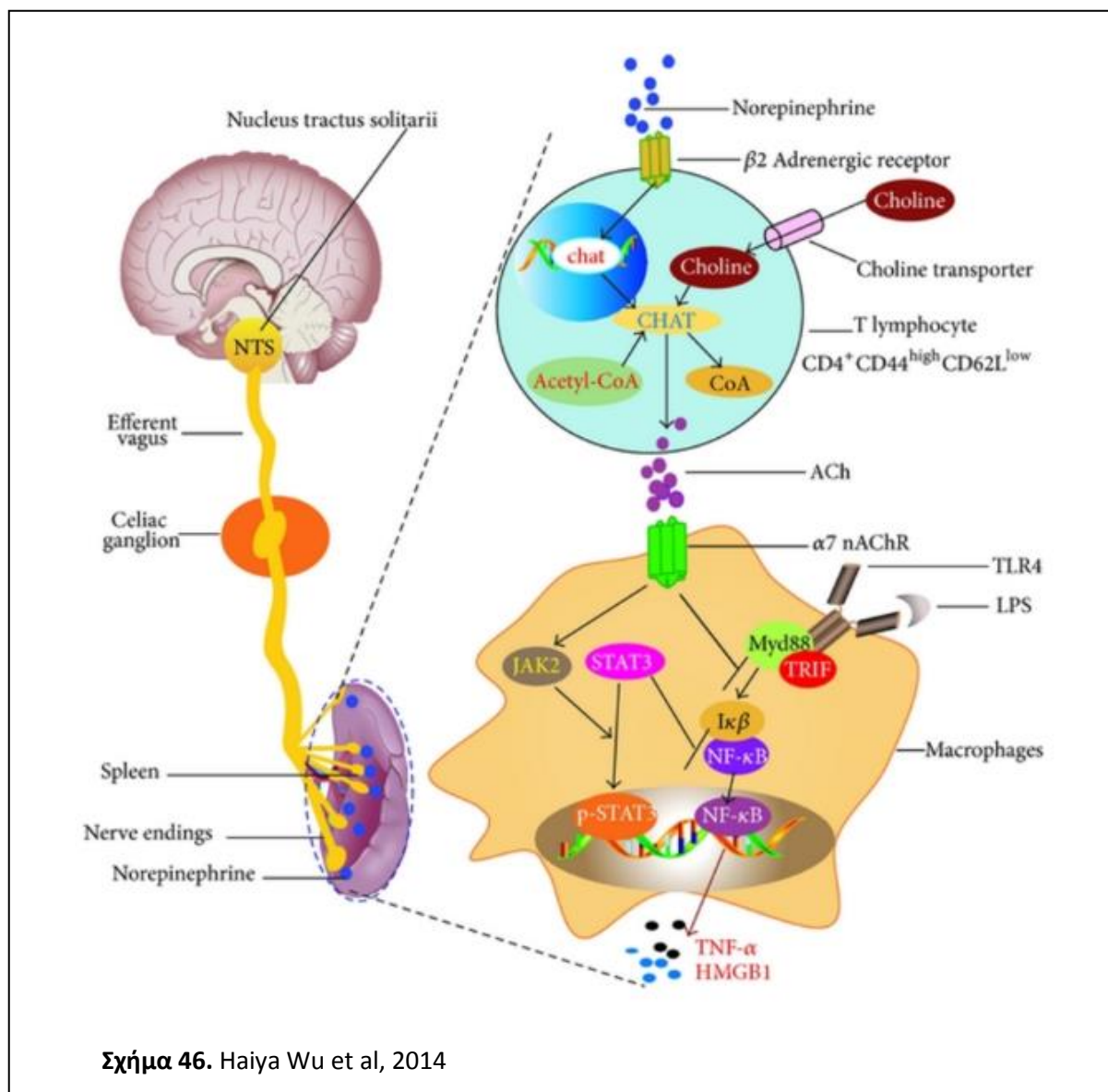
προσταγλανδινών, το εύρος όμως του μηχανισμού είναι άγνωστο (Ajmone-Cat, et al., 2010).



Αναφορές υπάρχουν επίσης για βασικό ρόλο των μακροφάγων κυττάρων στον νευροπαθητικό πόνο που προκαλείται από νευροφλεγμονή και την φαρμακολογική αναστολή αυτής της φλεγμονής μέσω της χρήσης συνδετών των $\alpha 7$ και $\alpha 4\beta 2$ νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης και των T2 βοηθητικών κυττάρων (Kiguchi, et al., 2017) (σχήμα 46). Το άρθρο αναφέρεται και στην πρωτότυπη εργασία του *Kelvin J. Tracey et al*, και των συνεργατών του, οι οποίοι περιέγραψαν σε πειραματόζωα τον αντιφλεγμονώδη ρόλο του πνευμονογαστρικού νεύρου, ως ένα νέο μονοπάτι στην αναστολή της φλεγμονώδους διεργασίας (Tracey, 2007) (Martelli, et al., 2014) (Pavlov, et al., 2003). Απόδειξαν ότι οι κυτταροκίνες μεταφέρουν σήματα στον εγκέφαλο μέσω των αισθητικών νευρώνων του πνευμονογαστρικού, ενώ η διατομή του νεύρου (βαγοτομή) αναστέλλει την διέγερση του υποθάλαμο-υποφυσιακού και του νοραδρενεργικού άξονα. Ήταν η πρώτη αναφορά για την ύπαρξη παρασυμπαθητικού ελέγχου στην συστηματική ή και στην τοπική φλεγμονή. Η ακετυλοχολίνη, ο νευροδιαβιβαστής του πνευμονογαστρικού νεύρου, συνδέεται στην $\alpha 7$ υποομάδα του ακετυλχολινεργικού υποδοχέα ($\alpha 7nAChR$) των μακροφάγων του σπλήνα. Η διέγερση

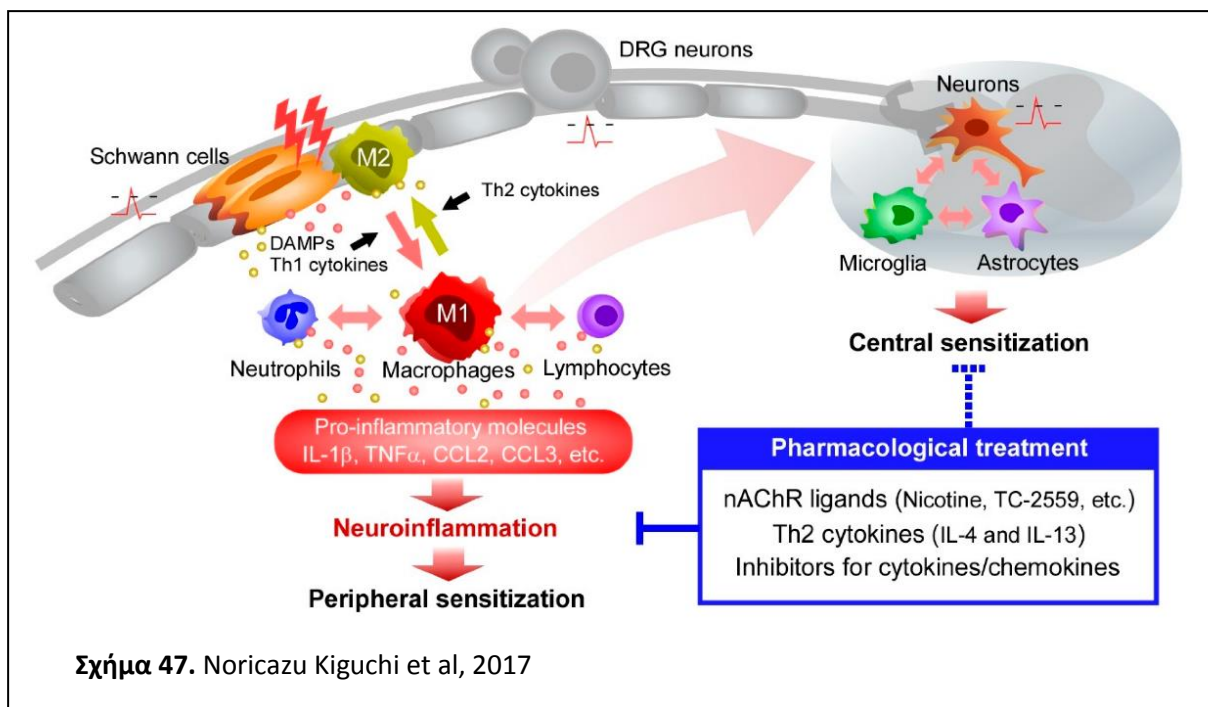
των απαγωγών (αισθητικών) νευρικών οδών του πνευμονογαστρικού προκαλεί ανοσοκαταστολή ελέγχοντας την παραγωγή του TNF από τα μακροφάγα.

Η περιγραφή αυτού του αντανakλαστικού τόξου (απαγωγές και προσαγωγές νευρικές ίνες) μέσω του οποίου το πνευμονογαστρικό νεύρο συμμετέχει στην ανοσολογική ομοιόσταση ήταν το κρίσιμο βήμα στην κατανόηση αυτού του ρυθμιστικού μηχανισμού. Οι νοραδρενεργικές ίνες του σπληνικού νεύρου και οι χολινεργικές ίνες του πνευμονογαστρικού αποτελούν την νευρική οδό σύνδεσης της ανοσολογικής απάντησης με τα μακροφάγα του σπλήνα. Εργασίες σε πειραματόζωα καταδεικνύουν, ότι το πνευμονογαστρικό νεύρο επιτρέπει στους οργανισμούς να έχουν γρήγορο και ακριβή έλεγχο της φλεγμονής (παραγωγή κυτταροκινών) μέσω των



Σχήμα 46. Haiya Wu et al, 2014

γαγγλίων του κοιλιακού πλέγματος (Zogopoulos, et al., 2017) (Καράβης, 2011) (σχήμα 47).



Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το θέμα προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

1. Τόσο η τοπική όσο και η συστηματική φλεγμονή μπορούν να ανασταλούν μερικά ή ολικά μέσω περιφερικής ηλεκτρικής διέγερσης του δεξιού ή του αριστερού κλάδου του πνευμονογαστρικού νεύρου.
2. Ο σπλήνας κατευθύνει και διαμορφώνει ένα σημαντικό μέρος της φλεγμονώδους απάντησης σε οποιαδήποτε απειλή και είναι εκείνο το μέρος στο οποίο απευθύνεται το αντιφλεγμονώδες ανατακλαστικό διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου.
3. Το αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα της διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου εξαρτάται από την παρουσία νοραδρενεργικών νευρικών απολήξεων στο σπληνικό παρέγχυμα.
4. Δεν υπάρχει άμεση νευρική επικοινωνία του πνευμονογαστρικού και του σπλήνα μέσω του σπληνικού συμπαθητικού πλέγματος: η διέγερση του πνευμονογαστρικού δεν παράγει δυναμικά δράσης στο σπληνικό νεύρο.

5. Τα Τ λεμφοκύτταρα που έχουν τη δυνατότητα να συνθέτουν και να απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη θεωρείται ότι αποτελούν τον συνδετικό, μη νευρογενή, σύνδεσμο του vagus με τον σπλήνα, σε μία μη νευρική αντιφλεγμονώδη οδό.
6. Ο α7nAChR (ο α7 νικοτινικός υποδοχέας ακετυλοχολίνης είναι κυρίαρχο στοιχείο για το αντιφλεγμονώδες παρασυμπαθητικό αντανεκλαστικό κύκλωμα: δεν είναι απολύτως βέβαια η περιοχή στην οποία ενεργοποιείται, θεωρούμε ότι εκφράζεται στις απολήξεις των σπληνικών συμπαθητικών νευρών.
7. Το χολινεργικό αντιφλεγμονώδες αντανεκλαστικό μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσω ηλεκτρικής διέγερσης ή φαρμακευτικά.

Συμπερασματικά, πέντε σημεία πρέπει να αναφερθούν ώστε να κλείσουμε το σημαντικό αυτό υποκεφάλαιο με τη σύνοψη των φαρμακευτικών επιλογών που έχουμε μέχρι σήμερα:

1. Δεν θα προσφέρει πολλά η πλήρης απενεργοποίηση των γλοιικών κυττάρων (μικρογλοίας και αστροκυττάρων), εφόσον γνωρίζουμε ότι η βασική τους αποστολή, που είναι η ανοσιακή προστασία του νευρικού συστήματος και η επιτήρηση του, είναι βασικό να διατηρηθεί ακέραια.
2. Η δράση των αναστολών γλοίας, από όσα μέχρι σήμερα γνωρίζουμε, σπάνια περιορίζεται μόνον σε ένα τύπο κυττάρων. Η απώλεια ελέγχου της έκτασης δραστηριότητας ενός φαρμάκου συνήθως ζημιώνει τον ασθενή.
3. Εφόσον η γλοιική ενεργοποίηση σε νωτιαίο επίπεδο στον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο είναι μόνο ένα μέρος της βιολογικής δράσης των γλοιικών κυττάρων, είναι φυσικό να υποθέσουμε ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν τη λειτουργία τους θα παρουσιάζουν ένα φάσμα παρενεργειών, σε επίπεδο ανοσιακού, ενδοκρινούς και κεντρικού νευρικού συστήματος ταυτόχρονα. Αυτές πρέπει να καταγραφούν.
4. Μερικά από τα σκευάσματα αυτά παρουσιάζουν ένα σημαντικό ποσοστό τοξικότητας, η οποία αθροίζεται με τη χρήση και επιβαρύνει την υγεία του χρόνιου χρήστη.
5. Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών να αντιμετωπίζουν το χρόνιο πόνο ακόμη αμφισβητείται.

6. Είναι δύσκολο να διατηρηθεί φαρμακευτικά η ομοιοστατική, δυναμική, πολλαπλή δράση των γλοιακών κυττάρων, ιδιαίτερα όταν απουσιάζουν οι βιοδείκτες που θα καθιστούν μετρήσιμη την επίδραση.
7. Η ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων ενός μόνο κυτταρικού πληθυσμού (π.χ. μόνο της μικρογλοίας) θα είναι ο επόμενος στόχος. Μέχρι τότε έχουμε ακόμη πολύ δρόμο να διανύσουμε.
8. Ο κλινικός ιατρός είναι ακόμη (ιδιαίτερα στην Ελλάδα) αρκετά δύσπιστος απέναντι στα συμπληρώματα διατροφής και τα παραφάρμακα. Η δυσπιστία αυτή έχει πολλές αιτίες, η σημαντικότερη είναι η έλλειψη εμπιστοσύνης απέναντι στις εταιρείες που προωθούν τα σκευάσματα και στην εγκυρότητα των πληροφοριών που αυτές παρέχουν. Η χρήση της PEA, του BLA και μερικών κανναβινοειδών θα μπορούσε να είναι μια λύση για αρκετούς ασθενείς αν υπήρχε τρόπος να ελεγχθεί καλύτερα η δόση και να είναι μετρήσιμη η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική αυτών των σκευασμάτων.

4.4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΜΙΚΡΟΓΛΟΙΑ (ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ)

4.4.1. Η επίδραση της άσκησης στη μικρογλοία

Αν και στο παρελθόν έχουν προταθεί και διερευνηθεί διεξοδικά πολλά από τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης, η δράση της στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος συνδέεται στενά με τη γενικότερη ευεργετική επίδραση που ασκεί στο καρδιαγγειακό σύστημα (αυξημένη αιμάτωση) και λιγότερο σε επί μέρους κυτταρικές αλλαγές. Επίσης, αν και έχουμε σημαντικά ευρήματα και εκτεταμένες πληθυσμιακές έρευνες που επιβεβαιώνουν τη επίδραση της άσκησης στην υπερλιπιδαιμία, τον σακχαρώδη διαβήτη και το μεταβολικό σύνδρομο, δεν έχουμε αντίστοιχες μελέτες για την δράση της άσκησης στην εγκεφαλική λειτουργία και στην λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος γενικότερα. Φαίνεται, όμως, ότι η σχετιζόμενη με την άσκηση συμμετοχή της μικρογλοίας έχει πρωτεύοντα ρόλο στη ρύθμιση πολλών φυσιολογικών εγκεφαλικών μέσω πολλών νευρικών και μη νευρικών εγκεφαλικών κυττάρων (Jensen & Yong, 2014).

Για να γίνει αντιληπτός ο ρυθμιστικός και ομοιοστατικός ρόλος της μικρογλοίας πρέπει να σημειώσουμε ότι η μικρογλοία, ως σύστημα που καθορίζει την ανοσιακή απάντηση στο ΚΝΣ, συμμετέχει, από τις πρώτες ώρες σε οποιαδήποτε ανοσιακή αντίδραση ή/και παθοφυσιολογική κατάσταση απειλεί τον εγκέφαλο σε όλες σχεδόν τις παθήσεις του νευρικού συστήματος. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας κατά τη φάση της ασθένειας χαρακτηρίζεται, όπως έχουμε ήδη αναλυτικά περιγράψει, από δύο φαινότυπους: ο φαινότυπος M1 είναι ο φαινότυπος που χαρακτηρίζει την κλασσική φλεγμονώδη αντίδραση (είναι ουσιαστικά η προφλεγμονώδης και φλεγμονώδης, πιο επιθετική θε λέγαμε μορφή της μικρογλοίας) και ο φαινότυπος M2, που είναι η νευροπροστατευτική μορφή της μικρογλοίας (Franco & Fernandez-Suarez, 2015) (Nakagawa & Chiba, 2015). Είναι πρόδηλο ότι οι αλλαγές στον μικρογλοιακό φαινότυπο μπορεί να είναι το στοιχείο εκείνο που μετατρέπει την άσκηση σε νευροπροστατευτικό και νευρογενετικό παράγοντα. Η επόμενη ερώτηση των ερευνητών είναι το κατά πόσο η συστηματική άσκηση μπορεί να θεωρηθεί ένα στοιχείο που προστατεύει τον εγκέφαλο από εκφυλιστικές (ηλικιακές) μεταβολές, ένας

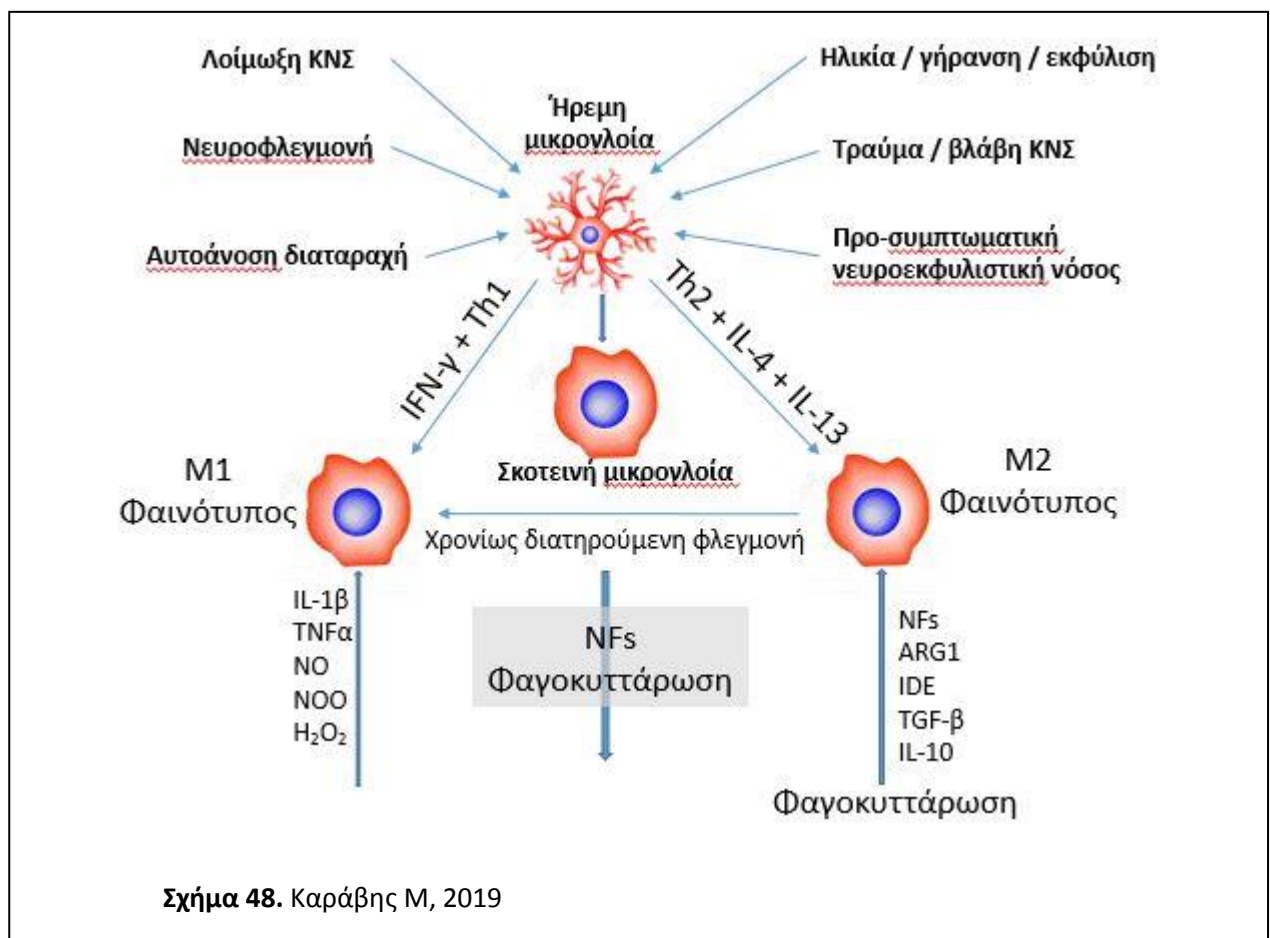
καθοριστικός, δηλαδή, παράγοντας της ανοσοβιολογικής εύρυθμης λειτουργίας του εγκεφάλου (Jensen & Yong, 2014)

Η αλλαγή του μικρογλοιακού φαινότυπου από M1 σε M2 είναι ο καλύτερος τρόπος για την ενίσχυση της επαναμυελίνωσης (αναγέννηση της μυελίνης), ένα φαινόμενο με ιδιαίτερη σημασία για την ταχύτητα μετάδοσης των νευρικών σημάτων (του δυναμικού ενέργειας) μεταξύ των νευρώνων και την αποτελεσματικότητα της ενδο-εγκεφαλικής επικοινωνίας. Η μυελίνη έχει συνδεθεί στενά με γνωσιακές λειτουργίες (ταχύτητα ανάκλησης πληροφοριών) και είναι ένα στοιχείο ευαίσθητο στην εγκεφαλική ισχαιμία. Όταν καταστραφεί (σε ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ή υπο-αιμάτωση), η επαναμυελίνωση γίνεται από ειδικά κύτταρα που ονομάζονται πρόδρομα ή προγονικά κύτταρα των ολιγοδενδροκυττάρων (oligodendrocyte progenitor cells - OPCs). Για πολλά χρόνια εθεωρείτο ότι η αύξηση της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας, που σχετιζόταν με την σωματική άσκηση και τη δραστηριότητα, ήταν ο παράγοντας εκείνος που καθόριζε την αποκατάσταση της εγκεφαλικής βλάβης μέσω της επαναμυελίνωσης των εμπλεκόμενων νευρώνων. Έρευνες των τελευταίων ετών υποστηρίζουν την εμπλοκή της μικρογλοίας στο μηχανισμό αυτό και ερμηνεύουν την ευεργετική επίδραση της άσκησης μέσω αυτής (Franklin & French-Constant, 2008).

Η μεταστροφή της μικρογλοίας σε M1 φαινότυπο σημαίνει αυτόματα απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων και αναστολή της διαδικασίας επαναμυελίνωσης των νευρώνων, λόγω της παρουσίας αντιγονικών συμπλεγμάτων και τοξικών κυτταροκινών. Αντίθετα, η παρουσία M2 φαινότυπου υποδηλώνει νευροπροστατευτική δράση, ολιγοδενδροκυτταρογένεση, αυξημένη φαγοκυτταρική ικανότητα και επαναμυελίνωση εγκεφαλικών νευρώνων, μέσω του ελέγχου της φλεγμονώδους διαδικασίας, της απομάκρυνσης των τοξικών αποβλήτων και την παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων από τα μικρογλοιακά κύτταρα (Miron, et al., 2013). Αυτή ακριβώς την διαφορετική πολικότητα της μικρογλοίας εκμεταλλεύθηκαν οι ερευνητές για να μελετήσουν την αξία της συστηματικής άσκησης. Η δραστηριότητα και η σωματική άσκηση φαίνεται στις μελέτες ότι μετριάξει την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και την μετατοπίζει προς τον νευροπροστατευτικό της φαινότυπο (Kohman, et al., 2012) (*σχήμα 48*).

Έρευνες σε ποντίκια του εργαστηρίου που έγιναν με παρακολούθηση βιολογικών δεικτών 28 ημέρες μετά από πειραματική εγκεφαλική ισχαιμία μέσω απολίνωσης αμφοτέρων των καρωτίδων, έδειξαν ότι με μοναδικό όπλο την άσκηση

βελτιώθηκε η γνωσιακή αλλά και η γενικότερη εγκεφαλική λειτουργία. Μετρήθηκαν η γνωσιακή λειτουργία (με ειδικά tests), ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων. Στα δραστήρια ποντίκια παρατηρήθηκαν μειωμένα ελλείμματα μυελίνης, αυξημένη δραστηριότητα, πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση των προγονικών ολιγοδενδροκυττάρων, διευκόλυνση της λειτουργικότητας της μικρογλοίας και μετατόπιση των μικρογλοιακών κυττάρων σε M2 φαινότυπο (νευροπροστατευτικό). Επιπλέον αυξήθηκε η έκφραση του άξονα της φρακταλκίνης CX3CL1/CX3CR1 και μειώθηκε η ενεργοποίηση της σηματοδοτικής φλεγμονώδους οδού μέσω της φωσφορυλίωσης ERK & JNK. Στην ομάδα ποντικών με αγγειακή διαταραχή, που ζούσαν σε συνθήκες αυξημένης ημερήσιας (τακτικής) σωματικής δραστηριότητας, παρατηρήθηκε αλλαγή της πολικότητας της μικρογλοίας από M1 σε M2 φαινότυπο, με σημαντικά αυξημένους τους βιοδείκτες της M2 πολικότητας (*CD206*, *Arg1*) τους αντιφλεγμονώδεις δείκτες (*IL-4*, *IL-10*), τους νευροτροφικούς παράγοντες (*IGF1*, *BDNF*) και μειωμένους τους βιοδείκτες του M1 φαινότυπου (*CD86*, *iNOS*) και τους προ-φλεγμονώδεις δείκτες (*TNF-α*, *IL-1β*) (Jiang, et al., 2017).



Εκτός από τις πιο πάνω αναφορές, υπάρχουν ενδιαφέροντα στοιχεία που περιγράφουν τον μηχανισμό μέσω του οποίου η αλλαγές στον φαινότυπο της μικρογλοίας που παρατηρούνται μετά την άσκηση (M2 φαινότυπος), προάγουν επίσης την νευρογενετική δυνατότητα του εγκεφάλου. Η μικρογλοία φαίνεται ότι επηρεάζει άμεσα και γρήγορα (σε 24 – 72 ώρες) τον πληθυσμό των προγεννητικών / βλαστοκυττάρων (neural progenitor/stem cell population - NPSC) και επομένως την νευρογενετική δραστηριότητα των δύο περιοχών του εγκεφάλου που παρατηρείται έντονη νευρογενετική δραστηριότητα, την υποκοιλιακή περιοχή των πλευρικών κοιλιών (subventricular zone – SVZ) και την οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου (subgranular zone – SGZ) (Cacci, et al., 2008).

Πρόσφατα, έγιναν νέες και πολύ καινοτόμες προσπάθειες ώστε να διαπιστωθεί ο ενεργός ρόλος της μικρογλοίας στην ρύθμιση της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο μετά από συστηματική άσκηση (Vukovic, et al., 2012). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μια *ex vivo* διαγονιδιακή προσέγγιση κατά την οποία τα μικρογλοιακά κύτταρα επισημάνθηκαν μέσω ενός ειδικού σηματοδότη (Colony Stimulating factor 1 receptor – Green fluorescent protein – Csflr-GFP) ειδικά σχεδιασμένο ώστε να επιτρέπει την παρακολούθηση με υψηλής πιστότητας φωσφορίζουσα εικόνα και ανάλυση κυτταρικών σειρών (fidelity assisted cell sorting – FACS). Συλλέχθηκε εγκεφαλικός ιστός από τον ιππόκαμπο δύο ομάδων ποντικών: «τεμπέλικα» ποντίκια και ποντίκια που είχαν εντατικά ασκηθεί για 2 εβδομάδες σε τροχό. Από τον εγκεφαλικό ιστό απομονώθηκαν τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα πρόδρομα εγκεφαλικά βλαστοκύτταρα ή νευρογενή πρόδρομα κύτταρα (NPSC) και των δύο ομάδων. Στη συνέχεια χρησιμοποίησαν μια καλλιέργεια νευροσφαιρών, η οποία είναι μια τυποποιημένη τεχνική (*in vitro* καλλιέργεια βλαστικών κυττάρων), που χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη της νευρογένεσης και της νευρικής ανάπτυξης. Με τον τρόπο αυτό οι βιολόγοι μελετούν την νευρογένεση σε ενήλικους ποντικούς. Μέτρησαν στις δύο ομάδες την αναγέννηση, την μετανάστευση και την δυνατότητα διαφοροποίησης των βλαστικών εγκεφαλικών κυττάρων. Διαπίστωσαν ότι στα δραστήρια ποντίκια τα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα του ιππόκαμπου αναπτύσσονται ταχύτερα (παίρνοντας τη μορφή νευρώνων) και γίνονται ώριμα και λειτουργικά νευρικά κύτταρα ή διάμεσοι νευρώνες σε μεγαλύτερο αριθμό σε σύγκριση με τα «τεμπέλικα» ποντίκια. Το συμπέρασμα τους είναι ότι η άσκηση βελτιώνει την αναγεννητική ικανότητα και την νευρική ανάπτυξη του εγκεφάλου ενήλικων ποντικών, ένα φαινόμενο στο οποίο εμπλέκεται και στηρίζει ο M2 φαινότυπος των

μικρογλοιακών κυττάρων. Εξ άλλου, η φαρμακολογική αναστολή της ενεργοποιημένης μικρογλοίας με τη χορήγηση μινοκυκλίνης, μειώνει συνολικά την νευρογένεση και ολιγοδενδρογένεση, εφόσον τα πρόδρομα νευρικά κύτταρα είναι ευαίσθητα στον συνδυασμό των κυτταροκινών ιντελευκίνη 1β (IL-1β) και ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), ουσίες που και οι δύο παράγονται από τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα (Shigemoto-Mogami, et al., 2014). Επιπρόσθετα, η ήρεμη μικρογλοία, αν ταυτόχρονα με την ιντερλευκίνη 1β (IL-1β) παράγει ιντερλευκίνη 6 (IL-6), τότε ο συνδυασμός θα είναι νευροπροστατευτικός και θα προάγει την γέννηση των ολιγοδενδροκυττάρων, στοιχείο πολύ σημαντικό για την μυελίνωση των νευρών και την εγκεφαλική ανάπτυξη γενικά (Shigemoto-Mogami, et al., 2014).

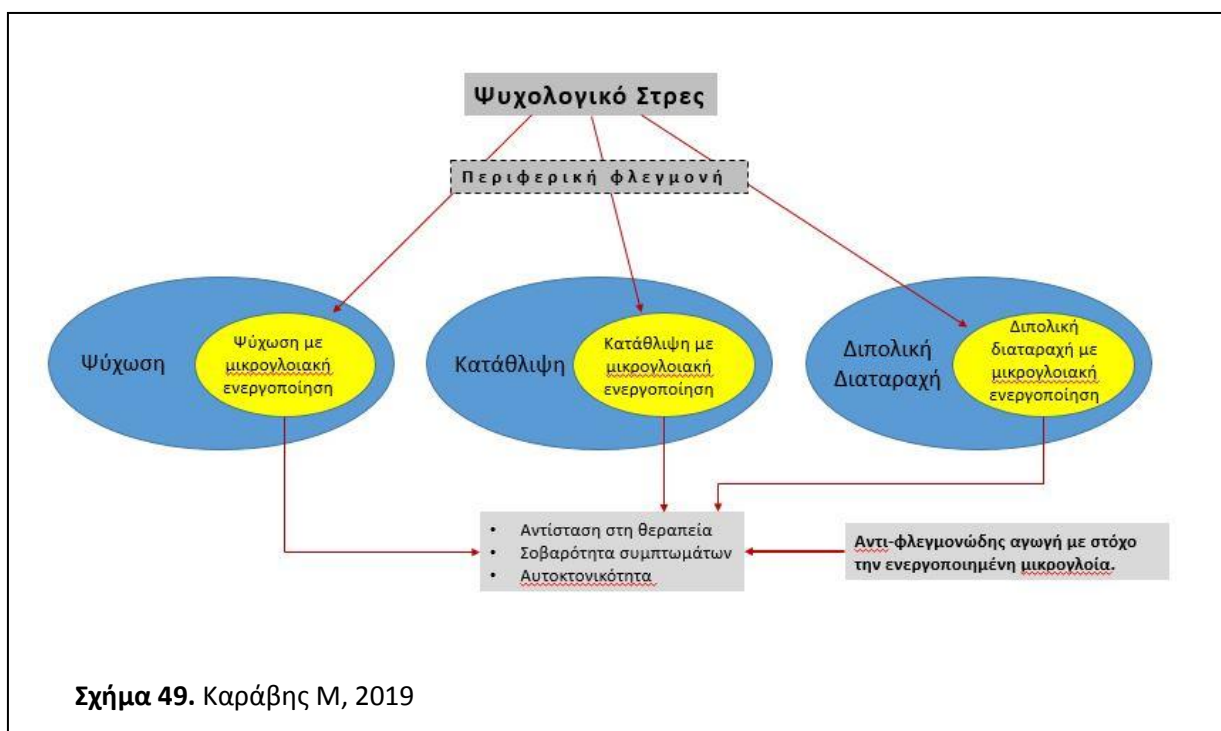
4.4.2. Η επίδραση του στρες στην νευροφλεγμονή

Υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία που επιχειρηματολογεί υπέρ της άποψης ότι τραυματικά γεγονότα στην ζωή ενός ατόμου οδηγούν στην εκδήλωση ψυχικών παθήσεων (Frank, et al., 2016). Περιβαλλοντικοί, κυρίως, αγχογόνοι παράγοντες «πριμοδοτούν» τις νευροφλεγμονώδεις αντιδράσεις του οργανισμού, οδηγώντας τον σε υπερβολικές ανοσιακές απαντήσεις, που εύκολα θα μετατρέψουν προφλεγμονώδεις απειλές σε πραγματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις. Αυτό επιβεβαιώνεται και με έρευνες σε ζώα με την χρήση PET/MRI και δεικτών περιφερικής και κεντρικής φλεγμονής - νευροφλεγμονής (Wang, et al., 2018). Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι η έκθεση σε στρες επηρεάζει βαθιά τόσο τη βιοχημεία όσο και την αρχιτεκτονική του εγκεφάλου. Διαρρηγνύει και απορρυθμίζει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως σεροτονίνη, ντοπαμίνη, γλουταμικό οξύ, GABA και ορεξίνη, ενώ ταυτόχρονα επιφέρει σημαντική αναδιάταξη (remodelling) της νευρο-αρχιτεκτονικής ιδιαίτερα σε αμυγδαλή, ιππόκαμπο και προ-μετωπιαίο φλοιό (Walker, et al., 2013). Όλα τα πιο πάνω επηρεάζουν σημαντικά και την εγκεφαλική βιοχημεία του πόνου μεταβάλλοντας το μικροπεριβάλλον των νευρώνων και καθιστώντας ιδιαίτερα δύσκολη και πολύπλοκη την αντιμετώπιση του **(σχήμα 49)**.

Τόσο το οξύ στρες (αντιμετώπιση μιας σημαντικής προθεσμίας, ενός μικροατυχήματος με το αυτοκίνητο ή μια σημαντική εξεταστική) όσο και το χρόνιο στρες (απώλεια συζύγου, διαζύγιο, φυσική καταστροφή ή φροντιστής ασθενούς μέσα στην οικογένεια), έχουν συσχετιστεί με αυξημένους περιφερικούς δείκτες φλεγμονής (Lurie, 2018). Οι πιο κοινοί δείκτες που συναντάμε στη βιβλιογραφία και ανιχνεύονται στην περιφερική κυκλοφορία είναι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1β, TNF-α,

IL-6 και η πρωτεΐνη οξείας φάσης CRP. Πράγματι, μια πρόσφατη μετανάλυση που εξέτασε τις μεταβολές των δεικτών φλεγμονής μετά από στρες εργαστηρίου έδειξε ότι το οξύ στρες μεταβάλλει τις τιμές των δεικτών για την IL-1β, IL-6 και TNF-α, αλλά όχι για την CRP (Marsland, et al., 2017) (Gonzalez, et al., 2014).

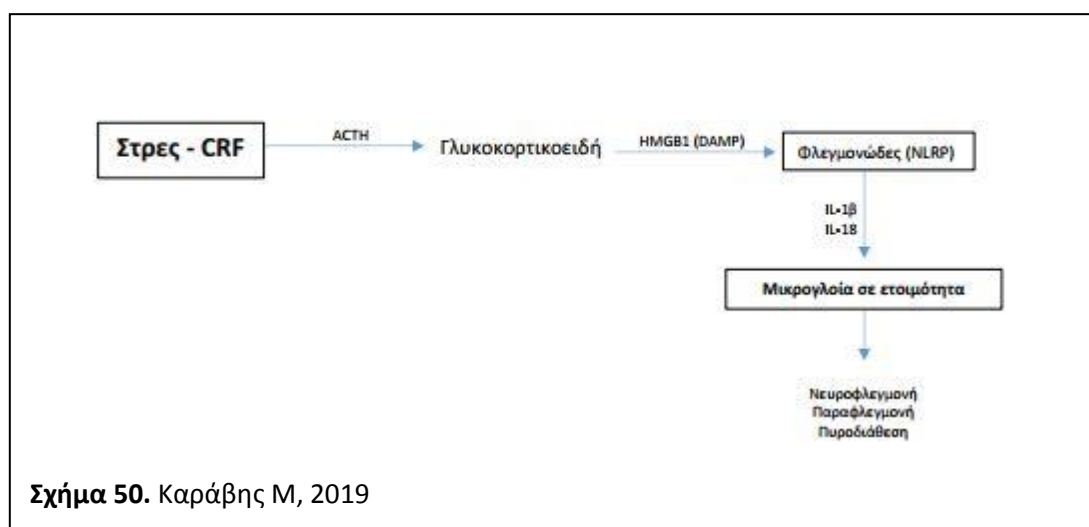
Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι το στρες επηρεάζει την ανοσιακή απάντηση και τους δείκτες φλεγμονής, παρατηρούν όμως μεγάλη απόκλιση ως προς



την μοναδικότητα της αντίδρασης κάθε ατόμου, ακόμη και στην ίδια πρόκληση. Κάποια άτομα αντιδρούν υπερβολικά ακόμη και σε ήπια στρεσογόνα ερεθίσματα, ενώ άλλα παρουσιάζουν μικρή ή καθόλου ενόχληση σε αυτά. Απρόβλεπτα γεγονότα, που μερικοί τα εκλαμβάνουν ως απειλή, άλλοι τα θεωρούν πρόκληση και ευκαιρία για εξέλιξη. Οι ερευνητές ερμηνεύουν το φαινόμενο των ατομικών διαφορών εστιάζοντας στο στρες στην προγεννητική ή/και παιδική ηλικία ενός ατόμου (early life experience), υποστηρίζοντας ότι το στρες στην βρεφική ή στην παιδική ηλικία μετατρέπει το σύστημα διαχείρισης του στρες σε ένα ευαίσθητο σύστημα, λιγότερο ανθεκτικό στην καταπόνηση από το απόλυτα υγιές και «έτοιμο» να κινητοποιήσει βίαια ή χρόνια - υποβόσκουσα ανοσιακή αντίδραση αργότερα στη ζωή. Τα στοιχεία φαίνεται να οδηγούν στο γεγονός ότι τόσο το οξύ όσο και το χρόνιο στρες κινητοποιούν και «προσκαλούν» το ανοσιακό σύστημα να αντιδράσει και έτσι μια σχετικά ήπια ανοσιακή πρόκληση μετατρέπεται σε περιφερική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία με

την σειρά της οδηγεί σε μια νευροφλεγμονώδη απάντηση που θα εμπλέκει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (McCuster & Kelley, 2013).

Η πρώτη σημαντική μελέτη που συνέδεσε την παραγωγή της IL-1β λόγω στρες με την εγκεφαλική μικρογλοία ήταν το 2006 (Blandino, et al., 2006). Οι ερευνητές έδειξαν ότι μια και μοναδική ηλεκτρική εκκένωση σε ζώα προκαλεί σημαντική αύξηση της υποθαλαμικής IL-1β. Η μινοκυκλίνη, δεύτερης γενιάς τετρακυκλίνη (40mg/kg), μειώνει θεαματικά τα επίπεδα της παραγόμενης από το στρες IL-1β, μέσω της απενεργοποίησης που προκαλεί στα μικρογλοιακά κύτταρα, που θεωρούνται η σημαντικότερη πηγή παραγωγής IL-1β mRNA. Την ίδια χρονιά, τρεις επιπλέον αναφορές επιβεβαίωσαν την δυνατότητα του στρες να διαμορφώνει και να αλλάζει την λειτουργία της μικρογλοίας. Παρουσιάζουμε συνοπτικά τα αποτελέσματα των μελετών από μια πρόσφατη και αρκετά πλήρη ανασκόπηση. (Walker, et al., 2013) **(πίνακας 6)**. Τελευταία, μια μετα-ανάλυση 33 μελετών, που πραγματοποιήθηκε από το τμήμα ψυχολογίας του πανεπιστημίου του Pittsburg εξέτασε την συμπεριφορά του ανοσιακού συστήματος (μέτρηση και σύγκριση δεικτών φλεγμονής) υγιών ή ασθενών σε οξύ στρες εργαστηρίου. Από τις 34 μελέτες, οι 24 αφορούσαν την αντίδραση σε στρες ενός υγιούς ανοσιακού συστήματος και οι 9 μελέτες την αντίδραση του ανοσιακού συστήματος μετά από οξύ στρες εργαστηρίου ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση, πολλαπλή σκλήρυνση, στεφανιαία νόσο, διπολική ψύχωση και μείζονα κατάθλιψη. Η μετανάλυση επιβεβαίωσε γνωστές πλέον θέσεις της ιατρικής κοινότητας ότι το οξύ στρες αυξάνει τις κυκλοφορούσες κυτταροκίνες IL-6, IL-1b, IL-10 TNFα, και IFNγ (Marsland, et al., 2017) **(σχήμα 50)**.



Οξύ στρες (μία ημέρα ή μια στιγμιαία δοκιμασία)		
Συγγραφείς (βλ. βιβλιογραφία)	Δοκιμασία	Αποτελέσματα
Blandino et al 2006	Δυσάρεστο ηλεκτρικό ερέθισμα σε πέλματα, 80 ερεθίσματα σε δύο ώρες.	Η έκθεση σε στρες αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της υποθαλαμικής IL-1β σε σύγκριση με τα ήρεμα ζώα. Η μινοκυκλίνη (αναστολέας μικρογλοίας) ανέστειλε πλήρως την αύξηση της IL-1β.
Sugama et al, 2007	Στρες ακινητοποίησης και παραμονή σε νερό για δύο ώρες	Σημαντική αύξηση των CD-11b (CR3) των ανοσοαντιδραστικών κυττάρων σε θάλαμο, υποθάλαμο, μέλανα ουσία και περιυδραγωγίο φαιά ουσία (PAG). Σημαντική μείωση της ανοσοδραστικότητας της παραγόμενης από το στρες CD-11b σε IL-1β σε γενετικά τροποποιημένα knockout ποντίκια.
Frank et al, 2007	Αναπόφευκτο δυσάρεστο ηλεκτρικό ερέθισμα ουράς	Το στρες ρυθμίζει προς τα πάνω την MHC-II και προς τα κάτω την CD200, η λειτουργία των οποίων είναι να ηρεμούν την μικρογλοία. Το στρες ενδυναμώνει την προ-φλεγμονώδη απάντηση σε λιποπολυσακχαρίτες (LPS ενδοτοξίνες) ex vivo, 24 ώρες μετά από στρες σε καλλιέργειες μικρογλοίας του υποκάμπτου.
Sygama et al, 2009	Στρες ακινητοποίησης και παραμονή σε νερό για δύο ώρες	Το οξύ στρες ακολουθήθηκε από αύξηση της ανοσοδραστικότητας της CD11b των c-fos positive νευρώνων της περιυδραγωγίου φαιάς ουσίας (PAG). Χορήγηση ενδοτοξινών προκαλεί αύξηση της CD11b σε όλο τον μεσεγκέφαλο και την PAG, άσχετα με την νευρωνική δραστηριότητα στην περιοχή.
Blandino et al, 2009	Δυσάρεστο ηλεκτρικό ερέθισμα σε πέλματα, 80 ερεθίσματα σε δύο ώρες.	Στον υποθάλαμο, το mRNA για IL-1b και CD14 αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ το CD200R mRNA μειώθηκε σημαντικά.
Frank et al, 2010	Corticosterone (2.5 mg/kg b.w.)	Ενίσχυση μέσω της κορτικοστερόνης την μικρογλοιακή IL-1b & TNFα.
Sugama et al, 2013	Corticosterone	Το οξύ στρες προκαλεί αύξηση της ανοσοδραστικότητας της CD11b σε υποθάλαμο και υποκάμπτου. Το ίδιο παρατηρήθηκε σε ποντίκια μετά από επινεφριδεκτομή. Μειώθηκε μετά από χορήγηση κορτικοστερόνης.
Frank et al, 2012	Αναπόφευκτο δυσάρεστο ηλεκτρικό ερέθισμα ουράς	Σε απομονωμένη καλλιέργεια μικρογλοίας του υποκάμπτου παρατηρήθηκε αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1b, IL-6, NFκBα) μετά από χορήγηση LPS (ενδοτοξίνης).

Πίνακας 6. Καράβης Μ, 2019

Το στρες οδηγεί σε λειτουργικές αλλαγές στην μικρογλοία και σε μία κατάσταση «ενδιάμεσης» φλεγμονής. Γι' αυτό, πολλοί ερευνητές υιοθέτησαν έναν νέο όρο, την παραφλεγμονή (parainflammation) (Wohleb, 2016). Ο όρος παραφλεγμονή χρησιμοποιήθηκε από την Elie Metchinikoff (Tauber, 2003) για να χαρακτηρίσει ένα φαινόμενο που περιέγραψε αρχικά ως «φυσιολογική φλεγμονή». Όντως, η

παραφλεγμονή είναι μια κατάσταση του ανοσιακού συστήματος, που παράγεται από «στρες ή δυσλειτουργικούς ιστούς» (όχι από εξωτερική απειλή) και θεωρείται ως μια ενδιάμεση κατάσταση ανάμεσα στην ανοσιακή ομοιοστασία και την φλεγμονή. Η παραφλεγμονή φαίνεται ότι διαμεσολαβείται από ιστικά μακροφάγα με ικανότητα φαγοκυττάρωσης, όπως η μικρογλοία.

Η γενική και πολύ απλή διαπίστωση, λοιπόν, ότι το στρες, οξύ ή χρόνιο, παράγει αλλαγές και στο ανοσιακό σύστημα έγινε αντικείμενο σημαντικής και εκτεταμένης έρευνας. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι τα άτομα που αντιμετωπίζουν στη ζωή τους σημαντικές και καθημερινές προκλήσεις έχουν στο περιφερικό αίμα αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Αυτή η ετοιμότητα του ανοσιακού, αποτέλεσμα του συνεχούς στρες, τους προφυλάσσει από τις οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις και λοιμώξεις (π.χ. από ιώσεις), μπορεί όμως να τους ευαισθητοποιεί σε χρόνια βάση και να τους εκθέτει στον κίνδυνο χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων, αυτοάνοσων παθήσεων και παθήσεων σχετιζόμενων με φλεγμονές (Marsland, et al., 2017). Αυτά μπορεί να συμβούν σε περιφερικούς ιστούς, μπορεί όμως και να αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε ένα μοντέλο που προτάθηκε πρόσφατα (Frank, et al., 2016) εμπλέκεται η μικρογλοία ως το κύτταρο που διαμεσολαβεί μεταξύ του νευρικού συστήματος (σύστημα διαχείρισης του στρες – υποθαλαμο-υποφυσιακός αδρενεργικός άξονας ή HPA axis) και του ανοσιακού συστήματος (φλεγμονή, παραφλεγμονή ή νευροφλεγμονή).

Το ανοσιακό σύστημα απαντά στα στρεσογόνα ερεθίσματα του περιβάλλοντος και επικοινωνεί την «απειλή» προς το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω μηχανισμών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η συμμετοχή του πνευμονογαστρικού, το λεμφικό σύστημα και οι κυτταροκίνες (Louveau , et al., 2015) (Calcina, et al., 2016). Η αύξηση των κυτταροκινών σηματοδοτεί στρες και σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα νοητικών παθήσεων στα πρώιμα παιδικά χρόνια. Φαίνεται από τις τελευταίες ανασκοπήσεις ότι η ενεργοποίηση της φλοιϊκής μικρογλοίας λόγω αύξησης των περιφερικών κυτταροκινών οδηγεί σε αλλαγές στην νευρο-αρχιτεκτονική και τη λειτουργία του εγκεφάλου που προκαταβάλουν για ψυχικές παθήσεις (βλ. σημαντική ανασκόπηση (Calcina, et al., 2016).

Η αλληλουχία των γεγονότων έχει ως ακολούθως: ένα αρχικό στρεσογόνο ερέθισμα αυξάνει τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών στο αίμα (περιφερικώς δρώντα γλυκοκορτικοειδή ή/και νευροκορτικοειδή). Αυτά, με τη σειρά τους, επηρεάζουν τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία απαντούν με έκκριση εξωκυττάρων πολύ-

λειτουργικών πρωτεϊνών που προσδένονται στη περιοχή υψηλής κινητικότητας της ομάδας B1 (HMGB1) στην κυτταρική μεμβράνη (περιοχή HBG-box 1- high mobility group box-1 protein) των μικρογλοιακών κυττάρων, σχηματίζοντας μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με καταστροφή ή κίνδυνο, γνωστές ως αλαρμίνες (συσσωματώματα DAMPs – danger associated molecular patterns). Οι αλαρμίνες (DAMPs) είναι ενδογενείς ομάδες ουσιών που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ιστική επισκευή, κυτταρική ομοιόσταση και αναδιαμόρφωση των κυττάρων. Σηματοδοτούν κίνδυνο ή καταστροφή και επιστρατεύουν κύτταρα υπεύθυνα για την φυσική ανοσία, όπως η μικρογλοία. Η παρουσία τους είναι αρκετή ώστε μια φλεγμονώδης αντίδραση να διαιωνιστεί. Αυτά τα βιομοριακά κύτταρα απελευθερώνονται και σε συνθήκες ενδογενούς στρες, όπως π.χ. ένα οστικό κάταγμα, μια κατάσταση δηλαδή που απαιτεί επιδιόρθωση ιστών και κινητοποίηση κυττάρων, δεν εμπλέκει όμως την παρουσία παθογόνων στο σώμα. Η ενεργοποίηση του HMGB1 προκαλεί υπερέκφραση εκ μέρους της μικρογλοίας ενός άλλου μορίου - υποδοχέα του NLRP (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors or in short NOD-like receptors or NALP or NLRs) και ενεργοποίηση του φλεγμονώματος NLRP3. Το φλεγμονώδες είναι ένα μεγάλο σύμπλεγμα πολυπρωτεϊνών το οποίο προάγει την ωρίμανση και την έκκριση κυτταροκινών και διαδραματίζει βασικό ρόλο στην έμφυτη ανοσία συμμετέχοντας στην παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) και IL-18. Αυτές οι συγγενείς μεταξύ τους κυτταροκίνες προκαλούν μια ευρεία ποικιλία βιολογικών επιδράσεων που σχετίζονται με μόλυνση, φλεγμονή και αυτοάνοσες διεργασίες. Οι δύο αδρανείς πρόδρομοι, pro-IL-1β και pro-IL-18, μοιράζονται έναν κοινό μηχανισμό ωρίμανσης, που απαιτεί την παρουσία της κασπάσης-1. Η ενεργοποίηση της κασπάσης-1 συμβαίνει εντός του φλεγμονώματος μετά τη συναρμολόγησή της. Με αυτόν τον τρόπο η μικρογλοία κινητοποιείται και τίθεται σε ετοιμότητα. Αν, στην παρούσα φάση εμφανιστεί μια ανοσιακή πρόκληση, η ενεργοποιημένη μικρογλοία, όντας σε ετοιμότητα, απαντά ενισχύοντας αναίτια την νευροφλεγμονώδη αντίδραση και την πυροδιάθεση, μια ειδική μορφή προγραμματισμένου προ-φλεγμονώδους κυτταρικού θανάτου (των νευρώνων ή των γλοιακών κυττάρων). Η νευροφλεγμονή είναι η βάση πάνω στην οποία μπορούν να κτιστούν νευροεκφυλιστικές παθήσεις ή ψυχιατρικά νοσήματα.

Βασισμένοι σε αυτούς τους μηχανισμούς μπορούμε να φανταστούμε τον τρόπο με τον οποίο το χρόνιο ψυχολογικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε παραφλεγμονή ή χρόνια νευροφλεγμονή, νευροπαθητικό πόνο ή διαταραχές συναισθήματος. Σύμφωνα

με τους ερευνητές οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς σε συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές διάθεσης κατά την διάρκεια ή την ανάρρωση από μικρής ή μεγάλης διάρκειας φλεγμονώδη νόσο. Οι γυναίκες απαντούν στο στρες με περισσότερο «φλεγμονώδη» τρόπο σε σχέση με τους άνδρες, με αυξημένη επιστράτευση και κινητοποίηση μεγαλύτερου πληθυσμού ανοσοκυττάρων και με μειωμένη ευαισθησία στα γλυκοκορτικοειδή (Bekhbat & Neigh, 2018).

Πρόσφατα, έγινε ένα εργαστηριακό πείραμα για να αποδειχθεί η υπόθεση ότι μια παρατεταμένη περίοδος ψυχολογικής έντασης, μέσω της απελευθέρωσης γλυκοκορτικοειδών, μετατρέπει την μικρογλοία σε προφλεγμονώδη φαινότυπο. Σε τρωκτικά χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο επαναλαμβανόμενου κοινωνικού στρες ώστε να εξεταστεί η συμπεριφορά της μικρογλοίας κάτω από ψυχολογική πίεση. Αρσενικά ποντίκια (εισβολείς) τοποθετήθηκαν σε ένα ήδη κατοικημένο κλουβί, όπου το κυρίαρχο αρσενικό επιτέθηκε στον «εισβολέα» για περίπου 10 λεπτά ή μέχρι αυτός να δείξει σημάδια υποταγής. Αμέσως μετά οι εισβολείς τοποθετήθηκαν για 60 λεπτά σε συρμάτινα κλουβιά που δεν επέτρεπαν τη φυσική επαφή με τα κυρίαρχα αρσενικά (alpha males), επέτρεπαν όμως την οπτική, ακουστική και οσφρητική επαφή. Το πρωτόκολλο αυτό επαναλήφθηκε για 5 συνεχείς ημέρες. Στους εισβολείς εξετάστηκαν βιοχημικές και συμπεριφορικές μεταβολές την 5^η, και 25^η ημέρα. Με απεικονιστικές μεθόδους ταυτοποιήθηκαν η ενεργοποίηση της γλοίας (C-PK11195 PET) και οι αλλαγές στον μεταβολισμό του εγκεφάλου (μέτρηση μεταβολισμού γλυκόζης) την 6^η, 11^η και 25^η ημέρα (για τα άμεσα αποτελέσματα του στρες), στους 3 και 6 μήνες (για τα αργότερα και μακροχρόνια αποτελέσματα του στρες). Μετρήθηκαν επίσης τα επίπεδα κορτικοστερόνης και των περιφερικών προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, IL-1β & TNFα). Η στατιστική ανάλυση έγινε με ειδικό λογισμικό τροποποιημένο για την συγκεκριμένη εργασία.

Βρέθηκαν παροδικά αυξημένα επίπεδα κορτικοστεροειδών στο αίμα και στο σάλιο, τα οποία συσχετίστηκαν θετικά με την έκφραση της TSPO (translocator protein – πρωτεΐνη μετατόπισης 18 kDa, γνωστή και ως περιφεριακός υποδοχέας βενζοδιαζεπίνης PBR). Αυτή η πρωτεΐνη είναι ένα βιοδείκτης της ενεργοποιημένης μικρογλοίας και των αστροκυττάρων, όπως μετρήθηκε με PET (τομογραφία ποζιτρονίων) χρησιμοποιώντας τον 11C-PK11195 (2-χλωροφαινυλ-N-μεθυλ-N-προπυλ-3-ισοκινολινοκαρβοξαμίδιο) ως συνδέτη για υποδοχέα βενζοδιαζεπίνης περιφερικού τύπου. Εκτός των βιοδεικτών, όλα τα ανωτέρω συνδυάστηκαν με καταθλιπτική διάθεση και αγχώδη συμπεριφορά. Σε αυτό το πείραμα, όλες οι

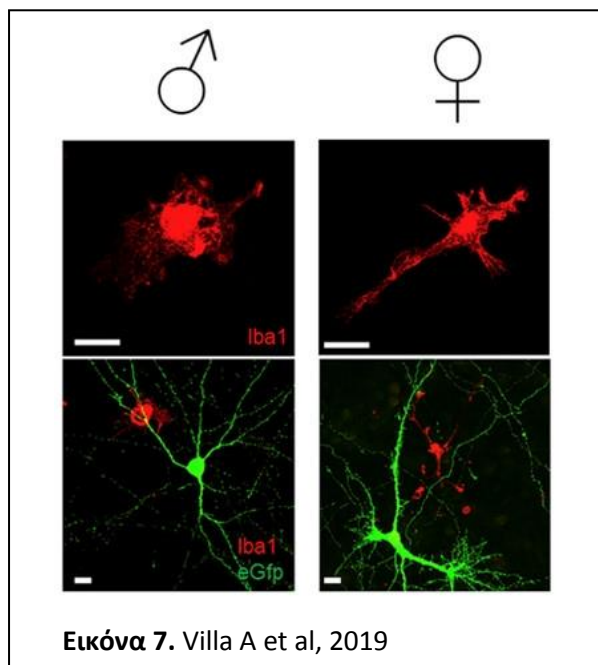
συμπεριφορικές και φυσιολογικές αλλαγές που περιεγράφηκαν (αύξηση βάρους, ανηδονία, αγχώδη συμπεριφορά, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, γνωσιακές διαταραχές κλπ.) επιλύθηκαν και αποκαταστάθηκαν σε 3 με 6 μήνες (Kopschina Feltes, et al., 2017).

Τέλος, θα αναφέρουμε μια μελέτη σε τρωκτικά, η οποία έδειξε ότι παρεμποδίζοντας την επικοινωνία νεύρων – μικρογλοίας, καταστέλλοντας, δηλαδή, την οδό της φρακταλκίνης (CX₃CR1 – CX₃CL1 pathway) προλαμβάνουμε τα αποτελέσματα που έχει το χρόνιο απρόβλεπτο στρες στην μικρογλοιακή λειτουργία, στην μικρής και μακράς διάρκειας νευρο-πλαστικότητα των συνάψεων και στη καταθλιπτική συμπεριφορά (Miliot, et al., 2016).

Το μικρογλοιακό κύτταρο, σύμφωνα με τους συγγραφείς, αναγνωρίζεται σήμερα ως ένα κύτταρο τελεστής που συνδέει την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και την προκύπτουσα τροποποίηση σε εγκεφαλική λειτουργία και συμπεριφορά. Εξοπλισμένη με πλήθος μοριακών υποδοχέων η μικρογλοία εμφανίζεται *in vivo* και *in vitro* εξαιρετικά ευαίσθητη σε παρατεταμένη διέγερση (εμπειρία), στην οποία απαντά τροποποιώντας τον τρόπο επιτήρησης του εγκεφαλικού περιβάλλοντος και τον τρόπο που αλληλοεπιδρά με τα νευρικά κύτταρα. Η σηματοδοτική οδός της φρακταλκίνης, η σημαντικότερη οδός επικοινωνίας της μικρογλοίας με τα νευρικά κύτταρα, επηρεάζεται γρήγορα και άμεσα στη χρόνια έκθεση σε στρες. Το πλήρες φάσμα των συνεπειών του στρες στη μικρογλοία και κατ' επέκταση στην ανοσιακή κατάσταση του κεντρικού νευρικού συστήματος μάλλον θα το μάθουμε στο μέλλον.

4.4.3. Η μικρογλοία είναι σεξουαλικά διμορφική

Κατά τα τελευταία χρόνια συρρέουν δεδομένα από έρευνες πειραματόζων και μελέτες ανθρώπων, οι οποίες αποκαλύπτουν εγκεφαλικές διαφορές και ιδιομορφίες



Εικόνα 7. Villa A et al, 2019

των εγκεφάλων αρρένων και θηλέων, τόσο ανατομικές όσο και λειτουργικές. Θεωρείται ότι σε άρρενες και θήλεις πληθυσμούς διαμορφώνεται ένας ειδικός κυτταρικός πληθυσμός μικρογλοίας με διαφορετικό φαινότυπο για κάθε φύλο.

Οι ερευνητές Adriana Maggi, Alessandro Villa και όλη η ομάδα του τμήματος μοριακής βιολογίας και φαρμακολογίας του πανεπιστημίου του Μιλάνου (Villa, et al., 2019), ο V. Corraggio και συν. από το τμήμα πειραματικής ιατρικής και φαρμακολογίας του

πανεπιστημίου της Νάπολη (Coraggio, et al., 2018) και η Mapplebeck J και συν. από τα τμήματα νευροεπιστημών και φυσιολογίας του πανεπιστημίου του Τορόντο στον Καναδά (Mapplebeck, et al., 2017), ηγούνται στην πρωτογενή έρευνα σχετικά με την φυλετική διαφοροποίηση της μικρογλοίας και έχουν δημοσιεύσει πλήθος εργασιών και ανασκοπήσεων που αναλύουν τα βήματα και τα συμπεράσματα της βασικής έρευνας στον τομέα αυτό (Villa, et al., 2019) (Villa, et al., 2018) (εικόνα 7).

Οι μέχρι σήμερα προσπάθειες περιγραφής των οδών επικοινωνίας μεταξύ μικρογλοίας και νευρώνων έχουν γίνει σε αρσενικά ποντίκια. Έτσι ο ρόλος του φύλου στην νευρο-γλοιακή επικοινωνία σε σχέση με την επεξεργασία των ερεθισμάτων του πόνου δεν συμπεριελάμβανε θηλυκά ποντίκια (Berta, et al., 2016). Από πρόσφατες ανασκοπήσεις αυτών των ερευνητικών ομάδων, που χρησιμοποίησαν ποντίκια και των δύο φύλων, προκύπτει ότι υπάρχει ένα σημαντικά διαφορετικό μορφολογικό προφίλ μεταξύ αρσενικών και θηλυκών. Εντόπισαν, σε απομονωμένες καλλιέργειες μικρογλοίας, δύο ξεχωριστές ταυτότητες και λειτουργίες της μικρογλοίας που σχετίζονται με το φύλο. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνεται ο ανδρικός φαινότυπος, που εκφράζει έντονα τα αντι-φλεγμονώδη χαρακτηριστικά του, ενώ ο γυναικείος φαινότυπος, σχετίζεται περισσότερο με νευροπροστασία. Τα μικρογλοιακά

κύτταρα από θηλυκά τρωκτικά λειτουργούν νευροπροστατευτικά και μειώνουν την εγκεφαλική βλάβη όταν αυτά μεταμοσχεύονται σε εγκεφάλους αρρένων τρωκτικών. Αντίθετα μεταμόσχευση μικρογλοίας αρρένων σε εγκεφάλους θηλυκών τρωκτικών προκαλεί επέκταση και αύξηση της εγκεφαλικής βλάβης. Αυτές οι έρευνες (Villa, et al., 2019) δείχνουν μια ξεκάθαρη και ουσιαστική διαφορά στην λειτουργία της αρσενικής και της θηλυκής μικρογλοίας. Συμπερασματικά:

- Η μικρογλοία από θηλυκά ποντίκια εμφανίζει έναν νευροπροστατευτικό φαινότυπο, ενώ από αρσενικά ένα αντιφλεγμονώδη φαινότυπο.
- Αυτή η φυλετική διαφορά φαίνεται ανεξάρτητη από τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα.
- Η βασική έκφραση παραμένει ακόμη και μετά από μεταμόσχευση γλοιακών κυττάρων από θηλυκά σε άρρενα ποντίκια και αντίστροφα.

Για πολλά χρόνια μελετήθηκε ο ρόλος των οιστρογόνων στον μικρογλοιακό φαινότυπο. Παρατηρήθηκε η αντι-φλεγμονώδης δράση των οιστρογόνων, τα οποία «σβήνουν» την ενεργοποιημένη μικρογλοία (την ηρεμούν) ακόμη και κατά τη φάση ενεργοποίησης της από ενδοτοξίνη (Vegeto, et al., 2001). Όμως αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα, διότι δεν φαίνεται να αλλάζει ο μικρογλοιακός φαινότυπος από αρσενικός σε θηλυκός σε ωοθηκτομημένα ποντίκια και η ορμονική αντικατάστασης οιστρογόνων (ERT) δεν μεταβάλλει την μορφολογία τους. Τελικά, ο βασικός φαινότυπος παραμένει ο ίδιος. Τα αρσενικά κύτταρα μικρογλοίας βρίσκονται σε κατάσταση υψηλότερου συναγερμού σε σύγκριση με τα θηλυκά και έχουν 2,4 φορές υψηλότερα επίπεδα λουσιφεράσης, στοιχείο που δείχνει σημαντικότερη ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού Nf-kB *in vivo*. Επιπλέον, η απομονωμένη μικρογλοία αρσενικών ποντικών εμφανίζεται συχνότερα ενεργοποιημένη με στρογγυλεμένο κυτταρικό σώμα και λιγότερες αποφυάδες. Αντίθετα τα θηλυκά νευρογλοιακά κύτταρα φαίνονται ήρεμα, νωχελικά και περισσότερο προστατευτικά, με μακριές διακλαδώσεις και αποφυάδες (βλ. εικόνα από Villa et al, 2018, Cell Reports). Την διαφορετική συμπεριφορά σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια επεσήμαναν και άλλες ανασκοπήσεις (Burke, et al., 2016). Η δράση του σηματοδοτικού μονοπατιού p38 και του BDNF, που και τα δύο μεσολαβούν στη φλεγμονή και παράγουν νευροπαθητικό πόνο μέσω της νωτιαίας μικρογλοίας, φαίνεται να αφορά μόνο τα αρσενικά και όχι τα θηλυκά ποντίκια.

Πολλές μορφολογικές μελέτες εγκεφάλου έχουν επιβεβαιώσει την διαφοροποίηση μεταξύ αρσενικών και θηλυκών εγκεφάλων. Οι διαφοροποίηση έχει σχέση με περιοχικές διαφορές στον όγκο, στον αριθμό των νευρώνων, στην πολυπλοκότητα των συνδέσεων, την μορφολογία, το μήκος των δενδριτών και των νευρικών αποφυάδων, αλλά επίσης και σε μεταγραφικές και επιγενετικές αλλαγές σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές (McCarthy, et al., 2009) (Galanopoulou, 2005). Οι μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από τις διαφορές φύλου, γνωρίζουμε, εδώ και πάνω από μισό αιώνα, ότι οφείλονται στη δράση των στεροειδών ορμονών, πολύ νωρίς, κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Η δράση των ανδρογόνων ευθύνεται τόσο για λειτουργικές όσο και για δομικές (μορφολογικές) αλλαγές και διαφοροποιήσεις.

Πότε εμφανίζεται αυτή η βιολογική διάκριση μεταξύ των δύο φύλων; Στα αρσενικά ποντίκια ο εγκέφαλος αρρενοποιείται σύντομα μετά την γέννα, όταν ένα κύμα τεστοστερόνης πλημμυρίζει το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η δράση των ανδρογόνων στα θηλυκά ποντίκια είναι σχεδόν μηδενική και τα επινεφρίδια τους παράγουν σχεδόν αποκλειστικά στεροειδείς ορμόνες. Επομένως τα μικρογλοιακά κύτταρα έρχονται σε επαφή αποκλειστικά με τεστοστερόνη. Μόλις πρόσφατα, ο Lenz και οι συνεργάτες του (Lenz, et al., 2013) ότι περιγενετική θεραπεία με μινοκυκλίνη (αναστολέας μικρογλοίας) παρεμποδίζει την αρρενοποίηση των ποντικών, η οποία συνήθως πραγματοποιείται με την συμμετοχή οιστραδιόλης. Οι ορμόνες, επομένως, επιγενετικά διαφοροποιούν τους νευρώνες και τα νευρωνικά κυκλώματα, που είναι υπεύθυνα για την αρσενική ή θηλυκή σεξουαλική συμπεριφορά αργότερα στην ζωή. Ερευνητές αναπαρήγαγαν την διαδικασία αυτή χορηγώντας σε νεογέννητες θηλυκές ποντικίνες μια δόση οιστρογόνων. Κατά την ανάπτυξη, η μικρογλοία τους ακολούθησε ένα αρσενικό πρότυπο, εκφράζοντας αρσενικά γονίδια. Όπως, λοιπόν, οι νευρώνες προσαρμόζονται στις ουσίες τις υπεύθυνες για αρρενοποίηση νωρίς στη ζωή ενός θηλαστικού, έτσι κάνει και η μικρογλοία.

Είναι τεχνική δύσκολη η διατήρηση σε κυτταρικές καλλιέργειες πλήρως ώριμης μικρογλοίας. Έτσι οι έρευνες είναι λίγες και περιορίζονται σε πολύ ειδικά εργαστήρια. Το συμπέρασμα όμως που εξάγεται από αυτές είναι ότι όντως υπάρχουν φυλετικές διαφορές που αφορούν την έκφραση κλασικών ή εναλλακτικών βιοδεικτών ενεργοποίησης, την έκφραση πουρινεργικών υποδοχέων, το μέγεθος του πληθυσμού των κυττάρων μικρογλοίας και την απάντηση των κυττάρων μικρογλοίας στη άσκηση, το στρες και τον πόνο (Villa, et al., 2019).

Ξεχωριστή θέση στην έρευνα της διμορφικής φυλετικής συμπεριφοράς της μικρογλοίας καταλαμβάνει η συμπεριφορά της στην σηματοδότηση του νευροπαθητικού πόνου. Ένα από τα πρώτα ευρήματα του σεξουαλικού διμορφισμού στο επίπεδο της μικρογλοίας σε σχέση με την επεξεργασία του πόνου ήταν η διαπίστωση ότι ο υποδοχέας TLR4 (Toll-like receptor family), ο οποίος εκφράζεται ειδικά στην νωτιαία μικρογλοία, συμμετέχει στην υπερευαισθησία μετά από περιφερική νευρική βλάβη μόνο στα αρσενικά και όχι στα θηλυκά ποντίκια. Ο TLR4 είναι ο υποδοχέας που ανταποκρίνεται γρήγορα κατά τη φάση επίθεσης από παθογόνα ώστε να ενεργοποιηθεί το ανοσιακό σύστημα. Η διαπίστωση ότι αυτό δεν συμβαίνει στα θηλυκά ποντίκια οδήγησε σε έρευνες για την διερεύνηση του μηχανισμού υπεραλγησία και νευροπαθητικού πόνου αποκλειστικά σε θηλυκές ποντικίνες. (Sorge, et al., 2015). Η βλάβη ενός περιφερικού νεύρου προκαλεί υπεραλγησία και νευροπαθητικό πόνο τόσο σε αρσενικά όσο και σε θηλυκά ποντίκια. Όμως η ενδοθηλική χορήγηση μινοκυκλίνης, η οποία δρα στη μικρογλοία και προκαλεί ρίκνωση των αποφυάδων της, μειώνει τα κλινικά συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου μόνο στα αρσενικά ποντίκια, ενώ στα θηλυκά ο πόνος και η συμπεριφορά σε αυτός παραμένουν αμετάβλητα. Το ίδιο συμβαίνει αν προκαλέσουμε βλάβη στα μικρογλοιακά κύτταρα μέσω ενδορραχιαίας ένεσης τοξικής σαπορίνης (πρωτεΐνη αδρανοποίησης ριβοσωμάτων), ουσία που συνδέεται με τον υποδοχέα του αντιγόνου μακροφάγου 1 (MAC-1 υποδοχέα). Στα αρσενικά ποντίκια ο πόνος υφίσταται γρήγορα, στα θηλυκά ποντίκια παραμένει ο ίδιος (Sorge, et al., 2015).

Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι στα αρσενικά ποντίκια η ευαισθησία στον πόνο καθορίζεται από μία σηματοδοτική οδό νευρώνων-μικρογλοίας που ενεργοποιεί τους νωτιαίους πουργινεργικούς υποδοχείς P2X4R (Mapplebeck, et al., 2017), (Sorge, et al., 2015), διαφορετική από αυτή των θηλυκών ποντικών (Burke, et al., 2016). Επίσης η κατάργηση της σηματοδοτικής οδού p38 MAP κινασών μειώνει τον φλεγμονώδη και νευροπαθητικό πόνο σε αρσενικά, αλλά όχι σε θηλυκά ποντίκια, υποδηλώνοντας σαφέστατα έναν διμορφισμό που σχετίζεται με την μικρογλοία (Taves, et al., 2016). Ίσως, τελικά, ο διμορφισμός που εμφανίζεται στα δύο φύλα να μην αφορά μόνο τον πληθυσμό, την μορφολογία, τον φαινότυπο ή κάποιες ειδικές αντι ή προ φλεγμονώδεις λειτουργίες, αλλά και την συμπεριφορά του νευρικού συστήματος στον πόνο.

Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν την υπόθεση ότι μόνο στα αρσενικά ποντίκια η μικρογλοία διαδραματίζει κάποιον κεντρικό ρόλο στον νευροπαθητικό πόνο, ενώ στα θηλυκά ποντίκια πρωταγωνιστεί η διήθηση του νωτιαίου μυελού με T λεμφοκύτταρα.

Αυτό υποστηρίχθηκε διότι οι αναστολείς της γλοίας (μινοκυκλίνη, φθοριοκυκλικό άλας και η προπεντοφυλλίνη – αναστολέας φωσφοδιεστεράσης) μειώνουν την νευρική υπερευαισθησία στα αρσενικά, αλλά όχι στα θηλυκά ποντίκια (Sorge, et al., 2015). Επίσης, η κλασική σηματοδοτική οδός P2X4-p38-BDNF και η άρση του ανασταλτικού ρόλου της GABA στους νευρώνες του νωτιαίου μυελού φαίνεται να αφορούν μόνο τα αρσενικά και όχι τα θηλυκά ποντίκια. Αντίθετα στα θηλυκά ποντίκια ο έλεγχος της νευρικής ευαισθητοποίησης γίνεται με τα T λεμφοκύτταρα μέσω της έκφρασης του ενεργοποιημένου από πολλαπλασιαστή υπεροξειδάσης υποδοχέα γ (PPAR-γ). Όλες αυτές οι διαφορές φαίνεται να είναι ειδικές της μικρογλοίας του νωτιαίου μυελού και όχι του εγκεφάλου. Παρόλα αυτά η υπερτροφία και ο πολλαπλασιασμός της μικρογλοίας κατά τη διάρκεια φλεγμονώδους πόνου δεν διαφοροποιούνται στα δύο φύλα.

Εύκολα συνάγεται το συμπέρασμα ότι στα μελλοντικά πειράματα που θα αφορούν μελέτη νευροπαθητικού πόνου, φλεγμονώδους πόνου και μικρογλοίας θα πρέπει η προκλινική έρευνα να συμπεριλαμβάνει πειραματόζωα και από τα δύο φύλα. Αυτό δημιουργεί πρόσθετα και σημαντικά προβλήματα, αφού ο πληθυσμός των ζώων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μια έρευνα, για να προκύψει στατιστικά σημαντική διαφορά, δεν είναι απεριόριστος (Machelska & Celik, 2016). Είναι επίσης σαφές ότι και η έρευνα νέων θεραπευτικών στόχων και φαρμάκων, η οποία ακολουθεί την ίδια πορεία, από τα πειραματόζωα στον άνθρωπο, θα πρέπει να διαφοροποιηθεί. Ένα αποτελεσματικό φάρμακο για τον αρσενικό πληθυσμό (των τρωκτικών προς το παρόν) μπορεί να είναι αδιάφορο θεραπευτικά για τα θηλυκά μέλη.

4.4.4. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη μικρογλοία

Αναφερθήκαμε ήδη εκτενώς στο στρες και την άσκηση, ως δύο παράγοντες που επηρεάζουν την λειτουργικότητα των μικρογλοιακών κυττάρων. Υπάρχουν όμως έρευνες που προχωρούν ακόμη πιο βαθιά, σε περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την λειτουργία αυτών των κυττάρων. Μολυσματικοί παράγοντες όπως οι ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. ιός της γρίπης), οι βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. *Escherichia coli*) και διατροφικοί παράγοντες (όπως η δίαιτα με υψηλά ποσοστά λιπαρών), όλα επηρεάζουν την μικρογλοιακή λειτουργία. Ιδιαίτερα τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA – polyunsaturated fatty acids) έχουν δραματική επίπτωση στις ιδιότητες της μικρογλοίας. Η μακροχρόνια έκθεση σε αυτά οδηγεί σε αποδιοργάνωση και δυσλειτουργία την άμυνα του οργανισμού ενάντια σε

φλεγμονές και λοιμώξεις, αποδιοργανώνοντας λειτουργικά τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος (Baufeld, et al., 2016) (Pistell, et al., 2009). Αυτή η αποδιοργάνωση της μικρογλοίας και η επακόλουθη δυσλειτουργική αντίδραση ενάντια σε φλεγμονές, αν συμβεί νωρίς στην φάση της ανάπτυξης μπορεί να οδηγήσει σε νευροαναπτυξιακές παθήσεις (Bolton, et al., 2014). Προσφάτως ανακοινώθηκε (Erny, et al., 2015) (Erny, et al., 2017) ότι το εντερικό μικροβίωμα ελέγχει συνεχώς την ωρίμανση και τη λειτουργία της μικρογλοίας του κεντρικού νευρικού συστήματος και πώς τα δύο αυτά συστήματα έχουν συγκεκριμένους διαύλους επικοινωνίας, ίσως μέσω της απελευθέρωσης λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs – short chain fatty acids, προϊόντα βακτηριακής ζύμωσης παραγόμενα από το εντερικό μικροβίωμα). Ποντίκια ελεύθερα μικροβίων ή ποντίκια που έχουν υποστεί μακροχρόνια θεραπεία με αντιβιοτικά παρουσιάζουν διαταραγμένη μικρογλοιακή προφύλαξη και μορφολογία που προσομοιάζει με ανώριμο φαινότυπο. Ίδια εικόνα έχουν και τα ποντίκια με ανεπάρκεια του ειδικού υποδοχέα (FFAR2) για τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) (Paocelli & Ferretti, 2017). Υπάρχουν λοιπόν στοιχεία που δείχνουν ότι η τροφή και οι διαιτητικές συνήθειες επηρεάζουν την λειτουργικότητα της μικρογλοίας και τουλάχιστον ένα μέρος από την διαμόρφωση αυτή λαμβάνει χώρα στο επίπεδο του εντερικού μικροβιώματος (Erny, et al., 2017).

Τέλος, η ηλικία. Ένα σημαντικό στοιχείο που διερευνάται τα τελευταία χρόνια, με εντυπωσιακά, είναι αλήθεια, στοιχεία. Στα πρώτα χρόνια της ζωής ενός νεογέννητου πειραματόζωου, οι ερευνητές βλέπουν τα σωματο-αισθητικά κυκλώματα να υπόκεινται σε συνεχείς αλλαγές, προσαρμογές και διαρκή επανοργάνωση. Στην ηλικία αυτή (πρώιμη βρεφική / παιδική) η βασική (by default) αποστολή του νευροανοσιακού συστήματος είναι αντι-φλεγμονώδης, καταστέλλοντας τις διεγέρσεις που φτάνουν στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού και, προστατεύοντας ουσιαστικά τα νωτιαία κυκλώματα από τον νευροπαθητικό πόνο. Όσο το ζώο μεγαλώνει και το κεντρικό νευρικό σύστημα ωριμάζει, παρατηρείται μια στροφή του ανοσιακού προφίλ προς έναν προ-φλεγμονώδη φαινότυπο, αποκαλύπτοντας ευκολότερα στοιχεία σχετικά με τον πόνο. Ίσως μια νευρική βλάβη στην βρεφική ή νηπιακή ηλικία (π.χ. ένα μεγάλο χειρουργείο) να παραμένει «κρυμμένη» και περιορισμένη για χρόνια, μέχρι να εκδηλωθεί αργότερα σε μια στιγμή της εφηβικής ή ενήλικης ζωής ως ένας «ανεξήγητος», λειτουργικός ή

ιδιοπαθής πόνος (Fitzgerald & McKelvey, 2016). Ίσως η οντογένεση του νευροπαθητικού πόνου να κρύβεται ωρίς στην βρεφική ή παιδική ηλικία.

4.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ / ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ / ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο νευροπαθητικός πόνος εξακολουθεί και προβληματίζει ιατρούς και ερευνητές. Παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί, εξακολουθεί να απασχολεί το 30% του ενήλικου πληθυσμού οποιασδήποτε χώρας. Οι ερευνητές που εξειδικεύονται στη μελέτη του χρόνιου πόνου εξακολουθούν και αποκαλούν τον τομέα τους «the fifty – fifty club», διασκεδάζοντας το γεγονός ότι, με οποιοδήποτε φάρμακο θα βελτιωθεί το 50% του πόνου στο 50% των ασθενών. Οι υπόλοιποι απλά θα συνεχίζουν να υποφέρουν.

Γιατί είναι τόσο πολύπλοκη αυτή η διαδικασία. Η αιτιοπαθογένεια του χρόνιου πόνου ποικίλει όπως επίσης και η κλινική του εικόνα. Εφόσον ο νευροπαθητικός πόνος, εξ' ορισμού εμπλέκει το περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα και γνωρίζοντας την πολυπλοκότητα, την μοναδικότητα και την ιδιομορφία του νευρικού συστήματος (ιδίως του εγκεφάλου), θα ήταν αναμενόμενο να περιμένουμε «κάτι ιδιαίτερο και μοναδικό». Αυτό προέκυψε πρόσφατα, όταν η έρευνα για τον χρόνιο πόνο συμπεριέλαβε μη νευρικά κύτταρα, κυρίως κύτταρα του ανοσιακού, δεδομένης της στενής σύνδεσης μεταξύ φλεγμονής, νευροφλεγμονής και χρόνιου πόνου.

Η βλάβη περιφερικών νευρών (κάκωση, τραυματισμός, νόσος) και η περιφερική φλεγμονή είναι γνωστές και χαρακτηρισμένες αιτίες χρόνιου πόνου, ο οποίος ορίζεται ως αυτός που διαρκεί ακόμη και μετά την επούλωση της περιφερικής βλάβης. Στον χρόνιο πόνο συγκαταλέγονται ο καρκινικός πόνος, οι διάφορες νευροπάθειες, σοβαρές λοιμώδεις παθήσεις και εκτεταμένα χειρουργεία. Συνηθισμένες θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία, οι ακτινοβολίες και τα οπιοειδή, αλλά και πολλά χειρουργεία προσώπου και θώρακος, παράγουν επίσης χρόνιο πόνο.

Σε καταστάσεις ευαισθητοποίησης, η παρατεταμένη ενεργοποίηση των πρωτοταγών αισθητικών νευρών στην περιφέρεια ακολουθείται ευθέως από την αυξημένη δραστηριότητα του τελικού άκρου των νευρικών κυττάρων, στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, στην 1^η αισθητική σύναψη. Εδώ, στο νωτιαίο άκρο του νευρώνα, οι αλλαγές στην νωτιαία σύναψη φαίνεται ότι σχετίζονται με το είδος της βλάβης, οξεία ή χρόνια φλεγμονή, νευρική βλάβη κλπ. Όμως, η νευρική υπερδραστηριότητα στην περιοχή έχει ταυτόχρονα ως επίπτωση (παρενέργεια θα λέγαμε) την ενεργοποίηση και μη νευρικών κυττάρων (ανοσοκυττάρων) των περιοχών

που συνορεύουν με τους νευρώνες, αφού και αυτοί οι πολυάριθμοι κυτταρικοί πληθυσμοί αποτελούν μέρος του λειτουργικού συνόλου που ονομάζεται οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού.

Η μικρογλοία, λοιπόν, απαντάει άμεσα και δυναμικά στην αυξημένη συναπτική δραστηριότητα, πολλαπλασιάζεται, αλλάζει μορφολογία και εκκρίνει παράγοντες οι οποίοι ευαισθητοποιούν ακόμη περισσότερο τις τοπικές συνάψεις (listening and talking). Έτσι, εγκαθίσταται μια θετική συνθήκη ανατροφοδότησης των ερεθισμάτων, που θεωρούμε ότι οδηγεί σε χρόνιο πόνο. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας είναι πιο εμφανής μετά από νευρική βλάβη απ' ό,τι μετά από φλεγμονή, και επίσης στα αρσενικά από ό,τι στα θηλυκά πειραματόζωα. Επιπρόσθετα, γνωρίζουμε από πρόσφατες και εντυπωσιακές μελέτες ότι σε όλο το μήκος της σωματοαισθητικής οδού, που διαχειρίζεται το νευρικό σήμα (pain pathway – μετατροπή, αγωγή, μεταβίβαση, τροποποίηση, αντίληψη και απάντηση) τα ανοσοκύτταρα είναι παρόντα και η μικρογλοία παρεμβαίνει σε κάθε βήμα της διαδικασίας. Δεν μπορεί να υπάρξει νευρική βλάβη στην οποία να μην παρατηρείται εμπλοκή του ανοσιακού συστήματος. Έχει, επίσης, παρατηρηθεί ιδιαίτερα έντονη μικρογλοιακή δραστηριότητα σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου μετά από περιφερική νευρική βλάβη και σε όλο το μήκος της οδού του πόνου, γεγονός που καταδεικνύει ότι η μικρογλοία επηρεάζει τον πόνο με τοπογραφική ακρίβεια (region-specific manner). Ακόμη και στην περιφέρεια, κατά μήκος του νευράξονα, αλλά κυρίως στο οπίσθιο νωτιαίο γάγγλιο, καταγράφεται συνεχής δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος, κυρίως δε, των μικρογλοιακών κυττάρων.

Έχοντας περιγράψει επαρκώς και εκτεταμένα του μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για τον νευροπαθητικό πόνο, αλλά και την απάντηση της μικρογλοίας σε έκτοπα περιφερικά ερεθίσματα νευρικών στελεχών, μπορούμε να έχουμε συγκεκριμένη άποψη και εκτίμηση. Είναι, λοιπόν, ξεκάθαρο ότι στον χρόνιο πόνο συμμετέχουν και μη νευρικά κύτταρα, ιδιαίτερα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, όπως η μικρογλοία και στην αιτιολογία του συνυπάρχει «νευροπάθεια» και «γλοιοπάθεια» ταυτόχρονα. Η διαδραστικότητα μεταξύ των αλγαισθητικών νευρώνων και των μικρογλοιακών κυττάρων θεωρείται κρίσιμη για τον χρόνιο πόνο και την φλεγμονή.

Δείξαμε ότι το ανοσιακό και το σωματοαισθητικό σύστημα είναι εξειδικευμένα και λειτουργικά προσανατολισμένα συστήματα με δυνατότητα να αναγνωρίζουν τα

βλαπτικά ερεθίσματα (απ' όπου και να προέρχονται) και μέσω της συνεργασίας και της αμφίδρομης επικοινωνίας τους να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην οργάνωση της άμυνας και την καθοδήγηση της απαντητικής αντίδρασης. Απώτερος στόχος η αποκατάσταση της ομοιοστασίας στα όργανα και τους ιστούς.

Η διαταραχή της αμφίδρομης σχέσης νευρώνων – ανοσοκυττάρων, όπως φαίνεται από δεκάδες αναφορές που ανασκοπήσαμε, όχι μόνο σχετίζεται με τον χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, αλλά θεωρείται το υπόβαθρο (ο παθογενετικός παράγων) για πλήθος φλεγμονωδών παθήσεων του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος, τις οποίες ονομάζουμε νευρο-εκφυλιστικές παθήσεις.

Η κλινική εμπειρία λέει ότι δεν είναι σωστό να χρησιμοποιείς για μεγάλο χρονικό διάστημα μη ειδικά φάρμακα (π.χ. ΜΣΑΦ) για να καταστείλεις τον πόνο. Χρειάζεται στοχευμένη θεραπεία, τουλάχιστον στα νοσήματα που απασχολούν νεαρά σε ηλικία άτομα. Τελικά, στοχεύοντας φαρμακευτικά σε ειδικά μόρια που παράγονται από τα ανοσιακά κύτταρα μπορεί να αυξήσουμε την θεραπευτική μας αποτελεσματικότητα στον νευροπαθητικό πόνο και σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Γνωρίζοντας ότι ο ρόλος των ανοσοκυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος, και ιδιαίτερα των μικρογλοιακών κυττάρων, είναι προστατευτικός, θα μπορούσαμε να καταστείλουμε τη δραστηριότητα τους μόνο για ένα μικρό χρονικό διάστημα, μέχρι να υφεθεί ο πόνος και να αποκατασταθεί μια τοπική ισορροπία. Επίσης, στοχεύοντας φαρμακευτικά τα νευρικά κύτταρα, μπορεί να προκύψει θεραπευτικό όφελος σε μια λοίμωξη ή μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση (πχ ένα αυτοάνοσο νόσημα ή μια χρόνια φλεγμονή του αναπνευστικού συστήματος).

Είναι, πλέον ξεκάθαρο για εμάς, ότι το αισθητικό νευρικό σύστημα (σωματοαιθητικό σύστημα) είναι καθοριστικός ρυθμιστής της φυσικής ανοσιακής απάντησης των οργανισμών και για να επιτύχει σε αυτό τον ρόλο, συνεργάζεται στενά και διαρκώς με τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, και πιο συγκεκριμένα με την μικρογλοία. Η κατανόηση της επικοινωνίας αυτής, που προσπαθήσαμε αναλυτικά να περιγράψουμε στην παρούσα ανασκόπηση, θα ξεδιπλώσει νέους μηχανισμούς, θα οδηγήσει την έρευνα σε άλλα μονοπάτια και θα στρέψει την ιατρική σκέψη σε μια πιο ολιστική οπτική των οργανικών συστημάτων (νευρο-ανοσο-ενδοκρινολογική επικοινωνία).

Βιβλιογραφία

Ahlawat, A., 2017. Comprehensive review on molecular machanisms of neuropathic pain. *journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences (JIPBS)*, 4(3), pp. 87-96.

Ajmone-Cat, M. A., Bernardo, A. & Minghetti, L., 2010. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and brain inflammation: effects in microglial functions. *Pharmaceuticals (Basel)*, Jun, 3(6), pp. 1949-1964.

Albrecht, D. S. και συν., 2018. Brain glial activation in fibromyalgia - a multi site positron emission tomography investigation. *Brain, Behavior and Immunity*.

Allen, T. W. & Monro, D. B., 1978. *Homeri Opera*. Third edition επιμ. Oxford: Oxford Classical Texts.

Alles, S. R. & Smith, P. A., 2018. etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacological Reviews*, Issue 70, pp. 315-347.

Arden, J., 2010. *Rewire your brain*. New York: Wiley.

Arroba, A. & Valverde, A., 2017. Modulation of microglia in the retina:new insites into diabetic neuropathy. *Acta Diabetol*, Issue 54, pp. 527-533.

Backryd, E. και συν., 2017. Evedence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assesed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and plasma. *J Pain Res*, Issue 10, pp. 515-525.

Badalouka, A. & Siafaka , J., 2006. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacological treatment. *annals of the New york Academy of Sciences*, 1088(1), pp. 164-186.

Banati, R. και συν., 2000. The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple sclerosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. *Brain*, Issue 123, pp. 2321-2337.

Baron, R., 1998. The influence of sympathetic nerve activity and catecholamines on primary afferent neurons. *IASP Newsletter*.

Baron, R., Binder, A. & Wasner, G., 2010. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Neurology*, Issue 9, pp. 807-819.

Baron, R. και συν., 2017. Peripheral Neuropathic Pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, 2(158).

Baufeld, C. και συν., 2016. High fat diet induced brain region-specific phenotypic spectrum of CNS resident microglia. *Acta Neuropathol*, Issue 132, pp. 361-375.

Becker, S. & Schweinhardt, P., 2012. Dysfunctional Neurotransmitter Systems in Fibromyalgia, Their Role in Central Stress Circuitry and Pharmacological Actions on These Systems. *Pain Research and Treatment*.

- Beecher HK, 1946. Pain in men wounded in battle,. *Ann Surg*, 1(123), pp. 96-105.
- Beggs, S. και συν., 2000. Priming of adult pain responses by neonatal pain experience: maintenance by central neuroimmune activity. *Brain*, Issue 135, pp. 404-417.
- Beggs, S., Liu, X. & Kwan, C., 2010. Peripheral nerve injury and TRPV-1 expressing primary afferent C fiber cause opening of the blood brain barrier. *Mol Pain*, Issue 6, p. 74.
- Beggs, S. & Salter, M., 2013. The known knows of microglia - neuronal signaling in neuropathic pain. *Neurosci Lett*, Issue 557, pp. 37-42.
- Beggs, S. & Salter, M., 2016. Snapshot: Microglia in disease. *Cell*, May, 5(165), p. 1294.
- Beggs, S., Trang, T. & Salter, M., 2012. P2X4R microglia drive neuropathic pain. *Nat. Neurosci*, Issue 15, pp. 1086-1073.
- Bekhebat, M. & Neigh, G., 2018. Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: focus on depression and anxiety. *Brain Behav Immun*, Τόμος 67, pp. 1-12.
- Bennett, M. & et al, 2016. New tools for microglia in mouse and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Mar, 2(113).
- Berta T et al, 2014. Extracellular caspase-6 drives murine inflammatory pain via microglial TNF alpha secretion,. *J clin Invest.*, Issue 124, pp. 1173-1186.
- Berta, T., Qadri, Y. & Ji, R., 2016. Microglial signaling in chronic pain with a special focus on caspase 6, p38MAP kinase and sex dependence. *critical reviews in oral biology and medicine*, 10(95), pp. 1124-1131.
- Bisht, K., Sharma, K. & Lecours, C., 2016. Dark microglia: a new phenotype predominantly associated with pathological states. *Glia*, Issue 64, pp. 826-839.
- Blandino, J., Barnum, C. & Deak, T., 2006. The involvement of norepinephrine and microglia in hypothalamic and splenic IL-1 β responses to stress. *J Neuroimmunology*, 1(173), pp. 87-95.
- Blandino, J., Barnum, G. & Solomon, L., 2009. Gene expression changes in the hypothalamus provide evidence for regionally selective changes in IL-1 and microglial markers after acute stress. *Brain Behav Immunol*, 7(23), pp. 958-968.
- Bliss, T. & Collingridge, G., 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, Issue 361, pp. 31-39.
- Bliss, T. & Lomo, T., 1973. Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the prefrontal path. *J Physiol*, Issue 232, pp. 331-356.
- Bliss, T. & Lomo, T., 1973. Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following of the perforant path. *J. Physiol (Lond)*, Issue 232, pp. 331-356.
- Block, L., 2016. Glial dysfunction and persistent neuropathic postsurgical pain. *Scandinavian journal of Pain*, Issue 10, pp. 74-81.

- Bolton, J., Auten, R. & Bilbo, S., 2014. Prenatal air pollution exposure induces sexually dimorphic fetal programming of metabolic and neuroinflammatory outcomes in adult offspring. *Brain Behav Immun*, Issue 37, pp. 30-44.
- Bourke, J., 2014. *The story of pain: from prayer to painkillers*. Oxford: Oxford University Press.
- Brisby, H. και συν., 1999. Markers of nerve tissue injury in the cerebrospinal fluid in patients with lumbar disc herniation and sciatica. *Spine*, 8(24), pp. 742-746.
- Britti, D. και συν., 2017. A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models. *BMC Vet Res*, August, 1(13), p. 229.
- Brooks, W., Cross, R. J., Roszman, T. L. & Markesbery, W. R., 1982. Neuroimmunomodulation: Neural anatomical basis for impairment and facilitation. *Annals of Neurology*, 12(1), pp. 56-61.
- Bryan, H. C. & Waxman, S. G., 2006. Activated microglia contribute to the maintenance of chronic pain after spinal cord injury. *The journal of neuroscience*, April, 16(26), pp. 4308-4317.
- Burke, N. N., Fan, C. Y. & Trang, T., 2016. Microglia in health and pain: impact of noxious early life events. *Exp Physiol*, 8(101), pp. 1003-1021.
- Cacci, E. και συν., 2008. In vitro neuronal and glial differentiation from embryonic or adult neural precursor cells are differently affected by chronic or acute activation of microglia. *Glia*, 4(56), pp. 412-425.
- Cahill-Smith, S. & Li, J., 2014. Oxidative stress, redox signaling and endothelial dysfunction in ageing-related neurodegenerative diseases: a role of NADPH oxidase,. *Br J Clin Pharmacol*, 3(78), pp. 441-453.
- Cairns, B., Arendt-Nielsen, L. & Sacerdote, P., 2015. Perspectives in pain research 2014: neuroinflammation and glial cells activation: The cause of transition from acute to chronic pain. *Scand J Pain*, Issue 6, pp. 3-6.
- Cajal, S., 1928. Degeneration & regeneration of the nervous system. *Oxford University Press*, p. 750.
- Calcia, M. A. και συν., 2016. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress in microglia and the implications for mental illness.. *Psychopharmacology*, Issue 233, pp. 1637-1650.
- Calvo, M. & Bennett, D., 2012. The mechanisms of microgliosis and pain following peripheral nerve injury. *Exp Neurol*, Issue 234, pp. 271-282.
- Calvo, M. και συν., 2010. Neuregulin ErbB signaling promotes microglial proliferation and chemotaxis contributing to microgliosis and pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci*, Issue 30, pp. 5437-5450.
- Campbell, J. & Meyer, R., 2006. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*, Issue 52, pp. 77-92.

- Campbell, J., Meyer, R. & Raja, S., 1992. Is nociceptor activation by alpha-1 adrenoreceptors the culprit in sympathetically maintained pain?. *American Society journal of Pain*, Issue 1, pp. 3-11.
- Campbell, J. και συν., 1996. Diagnosis and management of sympathetically maintained pain. Στο: *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: New concepts and clinical issues*. Seattle: IASP Press.
- Carniglia, L. και συν., 2017. Neuropeptides and microglial activation in inflammation, pain and neurodegenerative diseases. *Mediators of inflammation*.
- Carteret, M., 2009. *Cultural aspects of pain management*. [Ηλεκτρονικό].
- Castro-Lopez, J., Tavares, I. & Coimbra, A., 1993. GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy,. *Brain Res*, Issue 620, pp. 287-291.
- Castro-Lopez, J., Tolle, T. & Zieglansberger, W., 1994. Expression of GAD mRNA in spinal cord neurons of normal and monoarthritic rats,. *Mol Brain Res*, Issue 26, pp. 169-176.
- Chen, T., Koga, K., Li, X. & Zhuo, M., 2010. spinal mikroglial motility is independent of neuronal activity and plasticity in adult mice.. *Mol Pain*, 6(19).
- Cherry, J., Olschowka, J. & O'Banion, M., 2014. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad and the inflamed,. *J Neuroinflammation*, Issue 11, p. 98.
- Chiu, I., von Hehn, C. & Woolf, C., 2012. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defence and immunopathology. *Nat Neurosci.*, Issue 15, pp. 1063-1067.
- Choi, B. & Rowbotham, M., 1997. Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia and sensory disturbances. *Pain*, Issue 69, pp. 55-63.
- Chung, J., Kim, H. & Chung, K., 2004. Segmental spinal nerve ligation model of neuropathic pain. *Methods Mol Med*, Issue 99, pp. 35-45.
- Cichon, J., Sun, L. & Yang, G., 2018. Spared Nerve Injury Model of Neuropathic Pain in Mice. *Bio Protoc*, 20 Mar, 6(8).
- Ciu, M., Khanijou, S., Rubino, J. & Aoki, K., 2004. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*, Issue 107, pp. 125-133.
- Clark, A. και συν., 2007. Role of spinal microglia in rat models of peripheral nerve injury and inflammation. *Eur J Pain*, Issue 11, pp. 223-230.
- Clark, A. K. και συν., 2015. Selective activation of microglia facilitates synaptic strenght. *The Journal of Neuroscience*, 18 March, 11(35), pp. 4552-4570.
- Clark, A. και συν., 2010. P2X7 dependent release on IL 1b and nociception in the spinal cord following lipopolysaccharide. *J. Neurosci*, Issue 30, pp. 537-582.
- Clauw DJ, 2015. Fibromyalgia and related conditions,. *Mayo clin. Proc.*, Issue 90, pp. 680-692.
- Cohen, S. P. & Mao, J., 2014. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*, Issue 348.

- Cohen, S. P. & Mao, J., 2014. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*, Issue 348.
- Colloca, L. και συν., 2017. Neuropathic Pain. *Net Rev Dis Primers*.
- Concetta Geloso, M. και συν., 2017. The dual role of microglia in ALS: mechanisms and therapeutic approaches. *Frontiers in Aging Neuroscience*.
- Coraggio, V. και συν., 2018. Neuroimmune-driven neuropathic pain establishment: a focus on gender differences. *Molecular sciences*, Issue 19, p. 281.
- Costigan, M. & et al, 2009. T cell infiltration and signaling in the adult dorsal spinal cord is a major contributor to neuropathic apin-like hypersensitivity. *J Neurosci*, Issue 29, pp. 14415-14422.
- Costigan, M., Scholz, J. & Woolf, C., 2009. Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu. Rev. Neurosci*, Issue 32, pp. 1-32.
- Coull, J. και συν., 2005. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*, Issue 438, pp. 1017-1021.
- Coull, J. και συν., 2005. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*, Issue 438, pp. 1017-1021.
- Coull, J. και συν., 2003. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature*, Issue 424, pp. 938-942.
- Cox, e. a., 2006. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain,. *Nature*, Issue 444, pp. 894-898.
- Cummins, T. & Waxman, S., 1997. Down regulation of tetrodotoxin resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small spinal sensory neurons after nerve injury. *Neurosci*, Issue 17, pp. 3503-3514.
- Davalos, D. και συν., 2005. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo,. *Nat Neurosci*, Issue 8, pp. 752-758.
- Davies, A. J., Kim, Y. H. & Oh, S. B., 2010. Painful neuron-microglia interactions in the trigeminal sensory system. *The Open Pain Journal*, Issue 3, pp. 14-28.
- Davis, K. και συν., 1991. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, Issue 47, pp. 309-317.
- Dawkins, R., 1976. Στο: *Το εγωιστικό γονίδιο*. σ.λ.:κάτοπτρο.
- Del Valle, L., Schwartzman, R. & Alexander, G., 2009. Spinal cord histopathological alterations in a patient with longstanding regional pain syndrome. *Brain Behav Immun*, Issue 23, pp. 85-91.
- Denk, F. και συν., 2016. Persistent alterations in microglial enhancers in a model of chronic pain. *Cell Reports*, Issue 15, pp. 1771-1781.
- Devane, W. και συν., 1988. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain.. *Mol Pharmacol*, Nov, 5(34), pp. 605-613.

- Dhaka, A., Viswanath, V. & Patapoutian, A., 2006. TRP ion channels and temperature sensation. *Ann Rev Neurosci*, Issue 29, pp. 135-161.
- Di Cesare Mannelli, L. και συν., 2013. *Palmitoylethanolamide as disease modifying agent in peripheral neuropathy: Pain relief and neuroprotection share a PPAR-alpha mediated mechanism*, s.l.: e-pub.
- Di Cesare Mannelli, L. και συν., 2013. Morphologic features and glial activation in rat oxaliplatin-dependent neuropathic pain. *J Pain*, Issue 14, pp. 1585-1600.
- Dibona, V. L. και συν., 2019. loss of Par1/MARK primes microglia during brain development and enhances their sensitivity to injury. *journal of Neuroinflammation*, 11(16).
- Dikshit, M., 2000. Pharmacology of Autacoids. *Indian Journal of Pharmacology*, Issue 32, pp. 3-14.
- Doidge, N., 2007. *The brain that changes itself*. New York: Penguin Group.
- Ducreux, D., Attal, N. & Bouhassira, D., 2006. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain*, Issue 129, p. 963–976.
- Dworkin, R. και συν., 2003. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch. Neurol.*, Issue 60, p. 1524–34.
- Echeverry, S., Shi, X. Q. & Zhang, J., 2008. characterization of cell proliferation in rat spinal cord following peripheral nerve injury and the relationship with neuropathic pain. *Pain*, Issue 135, pp. 37-47.
- Echeverry, S., Shi, X., Rivest, S. & Zhang, J., 2011. Peripheral nerve injury alters the blood spinal cord barrier functional and molecular integrity through a selective inflammatory pathway. *J neurosci*, Issue 31, pp. 10819-828.
- e-class, 2019. *Τερπενικά Αλκαλοειδή*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/PHARM147/ΤΕΡΠΕΝΙΚΑ.pdf
[Πρόσβαση Μάρτιος 2019].
- Elbert, T. και συν., 1994. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury.. *Neuroreport*, Issue 5, pp. 2593-7.
- Elizabeth, J., 2012. *Νευροανατομία*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
- Ellis, A. & Bennet, D., 2014. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain,. *Br J Anaesth*, Issue 111, pp. 26-37.
- Elmore, M. και συν., 2014. Colony stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain. *Neuron*, Issue 82, pp. 380-397.
- Erny, D. και συν., 2015. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Net Neurosci*, Issue 18, pp. 965-977.
- Erny, D., Hrabé de Angelis, A. & Prinz, M., 2017. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology*, Issue 150, pp. 7-15.

- Erriksson, P. και συν., 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med*, Issue 4, pp. 1313-1317.
- Facci, L. και συν., 1995. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci USA*, Issue 92, pp. 3376-3380.
- Farber, K. & Kettermann, H., 2005. Physiology of microglial cells. *Brain Res Rev*, Issue 48, pp. 133-143.
- Farquhar-Smith, W. και συν., 2000. Cannabinoid CB1 receptor expression in rat spinal cord. *Moll cell Neurosci*, Issue 15, pp. 510-521.
- Feinsod, M., 2011. Moritz Schiff (1823–1896): A Physiologist in Exile. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 2(4).
- Fields, H., Basbaum, A. & Heinricher, M., 2005. Central nervous system mechanisms of pain modulation.. Στο: E. H. Sciences, επιμ. *Textbook of Pain*,. s.l.:McMahon S, Koltzenburg M,.
- Fitzgerald, M., 2005. The development of nociceptive circuits. *Nature Review Neuroscience*, 7(6), pp. 507-520.
- Fitzgerald, M. & McKelvey, R., 2016. Nerve injury and neuropathic pain - A question of age. *Experimental Neurology*, Issue 275, pp. 296-302.
- Flaris, N., Densmore, T., Molleston, M. & Hickey, W., 1993. Characterization of microglia and macrophages in the central nervous system of rats: definition of the differential expression of molecules using standard and novel antibodies in normal CNS and in four models of parenchymal reaction. *glia*, Issue 7, pp. 34-40.
- Flor, H. και συν., 1995. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation.. *Nature*, Issue 375, pp. 482-4.
- Franco, R. & Fernandez-Suarez, D., 2015. Alternatively, activated microglia and macrophages in the central nervous system. *Prog Neurobiol*, Issue 131, pp. 65-86.
- Franklin, A. και συν., 2003. Palmitoylethanolamide increases after focal cerebral ischemia and potentiates microglial cell motility. *J Neurosci*, Issue 23, pp. 7767-7775.
- Franklin, R. & French-Constant, C., 2008. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci*, 9(11), pp. 839-855.
- Frank, M. και συν., 2007. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun*, 1(21), pp. 47-59.
- Frank, M., Miguel, Z., Watkins, L. & Maier, S., 2010. Prior exposure to glucocorticoids sensitizes the neuroinflammatory and peripheral inflammatory responses to E.coli LPS. *Brain Behav Immunol*, 1(24), pp. 19-30.
- Frank, M., Thompson, B., Watkins, L. & Maier, S., 2012. Glucocorticoids mediate stress-induced priming of microglial pro-inflammatory responses. *Brain Behav Immunol*, 2(26), pp. 337-345.

- Frank, M., Weber, M., Watkins, L. & Maier, S., 2016. Tress-induced neuroinflammatory priming: a liability factor in the etiology of psychiatric disorders. *Neurobiol Stress*, Issue 4, pp. 62-70.
- Fuhrmann, M., Bittner, T. & Jung, C., 2010. microglial CX3CR1 knockour prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 4(13), pp. 411-413.
- Fullerton, J. & Gilroy, D., 2016. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Ne Rev Drug Discov*, Issue 15, pp. 551-567.
- Gaikwad SM, H. M., 2013. Studing M1 and M2 states in adult microglia.. *Methods Mol Biol*, Issue 1041, pp. 185-197.
- Galanopoulou, A., 2005. GABA receptors as broadcasters of sexually differentiating signals in the brain. *Epilepsia*, Issue 46 (suppl5), pp. 107-112.
- Gamba G, 2005. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral catio-chloride cotransporter,. *Physiol Rev*, Issue 85, pp. 423-493.
- Gangdharan, V. και συν., 2011. Peripheral calcium permeable AMPA receptors regulate chronic inflammatory pain in mice. *J. Clin. Invest.*, Issue 121, pp. 1608-1623.
- Geoffrey Littlejohn, 2015. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nature Reviews, Rheumatology*.
- Georgoudis, G., Watson, P. J. & Oldham, J. A., 2000. The development and validation of a Greek version of the short-form McGill Pain Questionnaire. *European Journal of Pain*, Issue 4, pp. 275-281.
- Gilmore, S. & Skinner, R., 1979. Intraspinal non-neuronal cellular responses to peripheral nerve injury. *anat Rec*, Issue 194, pp. 369-387.
- Goldberg, Y. και συν., 2012. Treatment of Nav1.7 mediated pain in inherited erythromelalgia using a novel sodium channel blocker. *Pain*, Issue 153, pp. 80-85.
- Gonzalez, H., Elgueta, D., Montoya, A. & Pacheco, R., 2014. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *J Neuroimmunol*, Issue 274, pp. 1-13.
- Gosselin, R., Suter, M., Ji, R. & Decostern, I., 2010. Glial cells and chronic pain,. *Neuroscientist*.
- Grace, P., Hutchinson, M., Maier, S. & Watkins, L., 2014. Pathological pain and the neuroimmune interface,. *Nat Rev Immunol*.
- Graham, J., Christian, L. & Kieclolt-Glaser, J., 2006. Stress, age and immune function: toward a lifespan approach. *Behav Med*, Issue 29, pp. 389-400.
- Griffin, R. & Woolf, C., 2001. *Pharmacology of analgesia (chapter 16)*, In *Principles of Pharmacology: The Pathophysiological basis of Drug Therapy*, ed DE Golan, AH Tashian, E, Armstrong. Baltimore: Lippincott, Williams, 2nd ed.
- Guan, Z., Hellman, J. & Schumacher, M., 2016. Contemporery views on inflammatory pain mechanisms: TRPing over innate and microglial pathways. *Faculty Rev F1000 Research*, Dec.

- Guan, Z. και συν., 2016. Injured sensory neurons-derived CSF1 induces microglial proliferation and DAP12 dependent pain. *Net Neurosci*, Issue 19, pp. 94-101.
- Guest, R., Yvonne, T., Bamini, G. & Cameron, I. D., 2017. Psychological distress following a motor vehicle crash: evidence from a statewide retrospective study examining settlement times and costs of compensation claims. *BMJ open*.
- Hansen, D., Hanson, J. & Sheng, M., 2018. Microglia in Alzheimer's disease. *Journal of Cell Biology*, February, 2(217), p. 459.
- Hansson, E., 2015. Neuroinflammation and glial cell activation in pathogenesis of chronic pain. *Scan J Pain*, Issue 6, pp. 1-2.
- Hashizume, H., DeLeo, J., Colburn, R. & Weinstein, J., 2000. Spinal microglial activation and cytokine expression after lumbar root injury in the rat. *Spine*, Issue 25, pp. 1206-1217.
- Hatori, K. και συν., 2002. Fractalkine and fractalkine receptors in human neurons and glial cells. *J Neurosci Res*, Aug, 3(69), pp. 418-426.
- Hayes, G., Woodroffe, M. & Cuzner, M., 1988. Characterisation of microglia isolated from adult human and rat brain. *J. Neuroimmunology*, 3(19), pp. 177-189.
- Helyes, Z. και συν., 2003. Inhibitory effect of anandamide on resiniferatoxin-induced sensory neuropeptide release in vivo and neuropathic hyperalgesia in the rat. *Life Sci*, Issue 73, pp. 2345-2353.
- Hirasawa, T. και συν., 2005. Visualization of microglia in living tissues using Iba1-EGFP transgenic mice. *J Neurosci Res*, Issue 81, pp. 357-362.
- Holmes, A., Christelis, N. & Arnold, C., 2012. Depression and chronic pain. *MJA*, pp. 17-20.
- Honda, S. και συν., 2001. Extracellular ATP or ADP induce chemotaxis of cultured microglia through Gi/o-coupled P2Y receptors. *J Neurosci*, Issue 21, pp. 1975-1982.
- Hossain, M. Z., Unno, S., Ando, H. & Masuda, Y., 2017. Neuron-glia crosstalk and neuropathic pain: involvement in the modulation of motor activity in the orofacial region. *International Journal of Molecular Sciences*, Issue 18.
- Huang, J., Zhang, X. & McNaughton, P., 2006. Inflammatory pain: the cellular basis of heat hyperalgesia. *Curr. Neuropharmacol.*, Issue 4, p. 197-206.
- Huang, Q. και συν., 2016. Bullatine A stimulates spinal microglial dynorphin A expression to produce anti-hypersensitivity in a variety of rat pain models. *Journal of Neuroinflammation*, Issue 13, p. 214.
- Hucho, T. & Levine, J., 2007. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron*, Issue 55, p. 365-376.
- Hu, S. & Xing, J., 1998. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat. *Pain*, Issue 77, pp. 15-23.
- Ibuki, T. και συν., 1997. Loss of GABA immunoreactivity in the spinal dorsal horn of rats with peripheral nerve injury and promotion of recovery by adrenal medullary grafts. *Neuroscience*, Issue 76, pp. 845-858.

- Indo, 2001. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms to TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor.. *Human Mutat.*, Issue 18, pp. 462-471.
- Inoue, K., 2017. Purinergic signaling in the pathogenesis of neuropathic pain. *Proc Jpn Acad Sci*, Issue 93.
- Inoue, K. & Tsuda, M., 2018. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nature Reviews, Neuroscience*, Feb.
- James, C. J. και συν., 2006. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*, Issue 424, pp. 938-942.
- Janig, W., 1992. Can reflex sympathetic dystrophy be reduced to an alpha adrenoreceptor disease?. *american Pain society journal*, Issue 1, pp. 16-22.
- Janig, W., 1996. The puzzle of reflex sympathetic dystrophy: mechanisms, hypothesis, open questions. Στο: *Reflex Sympathetic Dystrophy: A reappraisal*. Seattle: IASP Press.
- Jenkins, W. και συν., 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*, Issue 63, pp. 82-104.
- Jensen, S. K. & Yong, W. V., 2014. Microglial modulation as a mechanism behind the promotion of central nervous system well being by physical exercise. *Clinical and experimental neuroimmunology*, Issue 5, pp. 188-201.
- Jensen, S. & Yong, V., 2014. Microglial modulation as a mechanism behind the promotion of central nervous system well-being by physical exercise.. *J Clin Exp. Neuroimmunol*, Issue 5, pp. 188-201.
- Jensen, T. & Baron, R., 2003. Mechanism of Neuropathic pain. *Pain*, 1-2(102), pp. 1-8.
- Jha, M., Jeon, S. & Suk, K., 2012. Glia as a Link between Neuroinflammation and Neuropathic Pain. *Immune network*, Issue 12, pp. 41-47.
- Jiang, M. και συν., 2012. Substance P induces M2 type macrophages after spinal cord injury,. *Neuroreport*, 13(23), pp. 786-792.
- Jiang, T., Zhang, L., Pan, X. & et al, 2017. Physical exercise improves cognitive function together with microglia phenotype modulation and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion. *Front Cell Neurosci*, Issue 11, p. 404.
- Ji, R., Berta, T. & Nedergaard, M., 2013. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy?. *Pain*, Issue 154, pp. 10-28.
- Ji, R.-R., Chameassian, A. & Zhang, Y.-Q., 2016. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*, November, 6312(354), pp. 572-577.
- Ji, R. R., Xu Zhen, Z. & Gao Yong, J., 2014. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain,. *Neture Reviews Drug discovery*, 7(13), pp. 533-548.
- Ji, R. & Suter, M., 2007. p38 MAPK, mikrogliial signaling and neuropathic pain,. *Mol Pain*, 3(33).

- Johnson, E., 2012. *Νευροανατομία*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρας.
- Jolival, C., Lee, C., Ramos, K. & Calcutt, N., 2008. Allodynia and hyperalgesia in diabetic rats are mediated by GABA and depletion of spinal potassium-chloride co-transporter,. *Pain*, Issue 140, pp. 48-57.
- Juhl G, J. T. N. S. S. P., 2008. Central sensitization phenomena after third molar surgery: a quantitative sensory testing study.. *Eur. J. Pain*, Issue 12, p. 116–127.
- Julius D, B. A., 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, Issue 413, pp. 203-210.
- Jung, S., Aliberti, J. & Graemmel, P., 2000. analysis of fractalkine receptor CX3CR1 function by targeted deletion and GFP reporter gene insertion. *Mol Cell Biol*, 11(20), pp. 4106-4114.
- Jun-Wei, L. και συν., 2018. Microglial priming in alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine*, 6(10), p. 176.
- Kanda, H. και συν., 2017. *Microglial TNF alpha induces COX2 and PGI2 synthase expression in spinal endothelial cells during neuropathic pain*, Hyogo College of Medicine: eNeuro.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessel, T. M., 1999. *Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά*. Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Kandel, E., Schwartz, J. & Kessell, T., 1995. *Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά, Essentials of neural science and behavior*,. Κρήτη: Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, Ιατρικές επιστήμες.
- Kashikar-Zuck, S. & Ting, T. V., 2014. Juvenile fibromyalgia: current status of research and future developments. *Nature Reviews Rheumatology*, Τόμος 10, pp. 89-96.
- Katsumoto, A., Takeuchi, H., Takahashi, K. & Tanaka, F., 2018. Microglia in Alzheimer's Disease: Risk Factors and Inflammation.. *Front Neurol*, Nov, 9(15), p. 978.
- Kawasaki, Y. και συν., 2008. distinct roles of matrix metalloproteases in the early and late phase development of neuropathic pain. *Nat. Med.*, Issue 14, pp. 331-336.
- Keller, A., Beggs, S., Salter, M. & De Koninck, Y., 2007. Transformation of the output of spinal lamina I neurons after nerve injury and microglia stimulation underlying neuropathic pain.. *Mol Pain*, Issue 3, p. 27.
- Kettenmann, H., Kirchhoff, F. & Verkhratsky, A., 2013. Microglia: new roles for the synaptic stripper. *Neuron*, Issue 77, pp. 10-18.
- Kiguchi, N. και συν., 2017. Pharmacological regulation of neuropathic pain driven by inflammatory macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, Issue 18.
- Kilgert KA et al, 2009. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J Neurosci*, Issue 29, pp. 13435-13444.
- Kim, D. και συν., 2010. NADPH oxidase 2 derived reactive oxygen species in spinal cord microglia contribute to peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci, USA*.
- Kim, K. H., Son, S. M. & Mook-Jung, I., 2013. Contributions of microglia to structural synaptic plasticity. *Journal of Experimental Neuroscience*, Issue 7, p. 85091.

- Kim, S., Kim, D., Oh, D. & Clauw, D., 2008. Characteristic electron microscopic findings in the skin of patients with fibromyalgia,. *Clin. Rheumatol*, Issue 27, pp. 407-411.
- King, I., Dickendesh, T. & Segal, B., 2009. Circulating Ly-6C+ myeloid precursors migrate to the CNS and play a pathogenic role during autoimmune demyelinating disease.. *Blood*, Apr, 14(113), pp. 3190-3197.
- Kjaer, P. και συν., 2005. Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: a diagnostic imaging study of 40 year old men and woman. *Spine*, 30(10), pp. 1173-80.
- Klein, A., 2004. The therapeutic potential of botulinum toxin. *Dermatol Surg*, Issue 30, pp. 452-455.
- Kobayashi, K. και συν., 2012. Multiple P2Y2 subtypes in spinal microglia are involved in neuropathic pain after peripheral nerve injury,. *Glia*.
- Kohman, R. και συν., 2012. wheel running attenuates microglia proliferation and increases expression of a proneurogenic phenotype in the hippocampus of aged mice. *Brain Behav Immun*, 5(26), pp. 803-810.
- Kopschina Feltes, P., de Vries, E., Juarez-Orozco, L. & et al, 2017. Repeated social defeat induces transient glial activation and brain hypometabolism: a positron emission tomography imaging study. *Cereb Blood Flow Metab*.
- Kosek, E. και συν., 2015. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain - interleukin 8 in fibromyalgia and interleukin 1 β in rheumatoid arthritis. *J Neuroimmunol*, Issue 580, pp. 49-55.
- Kosmidis, M. & et al, 2014. Reduction of intraepidermal nerve fiber density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: a controlled study,. *J. Neurol. Sci.*, Issue 347, pp. 143-147.
- Kravitz, H. & Katz, R., 2015. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice.. *Rheumatol Int*, 7(35), pp. 1115-1125.
- Kreutzberg, G., 1996. Microglia: a sensor of pathological events in the CNS. *Trends Neurosci*, Issue 19, pp. 312-318.
- Kuboyama, K. και συν., 2011. Reduced spinal microglial activation and neuropathic pain after nerve injury in mice lacking all three nitric oxide synthases. *Molecular Pain*, Issue 7.
- Labrakakis, C., Ferrini, F. & De Koninck, Y., 2011. Mechanisms of plasticity of inhibition in chronic pain conditions,. Στο: S. S. a. B. M. LLC, επιμ. *Inhibitory Synaptic Plasticity*,. Quebec: M.A. Woodin, A. Maffei, pp. 91-105.
- Lander, E. και συν., 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, Issue 409, pp. 860-921.
- Ledeboer, A. και συν., 2005. Minocycline attenuates mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in rat models of pain facilitation. *Pain*, Issue 115, pp. 71-83.
- Lee, H. και συν., 2004. Temporal expression of cytokines and their receptors mRNA in a neuropathic pain model. *Neuroreport*, Issue 15, pp. 2807-2811.

- Lenz , M., Nugent , B., Haliyur , P. & McCarthy, M., 2013. Microglia are essential to masculinization of brain and behavior. *J Neurosci*, Issue 33, pp. 2761-2772.
- Lenz, K. M. & McCarthy, M. M., 2015. A starring role for microglia in brain sex differences. *Neuroscientist*, 3(21), pp. 306-321.
- Li, J. και συν., 2005. Peroxynitrite generated by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase mediates microglial toxicity to oligodendrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, Issue 102, pp. 9936-9941.
- Linton, S. & Berabom, S., 2010. Understanding the link between depression and pain. *Sweden Scandinavian Journal of Pain*, April, 2(2), pp. 47-54.
- Lin, W., 2017. Threhalose-6, 6'-dibehenate inhibits LPS induced NFkB activation via PLC-γ1 signaling and promotes M2 microglial polarization. *Am assoc immunol*, Issue 198, p. 129.
- Lisboa, S., Gomes, F., Guimaraes, F. & Campos, A., 2016. Microglial Cells as a Link between Cannabinoids and the Immune Hypothesis of Psychiatric Disorders. *Front Neurol*, Jan.
- Liu, C. & Chambers, W., 1958. Intraspinal sprouting of dorsal root axons, development of new collaterals and preterminals following partial denervation of the spinal cord in the cat.. *Arch Neurol Psychiatry*, Issue 79, pp. 46-61.
- Liu, C. και συν., 2018. P2X4 receptor participates in EAAT3 regulation via BDNF-TrkB signaling in a model of trigeminal allodynia. *Molecular Pain*, Issue 14, pp. 1-15.
- Liu, Z. και συν., 2010. CX3CR1 in microglia regulates brain amyloid deposition through selective protofibrillar amyloid-β phagocytosis.. *J Neurosci*, Dec, 30(50), pp. 17091-101.
- Li, X.-H., Miao, H.-H. & Zhuo, M., 2019. NMDA Receptor dependent long term potentiation in chronic pain. *Neurochemical Research*, Issue 44, pp. 531-538.
- Loggia, M. L. και συν., 2015. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain*, pp. 1-12.
- Lomo, T., 1966. Frequency of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiolog Scand*, Τόμος 68, p. 128.
- Long, T. και συν., 2018. microglia P2X4 receptor contributes to central sensitization following recurrent nitroglycerine stimulation. *Journal of neuroinflammation*, Issue 15.
- Louveau , A. και συν., 2015. Structural and functional futures of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*.
- Lukk, M. και συν., 2010. A global map of human gene expression. *Nature Biotechnology*, 4(28), pp. 322-324.
- Lurie, D. I., 2018. An Integrative approach to neuroinflammation in psychiatric disorders and neuropathic pain. *Journal of Experimental Neuroscience*, Issue 12, pp. 1-11.
- M. Haanpaa, R. T., 2010. *IASP Clinical Updates* ,, Issue Vol XVIII.
- Ma C, L. R., 2005. Enhanced excitability of dissociated primary sensory neurons after chronic compression of the dorsal root ganglion in the rat. *Pain*, Issue 113, pp. 106-112.

- Machelska, H. & Celik, M., 2016. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences and epigenetics. *F1000 Faculty Rev*, Issue 5, p. 2743.
- Mackenzie, M.-R.A. και συν., 2015. Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair. *Brain*, Issue 138, pp. 1138-1159.
- Maihofner C, 2010. Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies. *Schmerz*, 2(24), pp. 137-145.
- Maihofner, C., Handwerker, H., Neundorfer, B. & Birklein, F., 2004. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome.. *Neurology*, Issue 63, pp. 693-701.
- Mapplebeck, J., Beggs, S. & Salter, M., 2017. Molecules in pain and sex: a developing story. *Molecular Brain*, Issue 10.
- Marijana Bosnar Puretic, V. D., 2012. Neuroplasticity mechanisms in the pathophysiology of chronic pain. *Acta Clin Croat*, Issue 51, pp. 425-429.
- Marsland, A. L., Walsh, C., Lockwood, K. & John-Henderson, N. A., 2017. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immunol*, Issue 64, pp. 208-219.
- Marsland, A., Walsh, C., Lockwood, K. & John-Henderson, N., 2017. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and metanalysis. *Brain Behav Immun*, Issue 64, pp. 208-219.
- Martelli, D., McKinley, M. & McAllen, R., 2014. The cholonergic antiinflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci*, May, Issue 182, pp. 65-69.
- Martzia, M., 2016. Microglia and chronic pain. *Pain*, May, Issue 157, pp. 1002-1003.
- Masek, K. & Perlik, F., 1975. Slow encephalopathies, inflammatory responses, and arachis oil. *The Lancet*, Τόμος 2, p. 558.
- Masuda, T. και συν., 2014. Transcription factor IRF5 drives P2X4R reactive microglia gating neuropathic pain. *Nature communications*, May, Issue 5.
- Masuda, T. και συν., 2012. IRF8 is a critical transcription factor for transforotming microglia into a reactive phenotype. *Cell Report*, 1(4), pp. 334-340.
- Matcovitch-Natan, O., Winter , D., Giladi, A. & Vargas Aguillar, S., 2016. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science*, Issue 353.
- McCarthy, M. και συν., 2009. The epigenetics of sex differences in the brain. *J Neurosci*, pp. 12815-12823.
- McCuster, R. & Kelley, K., 2013. Immune-neural connections: how the immune system's responce to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol*, Issue 216, pp. 84-98.
- McGeer PI, M. E., 1995. The inflammatory response system of brain, implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases.. *Brain Res Rev*, Issue 21, pp. 195-218.
- McMahon, S., 1991. Mechanisms of sympathetic pain. *British Medical Bulletin*, 3(47), pp. 584-600.

- McMahon, S., Cafferty, W. & Marchand, F., 2005. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol*, Issue 192, pp. 444-462.
- Meihofer, C., Handwerker, H., Neundorfer, B. & Birklein, F., 2003. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome.. *Neurology*, Issue 61, pp. 1707-15.
- Melzack, R., Israel, R., Lacroix, R. & Schultz, G., 1997. Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood.. *Brain*, Issue 120, pp. 1603-20.
- Melzer, P., Zhang, M. & McKanna, J., 1997. Infraorbital nerve transection and whisker follicle removal in adult rats affect microglia and astrocytes in the trigeminal brainstem. A study with lipocortin1 and S100beta immunohistochemistry. *Neuroscience*, Issue 80, pp. 459-472.
- Merzernich, M. και συν., 1983. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience*, Issue 8, pp. 33-55.
- Michmizos, D. & Balogiannis, S., 1999. Long term plasticity: a novel electrostructural model to account for the induction of synaptic depression.. *The Hellenic Society of Neuroscience*, pp. 14-24.
- Milior, G. και συν., 2016. Fractalkine receptor deficiency impairs microglial and neuronal responsiveness to chronic stress. *Brain Behavior and Immunity*, Issue 55, pp. 114-125.
- Milligan, E. D. & Watkins, L. R., 2009. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, January, Issue 10, pp. 23-36.
- Miron, V. και συν., 2013. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Net Neurosci*, 9(16), pp. 1211-1218.
- Miyaji, T., Sawada, K., Omote, H. & Moriyama, H., 2011. Divalent Cation Transport by Vesicular Nucleotide Transporter. *he Journal of Biological Chemistry*, pp. 42881-42887.
- Montague, K. & Malcangio, M., 2017. The therapeutic potential of targeting chemokine signaling in the treatment of chronic pain. *J Neurochem*, Issue 141, pp. 520-531.
- Moore, K. και συν., 2002. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci*, Issue 22, pp. 6724-6731.
- Moss A et al, 2007. Spinal microglia and neuropathic pain in young rats,. *Pain*, Issue 128, pp. 215-224.
- Nakagawa, Y. & Chiba, K., 2015. diversity and plasticity of microglia cells in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Ther*, Issue 154, pp. 21-36.
- Nakamura Y, 2002. Regulating factors for microglia activation. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, pp. 945-953.
- Narita M et al, 2006. Chronic pain-induced emotional dysfunction is associated with astrogliosis due to cortical delta-opioid receptor dysfunction. *J Neurochemistry*, Issue 97, pp. 1369-1378.
- Nassar, M. A. και συν., 2006. Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav 1.3 null mutant mice. *Molecular Pain*, Issue 2, pp. 33-45.

- Nassar, M. και συν., 2006. Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav 1.3. *Molecular Pain*, 2(33).
- Navaro, V. & et al, 2018. Microglia in Alzheimer's Disease: Activated, Dysfunctional or Degenerative. *Frontiers in Aging Neuroscience*, May, Issue 10, p. 140.
- Nickel, F., 2012. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*, Issue 22, pp. 81-91.
- Nicoll, R. A., 2017. A brief history of long-term potentiation. *Neuron Review*, 18 January, Issue 93, pp. 281-290.
- Nielsen, C. και συν., 2008. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain*, Issue 136, p. 21–29.
- Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F. & Helmchen, F., 2005. Resting microglial cells are highly surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*, Issue 308, pp. 1314-1318.
- Nimmerjahn, A., Kitchhoff, F. & Helmchen, F., 2005. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo,. *Science*, Issue 308, pp. 1314-1318.
- Oaklander, A. και συν., 2013. Objective evidence that small fiber polyneuropathy underlies some illnesses lebeled as fibromyalgia. *Pain*, Issue 154, pp. 2310-2316.
- Oaklander, A. & Klein, M., 2013. Evidence of small fiber polyneuropathy in unexplained, juvenile-onset, widespread pain syndromes,. *Pediatrics*, Issue 131, pp. 1091-1100.
- Orefice, N. και συν., 2016. Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon-β1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 2(13).
- Paladini, A. και συν., 2016. Palmitoylethanolamide, a special food for medical purposes, in the treatment of chronic pain:a pooled data meta-analysis. *Pain Physician*, Issue 19, pp. 11-24.
- Pannell, M. και συν., 2014. The subpopulation of microglia sensitive to neurotransmitters / neurohormones is modulated by stimulation with LPS, interferon-γ and IL-4. *Glia*, 2(62), pp. 667-679.
- Paocelli, R. C. & Ferretti, M. T., 2017. function and dysfunction of microglia during brain development: consequences for synapses and neural circuits. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, May, Issue 9.
- Paolicelli, R. και συν., 2011. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, Issue 333, pp. 1456-1458.
- Papandreou, O. και συν., 2005. Serum s100beta protein in children with acute recurrent headache: a potentially useful marker for migraine. *Headache*, 10(45), pp. 1313-1316.
- Park CK et al, 2011. Resolving TRPV1 and TNF-α mediated spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain with neuroprotectin D1,. *J Neurosci*, Issue 31, pp. 15072-15085.
- Park, C. και συν., 2011. Resolving TRPV1 and TNFα mediated spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain with neuroprotectin D1. *J. Neurosci*, Issue 31, pp. 15072-15085.

- Patel, A. R., Ritzel, R., McCullough, L. D. & Liu, F., 2013. Microglia and ischemic stroke: a double-edged sword. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2(5), pp. 73-90.
- Patel, H., Montero-Melendez, T., Greco, K. & Perretti, M., 2011. Melanocortin receptors as novel effectors of macrophage responses in inflammation. *Frontiers in Immunology*, Issue 2, p. 41.
- Pavlov, V. A. και συν., 2003. The cholinergic antiinflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine*, May-Aug, Issue 9, pp. 125-134.
- Pelvig, D., Pakkenberg, H., Stark, A. & Pakkenberg, B., 2008. Neocortical glial cell numbers in human brains. *Neurobiol Aging*, Issue 29, pp. 1754-1762.
- Penas, C. & Navarro, X., 2018. Epigenetic modifications associated to neuroinflammation and neuropathic pain after neural trauma. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, June, Issue 12, p. 158.
- Pergolizzi, J., Paladini, A. & Raffa, R., 2016. Change Pain: Ever Evolving—An Update for 2016. *Pain ther*, Dec, pp. 127-133.
- Pernia-Andrade, A. και συν., 2009. Spinal endocannabinoids and CB1 receptors mediate C-fiber induced heterosynaptic pain sensitization. *Science*, Issue 325, pp. 760-764.
- Perry, V. & Gordon, S., 1988. Microphages and microglia in the nervous system,. *Trends Neurosci*, 6(11), pp. 273-277.
- Petrosini, S. και συν., 2007. changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology*, Issue 52, pp. 415-422.
- Pilowsky I, 1967. Dimensions of hypochondriasis. *Br J Psychiatry*, 113(494), pp. 89-93.
- Pilowsky I, 1984. Pain and illness behavior assesment and management. Στο: *Textbook of Pain*. London: Churchill Livingstone.
- Pinho-Ribeiro, F. A., Verri, W. A. & Chiu, I. M., 2016. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation. *Trends in immunology*.
- Pistell, P. και συν., 2009. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J Neuroimmunol*, Issue 219, pp. 25-32.
- Pockett, S., 1995. Spinal cord synaptic plasticity and chronic pain. *Anesth Analg*, Issue 80, pp. 173-179.
- Polgar, E., Gray, S., Riddell, J. & Todd, A., 2004. Lack of evidence for significant neuronal loss in laminae I-III of the dorsal horn of the rat in the chronic constriction injury model.. *Pain*, Issue 111, pp. 144-150.
- Pons, T. και συν., 1991. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, Issue 252, pp. 1857-1860.
- Popiolek-Barczyk, K. & Mika, J., 2016. Targeting the microglial signaling pathways: New insights in the modulation of neuropathic pain. *Bentham Science Current Medical Chemistry*, 23(16), pp. 2908-2928.

- Price, D. & Harkins, W., 1992. The affective-motivational dimension of pain. A two-stage model. *The Journal of Pain*, 1(4), pp. 229-239.
- Price, T., Cervero, F. & De Koninck, Y., 2005. Role of cation chloride cotransporter (CCC) in pain and hyperalgesia. *Curr Top Med Chem*, Issue 5, pp. 547-555.
- Puentedura, E. & Louw, A., 2012. A neuroscience approach to managing athletes with low back pain. *Phys Ther Sport*, 13(3), pp. 123-133.
- Qian, S. και συν., 2005. Ectopic discharges from injured nerve fibers are highly correlated with tactile allodynia only in early, but not late, stage in rats with spinal nerve ligation. *Experimental Neurology*, Issue 191, pp. 128-136.
- Qiao, S. και συν., 2005. Ectopic discharges from injured nerve fibers are highly correlated with tactile allodynia only in early, but not late, stage in rats with spinal nerve ligation. *Experimental Neurology*, Issue 191, pp. 128-136.
- Quan, S.-M. & Gao, Z.-Q., 2006. Immunobiology of fascial nerve repair and regeneration. *journal of orology*, 1(2), pp. 107-118.
- Quan, Y., Du, J. & Wang, X., 2007. High glucose stimulates GRO secretion from rat microglia via ROS, PKC and NF-κB pathways. *J Neurosci Res*, Issue 85, pp. 3150-3159.
- Raghavendra, V., Tanga, F. & DeLeo, J., 2003. Inhibition of microglial activation attenuates the development but not existing hypersensitivity in a rat model of neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther*, Issue 306, pp. 624-630.
- Raghavendra, V., Tanga, F. & DeLeo, J., 2004. Complete Freund's adjuvant-induced peripheral inflammation evokes glial activation and proinflammatory cytokine expression in the CNS. *Eur J Neurosci*, Issue 20, pp. 467-473.
- Raja, S., Abatzis, V. & Frank, S., 1998. Role of alpha-adrenoreceptors in neuroma pain in amputees. *Anesthesiology*, Issue 89, p. 1083.
- Rajchgot, T. και συν., 2019. Neurons and microglia: a sickly-sweet duo in diabetic pain neuropathy. *Frontiers in Neuroscience*, January, 13(25).
- Ramirez, J. R. και συν., 2015. Neuroinflammation: peripheral and neurogenic underlying processes,. *journal of Contemporary Ommunology*, 1(2), pp. 27-48.
- Ransohoff, R., 2016. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, August, 19(353), pp. 777-783.
- Ray, A., 2015. Neuroplasticity, Sensitization and Pain.. *Treatment of Chronic Pain by Integrative Approaches. The American Academy of Pain Medicine*, pp. 15-23.
- Ray, A. & Zbik, A., 2002. Cognitive therapies and beyond. Στο: *Practical pain management*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, pp. 189-208.
- Ray, R., 1993. *Histoire de la douleur*. Paris: La Decouverte.
- Ray, S., Goswami, S. & Das, G., 2016. Neuroplasticity: changing concept in understanding chronic pain,. *Indian J Pain*, Issue 30, pp. 1-2.

- Rehm, S., Koroschetz, J. & Baron, R., 2008. An Update on Neuropathic Pain. *European Neurological Review*.
- Reynolds, D., 1969. Surgery in the rat during electrical. *Science*, Issue 164, pp. 444-445.
- Rice, D. & Barone, S., 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 3(108), pp. 511-533.
- Ritchards, R., 1967. Causalgia. A centennial review. *Arch Neurol*, Issue 16, pp. 339-150.
- Roberts, W., 1986. H hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains.. *Pain*, Issue 24, pp. 297-311.
- Rogers TJ, 2012. The molecular basis for neuroimmune receptor signaling,. *J Neuroimmune Pharmacol*, 4(7), pp. 722-724.
- Rojewska, E., Piotrowska, A., Popiolek-Barczyk, K. & Mika, J., 2018. Botulinum toxin type A. a modulator of spinal neuron-glia interactions under neuropathic pain conditions. *Toxins*, Issue 10, p. 145.
- Rome, H. & Rome, J., 2000. Limbically augmented pain syndromes (LAPS): kindling, corticolimbic sensitization and convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. *Pain medicine*, 1(1), pp. 7-23.
- Romero, T., Resente, L., Guzzo, L. & Duarte, I., 2013. CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonists induce peripheral antinociception by activation of the endogenous noradrenergic system. *Anesth Analg*, Issue 116, pp. 463-472.
- Rossman, M., 1985. Structure of a human common cold virus and functional relationship to other picornaviruses.. *Nature*, pp. 145-153.
- Russell, J. I. και συν., 1994. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatology*.
- Saab, C., Waxman, S. & Hains, B., 2008. Alarm or curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res Rev*, Issue 58, pp. 226-235.
- Sacks, O., 2007. *Ενας ανθρωπολόγος στον Αρη*. 2η επιμ. Αθήνα: Εκδόσεις ΑΓΡΑ.
- Sandkuhler J, 2013. Spinal plasticity and pain,. Στο: C. L. Elsevier, επιμ. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. London: M. Kolzenburg, S. McMahon, I. Tracey & DC. Turk , pp. 94-110.
- Sandkuhler Jurgen, 2017. Neuroinflammation and neuroplasticity in pain. *Oxford Research encyclopedia, Neuroscience*,.
- Sandkuhler, J., 2000. Learning and memory in pain pathways. *Pain*, Issue 88, pp. 113-118.
- Sandkuhler, J. & Liu, X., 1998. Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci*, Issue 10, pp. 2476-2480.
- Sandroni, P., 1998. Testing the Autonomic Nervous System. *IASP Newsletter*, Dec, pp. 3-8.
- Santos, J. C. & Pyter, L. M., 2018. Neuroimmunology of behavioral comorbidity associated with cancer and cancer treatments. *Frontiers in immunology*, June, Issue 9.

- Sapolsky, R., 2003. Stress and Plasticity in the Limbic System. *Neurochemical research*, Issue 28, pp. 1735-1742.
- Sarno, J. E. & et al, 2006. The epidemic of Mindbody disorders. Στο: J. E. Sarno & et al, επιμ. *The Divided Mind*. s.l.:s.n.
- Sawada, K. και συν., 2008. Identification of a vesicular nucleotide transporter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 15(105), pp. 5683-5686.
- Scholz J, W. C., 2007. The neuropathic pain triad: neurons, immune system and glia. *Net Neurosci*, Issue 10, pp. 1361-1368.
- Scholz, J. και συν., 2005. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury,. *J Neurosci*, Issue 25, pp. 7317-7323.
- Scholz, J. & Woolf, C. J., 2007. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nature Neuroscience*, 11(10), pp. 1361-1368.
- Schwaller, F. & Fitzgerald, M., 2014. The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *European Journal of Neuroscience*, Issue 39, pp. 344-352.
- Schwartz J, B. S., 2002. *The mind and the brain: neuroplasticity and the power of mental force*.. New York: Harper Collins.
- Schwartz, J. & Bilbo, S., 2011. The immune system and the developing brain,. Στο: *The developing brain*,. Delaware: s.n., pp. 1-128.
- Schweizerhof, M. και συν., 2009. Hematopoietic colony stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. *Nat. Med.*, pp. 802-807.
- Seretny, M. και συν., 2014. Incidence, prevalence and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, Issue 155, pp. 2461-2470.
- Serra, G. και συν., 2014. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia,. *Ann Neurol*, 2(75), pp. 196-208.
- Serra, J. & et al, 2015. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol*, Issue 75, pp. 196-208.
- Shadfar, S. και συν., 2018. Neuroprotective effects of antidepressants via upregulation of neurotrophic factors in the MPTP model of Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology*, Issue 55, pp. 554-566.
- Sheng, J. και συν., 2017. The link between depression and chronic pain: Neural mechanisms in the brain. *Neural Plasticity*.
- Shigemoto-Mogami, Y. και συν., 2014. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone.. *J Neurosci*, Issue 34, pp. 2231-2243.

- Sivilotti, L. & Woolf, C., 1994. The contribution of GABA and Glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch evoked allodynia in the spinal cord. *J Neurophysiol*, Issue 72, pp. 169-179.
- Skaper, S. D., Facci, L. & Giusti, P., 2013. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime. *Immunology*, Issue 141, pp. 314-327.
- Skaper, S., Facci, L., Zusso, M. & Giusti, P., 2018. An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron. *Front Cell Neurosci*, Issue 12, p. 72.
- Skaper, S. P., Facci, L., Zusso, M. & Giusti, P., 2018. An inflammation-centric view of neurological diseases: beyond the neuron. *Front Cell Neurosci*, Mar, Issue 12, p. 72.
- Sluka, K. A. & Clauw, D. J., 2017. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, Τόμος 338, pp. 114-129.
- Song, X. και συν., 1999. Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of the dorsal root ganglion. *J Neurophysiol*, Issue 82, pp. 3347-3358.
- Sorge RE et al, 2012. Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity. *Net med*, Issue 18, pp. 595-599.
- Sorge, R. και συν., 2015. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Net Neurosci*, Issue 18, pp. 1081-1083.
- Staniland, A. και συν., 2010. Reduced inflammatory and neuropathic pain and decreased spinal microglial response in fractalkine receptor (CX3CR1) knockout mice. *J Neurochem*, Issue 114, pp. 1143-1157.
- Staud, R. και συν., 2008. Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur. J. Pain*, 8(12), p. 1078-89.
- Stefanie, R., Jana, K. & Ralf, B., 2008. An Update on Neuropathic Pain. *European Neurological Review*, Issue 125.
- Streit WJ, M. R. G. W., 2004. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *J Neuroinflammation*, 1(14).
- Streit, M. και συν., 1999. Neurophysiological correlates of the recognition of facial expressions of emotion as revealed by magnetoencephalography. *Brain Res Cogn Brain Res.*, 4(7), pp. 481-491.
- Sugama, S., Fujita, T., Hashimoto, M. & Conti, B., 2007. Stress induced morphological microglial activation in the rodent brain: involvement of interleukine-18. *Neuroscience*, 3(146), pp. 1388-1399.
- Sugama, S. και συν., 2009. Differential microglial activation between acute stress and LPS treatment. *J Neuroimmunol*, 1(207), pp. 24-31.
- Sugama, S., Takenouchi, T. & Fujita, M., 2013. Corticosteroids limit microglial activation occurring during acute stress. *Neuroscience*, Issue 232, pp. 13-20.
- Sundt, D., Gamper, N. & Jaffel, D. B., 2015. Spike propagation through the dorsal root ganglia in an unmyelinated sensory. *J Neurophysiol*, Issue 115, p. 3140 -3153.

- Sun, J. και συν., 2015. Minocycline attenuates pain by inhibiting spinal microglia activation in diabetic rats. *Mol Med Rep*, Issue 12, pp. 2677-2682.
- Surah, A., Barandharan, G. & Monley, S., 2014. Chronic pain and depression. *British Journal of Anaesthesia (Continuing education in anaesthesia)*., 2(14).
- Suter, M., Wen, Y., Decosterd, I. & Ji, R., 2007. Do glial cells control pain;. *Neuron Glia Biol*, Issue 3, pp. 255-268.
- Suurvali, J., Boudinot, P., Kanellopoulos, J. & Boudinot, S. R., 2017. P2X4: a fast and sensitive purinergic receptor. *Biomedical Journal*, November, Issue 40, pp. 245-256.
- Talbot, S., Chahmi, E., Dias, J. & Courture, R., 2010. Key role for spinal dorsal horn microglial kinin B1 receptor in early diabetic pain neuropathy. *J Neuroinflammation*, 7(36).
- Tashima, R. & et al, 2016. Bone marrow-derived cells in the population of spinal microglia after peripheral nerve injury. *Sci Rep*, Issue 6.
- Tauber, A., 2003. Metchnikoff and the fagocytosis theory. *Net Rev Mol Cell Biol*, 3(26), pp. 469-479.
- Taves, S., Berta, T., Chen, G. & Ji, R.-R., 2013. Microglia and spinal cord synaptic plasticity in persistent pain. *Neural Plasticity*.
- Taves, S. και συν., 2016. spinal inhibition of p38 MAP kinase reduces inflammatory and neuropathic pain in male but not female mice: Sex-dependent microglial signaling in the spinal cord. *Brain Behav Immun*, Issue 55, pp. 70-81.
- Taylor, A. M. και συν., 2015. Microglia disrupts mesolimbic reward circuitry in chronic pain. *The journal of neuroscience*, June, 22(35), pp. 8442-8450.
- Taylor, A. M. και συν., 2016. Topography of microglial activation in sensory and affect related brain regions in chronic pain. *Journal of Neuroscience Research*.
- Taylor, A., Murphy, N., Evans, C. & Cahill, C., 2014. Correlation between ventral striatal catecholamine content and nociceptive thresholds in neuropathic pain. *J Pain*, Issue 15, pp. 878-885.
- Tay, L. T. και συν., 2017. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *The Journal of Physiology*, pp. 1929-1945.
- Teutsch, S., Herken, W., Bingel, U. & et al, 2008. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation.. *Neuroimage*, 2(42), pp. 845-849.
- Tibbs, G., Posson, D. & Goldstein, P., 2016. Voltage-gated ion channels in the PNS: novel therapies for neuropathic pain. *Trends Pharmacol Sci*, Issue 37, pp. 522-542.
- Totsch, S. K. & Sorge, R. E., 2017. Immune system involvement in specific pain conditions. *molecular Pain*, Issue 13, pp. 1-17.
- Town, T., Nicolic, V. & Tan, J., 2005. The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses.. *J Neuroinflammation*, 2(24).
- Tozaki-Saitoh, H. και συν., 2008. P2Y12 receptors in spinal microglia are required for neuropathic pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci*, Issue 28, pp. 4949-4956.

- Tracey, K. J., 2007. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of Clinical Investigation*.
- Tracker, M. και συν., 2009. CCL2 is a key mediator of microglia activation in neuropathic pain states. *Eur J Pain*, Issue 13, pp. 263-272.
- Treede RD et al, 2015. A Classification of Chronic Pain for ICD-11. *Pain*, June, 6(156), pp. 1003-1007.
- Treede, R. και συν., 2008. Neuropathic pain: dedefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 18(70), pp. 1630-1635.
- Troncoso, J., Buritica, E. & Murena, A., 2015. Peripheral nerve injury induces glial activation in primary motor cortex. *Conference abstract: Latin-american School on "Glial cells in diseased brain"*..
- Tsuda, M., 2016. Microglia in the spinal cord and neuropathic pain. *Journal of Diabetes Investigation*, Issue 7.
- Tsuda, M., Inoue, K. & Salter, M., 2005. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia,. *Trends Neurosci*, Issue 28, pp. 101-107.
- Tsuda, M. και συν., 2009. IFN-gamma receptor signaling mediates spinal microglia activation driving neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci, USA*, Issue 106, pp. 8032-8037.
- Tsuda, M., Masuda, T., Tozaki-Saitoh, H. & Inoue, K., 2013. P2X4 receptors and neuropathic pain. *Cellular neuroscience*, October, Issue 7.
- Tsuda, M. και συν., 2003. P2Y4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury,. *Nature*, Issue 424, pp. 778-783.
- Tyrer, S., 2006. Psychosomatic pain. *The British journal of Psychiatry*, Issue 188, pp. 91-93.
- Uceyler N et al, 2013. Small fiber pathology in patients with fibromyalgia syndrome,. *Brain*, Issue 136, pp. 1857-1867.
- Uceyler, N. και συν., 2013. Small fiber polyneuropathy in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*, 6(136), pp. 1857-1867.
- Ulmann , L. και συν., 2008. up-regulation of P2X4recptors in spinal microglia after peripheral nerve injury mediates BDNF release and neuropathic pain. *J Neurosci*, 28(44), pp. 11263-268.
- Vadalouka, A., Demosthenous, E. & al, e., 2009. *The use of DN4 questionnaire for the daignosis of neuropathic cancer pain*. Mykonos, Algos 2009, Abstract book pp58.
- Vadalouka, A., Siafaca, J. & et al, 2006. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacological treatment. *Annals of New york Academy of Sciences*, Issue 1, pp. 164-186.
- Valdre, L., 1995. *Η Γλώσσα της Οδύνης*. σ.Ι.:Π. Τραυλός, Ε. Κωσταράκη.
- Vallbo, A. B., 2018. Microneurography: how it started and how it works. *Journal of Neurophysiology*, 3(120), pp. 1415-1427.

- Vallejo, R., Tilley, D. M., Vogel, L. & Benyamin, R., 2010. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Practice*, 3(10), pp. 167-184.
- Vallejo, R., Tilley, D., Vogel, L. & Benyamin, R., 2010. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Pract*, Issue 10, pp. 167-184.
- van Hecke, O. και συν., 2014. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 2(155), pp. 654-662.
- Vegeto, E. και συν., 2001. Estrogen prevents the LPS induced inflammatory response in microglia. *J Neurosci*, pp. 1809-1818.
- Venneti, S., Wang, G., Nguyen, J. & Wiley, C., 2008. The positron emission tomography ligand DAATT06 binds with high affinity to activated microglia in human neurological disorders. *J Neuropathol Exp Neurol*, Issue 67, pp. 1001-1010.
- Verme, L. και συν., 2005. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- α mediates the antiinflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol*, 1(67), pp. 15-19.
- Villa, A., Della Torre, S. & Maggi, A., 2019. Sexual differentiation of microglia. *Frontiers in neuroendocrinology*, Issue 52, pp. 156-164.
- Villa, A. και συν., 2018. Sex-specific features of microglia from adult mice. *Cell reports*, 12(23), pp. 3501-3511.
- Vollert, J. M. W. και συν., 2018. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*, 6(159), pp. 1090-1102.
- Vukovic, J. και συν., 2012. Microglia modulate hippocampal neural precursor activity in response to exercise and aging. *J Neuroscience*, 19(32), pp. 6435-6443.
- Wake, H. και συν., 2009. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *The Journal of Neuroscience*, April, 13(29), pp. 3974-3980.
- Wake, H. και συν., 2009. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *The Journal of Neuroscience*, April, 13(29), pp. 3974-3980.
- Walker, F. R., Nilsson, M. & Jones, K., 2013. Acute and chronic stress-induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function. *Current Drug Targets*, Issue 14, pp. 1262-1276.
- Wallin, B., Torebjork, E. & Hallin, R., 1976. Preliminary observations on the pathophysiology of hyperalgesia in the causalgic pain syndrome. Στο: P. Oxford, επιμ. *Sensory functions of the skin of primates with special reference to man*. s.l.:Zotterman Y, pp. 489-499.
- Wang, H. και συν., 2002. Chronic neuropathic pain is accompanied by global changes in gene expression and shares pathobiology with neurodegenerative diseases. *Neuroscience*, Issue 114, pp. 529-546.

- Wang, Y.-L. και συν., 2018. Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive and anxiety-like behavior in adult rats. *Journal of Neuroinflammation*, Issue 15, pp. 21-35.
- Wasner, G. & Baron, R., 2006. Pain: clinical pain assessment: from bedside to better treatment. *Nat Rev Neurol*, Issue 27, pp. 359-361.
- Waxman, S., 2001. Acquired channelopathies in nerve injury and MA. *Neurology*, Issue 56, pp. 1621-1627.
- Wenceslaus James, 2017. Papez, his circuit and emotion. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 3(20), pp. 207-210.
- Wikipedia, 2017. *CX3CL1*, s.l.: s.n.
- Wohleb, E. S., 2016. Neuron-Microglia interactions in mental health disorders: "for better, and for worse". *Frontiers in Immunology*, Τόμος 7, p. 544.
- Wolff, B., 1985. Ethnocultural factors influencing pain and illness behavior. *Clinical Journal of Pain*, Issue I, pp. 23-30.
- Woof, M., 2007. Nociceptors - noxious stimulus detectors. *Neuron*, Issue 55, pp. 353-364.
- Woolf CJ, 2011. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain,. *Pain (suppl)*, Issue 152, pp. 2-15.
- Woolf, C., 2004. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific. *Ann Intern*, 6(140), pp. 441-451.
- Woolf, C. & Salter, M., 2000. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, p. 1765–1769.
- Wu, L., Vadakkan, N. & Zhuo, M., 2007. ATP-induced chemotaxis of microglial processes requires P2Y receptor-activated initiation of outward potassium currents,. *Glia*, Issue 55, pp. 810-821.
- Wu, L. & Zhuo, M., 2008. Resting microglia motility is independent of synaptic plasticity in mammalian brain. *J Neurophysiol*, Issue 99, pp. 2026-2032.
- Xanthos, D. & Sandkuhler, J., 2014. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity,. *Nature Reviews Neuroscience*, Issue 15, pp. 43-53.
- Xie, M.-X. και συν., 2018. Mechanisms for therapeutic effect of bulleyaconitine A on chronic pain. *Molecular Pain*, Issue 14, pp. 1-10.
- Yaksh TL, 1989. Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists,. *Pain*, Issue 37, pp. 111-123.
- Yang, T. και συν., 1994. Sensory maps in the human brain.. *Nature*, Issue 368, pp. 592-593.
- Yoder, K. και συν., 2013. Influence of TSPO genotype on 11C-PBR28 standardized uptake values. *J Nuclear Med*, Issue 54, pp. 1320-1322.

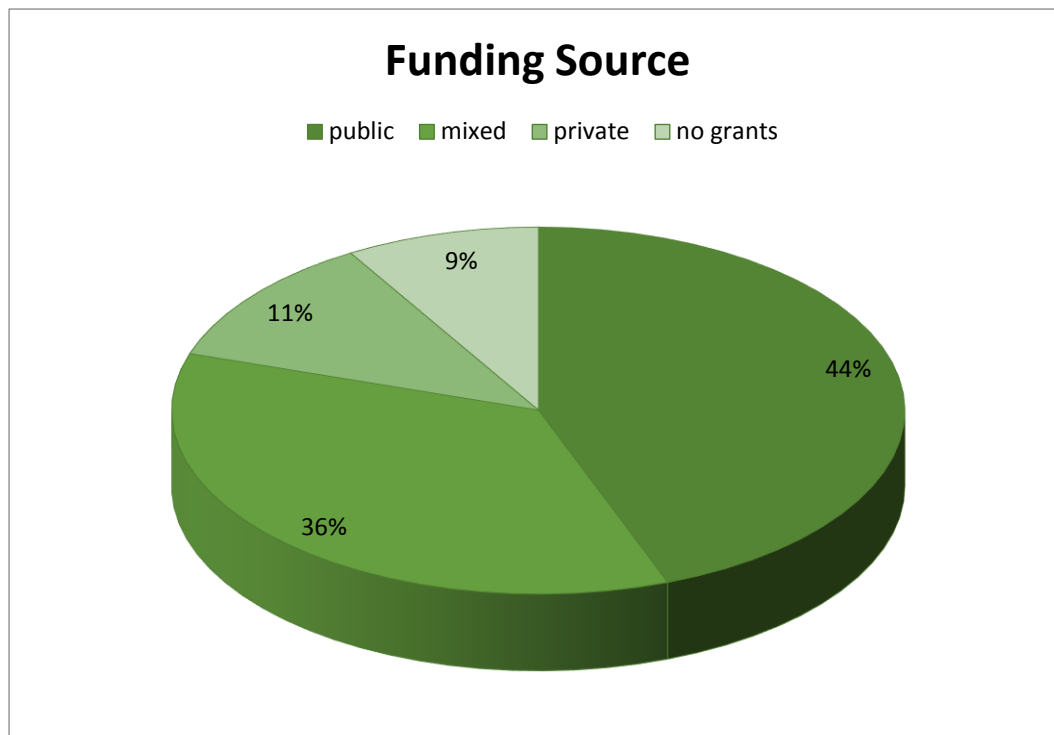
- Youn, D., Wang, H. & Jeong, S., 2008. Exogenous tumor necrosis factor alpha rapidly alters synaptic and sensory transmission in the adult rat spinal cord dorsal horn. *J Neurosci Res*, pp. 2867-2875.
- Zahid, A. και συν., 2000. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, Issue 88, pp. 161-168.
- Zang, F. και συν., 2008. Selective activation of microglia in spinal cord but not higher cortical regions following nerve injury in adult mouse. *Mol Pain*, 4(15).
- Zborowski, M., 1952. Cultural components in responses to pain. *journal of social issues*, Issue 8, pp. 16-30.
- Zeinali, H. και συν., 2016. Age-related differences in neuropathic pain behavior and spinal microglial activity after L5 spinal nerve ligation in male rats. *Basic and clinical Neuroscience*, 3(7), pp. 203-212.
- Zhang, J. & De Koninck, Y., 2006. Spatial and temporal relationship between monocyte chemoattractant protein-1 expression and spinal glial activation following peripheral nerve injury. *J Neurochem*, Issue 97, pp. 772-783.
- Zhang, L. & et al, 2019. Proximal recolonization by self-renewing microglia re-establishes microglial homeostasis in the adult mouse brain. *PLOS biology*, February.
- Zhang, L. & Zhao, Z., 2010. Plasticity changes of neuronal activities on central lateral nucleus by stimulation of the anterior cingulate cortex in rat.. *Brain Res Bull*, 6(81), pp. 574-578.
- Zhang, X. & Xiao, H., 2005. Gene array analysis to determine the components of neuropathic pain signaling. *curr Opin Mol Ther*, Issue 7, pp. 532-537.
- Zhao, H. και συν., 2017. The role of microglia in the pathobiology of neuropathic pain development: what do we know;. *British Journal of Anaesthesia*, 4(118), pp. 504-516.
- Zhao, H. και συν., 2017. The role of microglia in the pathobiology of neuropathic pain development: what do we know. *British Journal of Anaesthesia*, 4(118), pp. 504-516.
- Zhao, X., Liu, M. & Yuan, D., 2009. Nociception induced spatial and temporal plasticity of synaptic connection and function in the hippocampal formation of rats;a multi electrode array recording. *Mol Pain*, Issue 5, p. 55.
- Zogopoulos, P. και συν., 2017. acupuncture-mediated activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway - A review of the literature. *Journal of Neurology and Neurosurgery*, 2(2), pp. 555-582.
- Zujovic, V. & Taupin, V., 2003. Use of cocultured cell systems to elucidate chemokine-dependent neuronal/microglial interactions: control of microglial activation.. *Methods*, 4(29), pp. 345-350.
- Zuo, M., Gongxiong, W. & Long Jun, W., 2011. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Molecular brain*, 4(31).
- Αμανίτη, Α., 2018. *Μέτρηση του πόνου στον άνθρωπο*. Αθήνα: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών στην Αλγολογία, ΕΚΠΑ.

- Αναστασιάδης Ι, Γ. Γ., 2015. Ο υπόκαμπος, η νευρωνική πλαστικότητα και το stress. *ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE*, 3(32), pp. 280-293.
- Αναστασιάδης, Ι. & Γαρύφαλλος, Γ., 2015. Ο υπόκαμπος, η νευρωνική πλαστικότητα και η έκθεση στο stress. *Archives of Hellenic Medicine*, 3(32), pp. 280-294.
- Βαδαλούκα, Α., 2016. *Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: www.cancer-society.gr
[Πρόσβαση 2019].
- Βαδαλούκα, Α., Βραχνού, Ε. & Σιαφάκα, Ι., 2013. *ΠΑΡΗΣΥΑ*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://grpalliative.gr/arthritis/kateythytiries-odigies/>
[Πρόσβαση Μάρτιος 2019].
- Βαδαλούκα, Α. Ν., 2005. *Στο: Ανακουφιστική και συμπτωματική αγωγή ασθενών τελικού σταδίου*. Αθήνα: Παρισιάνου ΑΕ.
- Βαρβαρήγου, Α., 2019. *Επιγενετική και προγραμματισμός χρόνιων νόσων*, Αθήνα: s.n.
- Βραχνού, Ε. Α., 2017. *Μηχανισμοί νευροπαθητικού πόνου*. Αθήνα, s.n.
- Γεωργιάδης, Α., Δικαίου, Σ., Καρόκης, Δ. & Νίκας, Σ., 2017. Αιτιοπαθογένεια της ινομυαλγίας. Στο: *Ινομυαλγία: Η αόρατη νόσος*. Αθήνα: Ο ίδιος, pp. 31-45.
- Γεωργιάδης, Α. Ε., 2016. Διαγνωστική προσέγγιση του πόνου. Στο: *Χρόνιος πόνος. Ερμηνεία και διαχείριση*. Αθήνα: Ο ίδιος, pp. 72-75.
- Γεωργιάδης, Α. Ε., 2016. *Χρόνιος πόνος. Ερμηνεία και διαχείριση*. Αθήνα: Α. Γεωργιάδης.
- Δούρλιου, Β., 2015. έλεγχος της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στον σακχαρώδη διαβήτη. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 2(28), pp. 133-144.
- Ιωαννίνων, Π., 2019. *Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Σχολή επιστημών υγείας, τμήμα ιατρικής, εργαστήριο φαρμακολογίας*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: http://mediplantepirus.med.uoi.gr/pharmacology/plant_details.php?id=211
- Καλπατσάνιδης, Α. Θ., 2007. *In Vitro μελέτη της μεταναστευτικής ικανότητας των στελεχιαίων προγονικών κυττάρων του ΚΝΣ και των προγονικών κυττάρων των ολογονδροκυττάρων*, Θεσσαλονίκη: s.n.
- Καπίνας, Κ., Καπίνα, Β. & Νοταρίδης, Γ., 2010. *Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στη Νόσο Alzheimer*, s.l.: s.n.
- Καράβατος, Θ., 2018. Το λεξιλόγιο του πόνου στην αρχαϊκή και την κλασική ελληνική αρχαιότητα.. *Ο αναγνώστης*.
- Καράβης Μ, 2011. *Αντιμετώπιση χρόνιου μυοσκελετικού πόνου με βελονισμό*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Παρισιάνου.
- Καράβης, Γ., 1987. *Προληπτική Ιατρική*. Αθήνα: Πύρηνος Κόσμος.
- Καράβης, Μ., 2011. Η χοληνεργική οδός ελέγχου της φλεγμονής και το αντιφλεγμονώδες αντανεκλαστικό. Στο: *Αντιμετώπιση χρόνιου μυοσκελετικού πόνου με βελονισμό*. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, pp. 208-210.

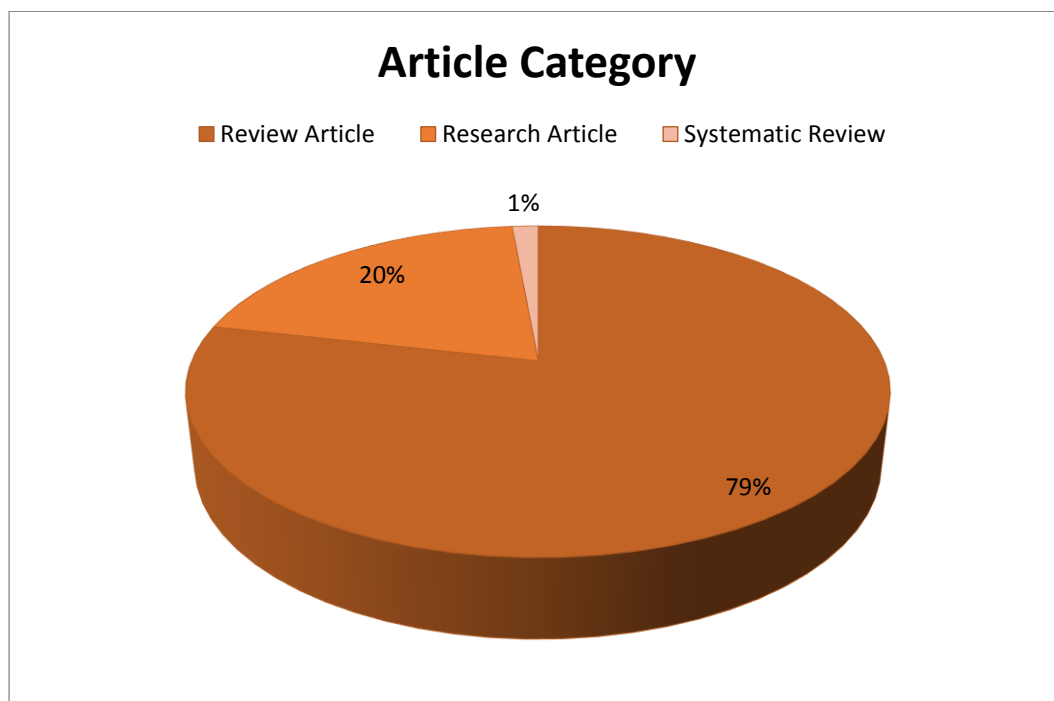
- Καράβης, Μ., 2011. Νευροφυσιολογία του πόνου στην ινομυαλγία. Στο: *Αντιμετώπιση χρόνιου μυοσκελετικού πόνου με βελονισμό*. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, pp. 251-266.
- Καραμπουτάκης, Γ., 2016. *Η πολιτισμική διάσταση της ψυχικής νόσου και του ψυχικού πόνου*. Αθήνα: s.n.
- Κουρουνάκης, Π. Ν. & Ρέκκα, Ε. Α., 2018. *Νευρωνική εκφύλιση τύπου Alzheimer*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
- Μανδηλαράς, Β., 1992. *Ιπποκράτους Απαντα*. Αθήνα: Κάκτος.
- Μάρτης Στ. Χ., 2000. *Η ιατρική από τον Ιπποκράτη στο DNA*. Αθήνα: Νέα Σύνορα, εκδόσεις Α.Α.ΛΙΒΑΝΗ.
- Μαυρουδής, Ι., 2015. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός. *γνωσιακή Βάση Νευρολογίας*, 23 Μαΐος.
- Μιχμίζος, Δ., Καρλοβασίτου-Κόνιαρη, Α., Ασπροδίνη, Ε. & Μπαλογιάννης, Σ., 2004. Συναπτική Πλαστικότητα II: Αναγνώριση του Διακόπτη Πλαστικότητας και του Μηχανισμού Συναπτικού Εντοπισμού. *Εγκέφαλος. Αρχεία Νευρολογίας και Ψυχιατρικής*, 41(2), pp. 79-95.
- Μυρωνίδου-Τζουβελέκη, Μ., Καλούσης, Κ. & Χριστοπούλου-Αλετρά, Ε., 2009. Η αναλγητική αγωγή από την Ομηρική στην Ιπποκρατική Ιατρική. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 1(26), pp. 124-129.
- Νούλας, Ν. & Κουβαλακίδου, Α., 2012. Η αντιμετώπιση του πόνου από την εποχή του λίθου μέχρι τον 20ο αιώνα. *Αχαϊκή Ιατρική*, απρίλιος, 31(1), pp. 74-76.
- Παπαβασιλείου, Ι. & Ρόζος, Β., 1979. *Εγχειρίδιον της Ιατρικής*. Αθήνα: Εκδόσεις Πανεπιστημίου Αθηνών.
- Παπαδοπούλου-Νταιφώτη, Ζ., Γιακουμάκη, Σ. & Κωστόπουλος, Γ., 2007. www.rapacea.med.uoa.gr. [Ηλεκτρονικό] [Πρόσβαση 2019].
- Παυλάτου, Μ., 2016. *Ανοσολογία*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
- Πολυζογόπουλος, Ε., 2016. *Σωματόμορφη διαταραχή πόνου*, s.l.: s.n.
- Ράπτης, Ε., 2017. *Πόνος: Από άκρη σε άκρη*, Αθήνα: Ράπτης Ε..
- Ρηγάτος, Γ., 2014. *Ο πόνος στον πολιτισμό και στην ιστορία της ιατρικής*. Αθήνα: ΒΗΤΑ ιατρικές εκδόσεις.
- Σπύρος Δ. Τζανής, 2000. *Η ανοσοβιολογία του εγκεφάλου*, Αθήνα: s.n.
- Τραυλού, Α. & Στασινάκης, Π., 2018. *Φύλακας του εγκεφάλου: Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός*, αθήνα: s.n.
- Τρουγκάκος, Ι. Π., 2019. *Μετα-μεταφραστική τροποποίηση. διαλογή. Στόχευση πρωτεϊνών και κυτταρική πολικότητα*, Αθήνα: τμήμα βιολογίας πανεπιστημίου Αθηνών.
- Τσέκου, Ν., 2019. *Γνωστική Ομοιοπαθητική*. [Ηλεκτρονικό] Available at: www.facebook.com/congnitivehomeopathy/posts/to-φυτο-τογ-κερβερου-από-

τη-σκοτεινή-σπηλιά-/600598656634996/
[Πρόσβαση Μάρτιος 2019].

Παράρτημα Α: Περιγραφικά αποτελέσματα των μελετών

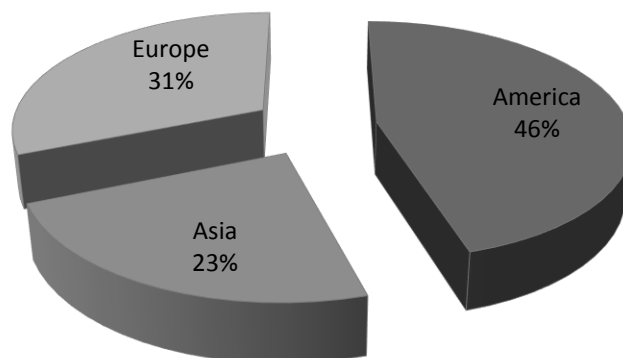


Παράρτημα, Πίνακας 1:



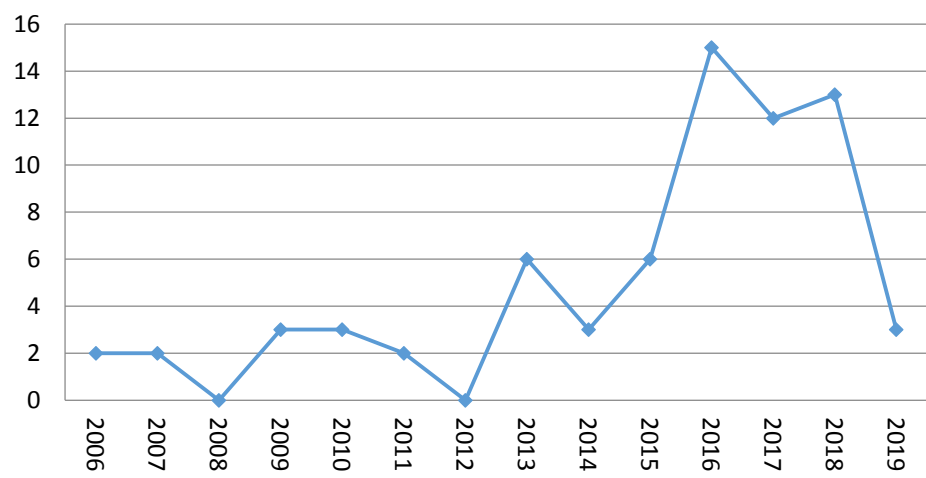
Παράρτημα, Πίνακας 2:

Participation of Countries



Παράρτημα, Πίνακας 3:

number of articles per year



Παράρτημα, πίνακας 4:

Παράρτημα Β: Χαρακτηριστικά και τελικά σημεία της κάθε μελέτης

Ent ry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
1	Ru-Rong Ji and Marc R Suter	p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain	Molecular Pain	2007	Review Article	U.S.A. (Boston)	public	review the evidence that p38 MAPK, is activated in spinal microglia.
2	Bryan C et all	Activated microglia contribute to the maintanance of chronic pain after spinal cord injury	The Journal of Neuroscience	2006	Research Article (experimental study)	U.S.A.	public	test the hypothesis that activated microglia condribute to chronic pain after SCI
3	Joachim Scholz & Clifford J Woolf	The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia	NATURE NEUROSCIENCE	2007	Review Article	U.S.A. (Massachu setts)	public	Description of The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia
4	A. Moss	Spinal microglia and neuropathic pain in young rats	Pain	2007	Research Article (experimental study)	UK, Canada,U.S .A	public	to investigate whether the microglia response to nerve injury in young rats differs from that in adults
5	Michael Costigan et all	Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage	Annu. Rev. Neurosci.	2009	Review Article	U.S.A. (Boston)	mixed	review the neurobiological mechanisms that operate at multiple sites within the nervous system to produce neuropathic hypersensitivity. And first compare it with the other pain syndromes

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
6	Erin D. Milligan et al	Pathological and protective roles of glia in chronic pain	Nat Rev Neurosci. NIH	2009	Review Article	U.S.A. (Colorado/ New Mexico)	public	understanding the contribution of glia to pathological pain and neuroprotection, and how the protective, antiinflammatory actions of glia are being harnessed to develop new drug targets for neuropathic pain control.
7	Hiroaki Wake et al	Resting Microglia Directly Monitor the Functional State of Synapses In Vivo and Determine the Fate of Ischemic Terminals	The Journal of Neuroscience	2009	Research Article (experimental study)	Japan, Australia	mixed	demonstrate that the resting microglial processes make brief and direct contacts with neuronal synapses at a frequency of about once per hour.
8	ROMAIN-DANIEL GOSSELIN et al	Glial Cells and Chronic Pain	Neuroscientist .	2010	Review Article	U.S.A, Swiss	public	review the conceptual advances made in the recent years about the implication of central and peripheral glia in animal models of chronic pain and discuss the possibility to translate it into human therapies in the future.
9	Alexander J. Davies et al	Painful Neuron-Microglia Interactions in the Trigeminal Sensory System	The Open Pain Journal	2010	Review Article	Republic of Korea	public	review the anatomical and pathophysiological importance of the Sp5C and aims to link important aspects of microglial membrane physiology with their potential role in chronic trigeminal pain conditions.

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
10	Ricardo Vallejo et al	The Role of Glia and the Immune System in the Development and Maintenance of Neuropathic Pain	Pain Practice,	2010	Review Article	U.S.A, Spain	private	focuses on the role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain.
11	Min Zhuo et al	Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain	Molecular Brain	2011	Review Article	China	mixed	present recent progress in the study of Neuronal and microglial mechanisms underlying neuropathic pain and propose activity dependent neuronal plasticity is a key target in neuropathic pain.
12	Kazuya Kuboyama et al	Reduced spinal microglial activation and neuropathic pain after nerve injury in mice lacking all three nitric oxide synthases	Molecular Pain	2011	Research Article	Japan	mixed	they used mice lacking all three NOS genes (n/i/eNOS-/-mice) and investigated the behavioral phenotypes in a series of acute and chronic pain assays.
13	Sarah Taves et al	Microglia and Spinal Cord Synaptic Plasticity in Persistent Pain	Neural Plasticity	2013	Review Article	USA	public	discuss the recent findings illustrating the importante role of microglial mediators in regulating synaptic plasticity of the excitatory and inhibitory pain circuits in the spinal cord
14	Ru-Rong Ji et al	Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy ?	Pain	2014	Review Article	U.S.A	public	gliopathy. provide an update on recent advances in dysregulation of glial functions in central and peripheral nervous system.and discuss remaining questions.

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
15	Stephen D. Skaper et al	Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime?	IMMUNOLOGY	2013	Review Article	Italy	mixed	an overview of recent pathobiology of neuroinflammation, the role of microglia, and the possibility that mast cell–microglia cross-talk contributes to the exacerbation of acute symptoms of chronic neurodegenerative disease
16	Makoto Tsuda et al	P2X4 receptors and neuropathic pain	CELLULAR NEUROSCIENCE	2013	Review Article	Japan	private	Description of P2X4 receptors and neuropathic pain
17	Kyung Ho Kim et al	Contributions of Microglia to Structural Synaptic Plasticity	Journal of Experimental Neuroscience	2013	Review Article	Korea	private	examine the role of microglia in neuronal synapses in pathological brains and specifically focus on in vivo studies using 2-photon microscopy. Furthermore, outline the interaction between neurons and microglia in pathological conditions such as AD.
18	Anita R Patel et al	Microglia and ischemic stroke: a double-edged sword	Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol	2013	Review Article	U.S.A	mixed	focuses on current findings, providing an update on microglial activation, phenotype identification, and the roles of microglia in the pathophysiology of cerebral ischemia.
19	A. Ellis and D. L. H. Bennet	Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain	British Journal of Anaesthesia	2013	Review Article	U.K	mixed	overview of inflammatory mechanisms with a focus on neuropathic pain. compare neuropathic pain states such as traumatic nerve injury and chemotherapy induced pain

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
20	Steven P Cohen et al	Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications	BMJ	2014	Review Article	U.S.A	public	focuses on the mechanisms of neuropathic pain, with special emphasis on clinical implications.
21	Takahiro Masuda et al	Transcription factor IRF5 drives P2X4Rβ-reactive microglia gating neuropathic pain	Nature Communications	2014	Research Article (experimental study)	Japan, Canada	public	shows that interferon regulatory factor-5 (IRF5), which is induced in spinal microglia after PNI, is responsible for direct transcriptional control of P2X4R.
22	Marco L. Loggia et al	Evidence for brain glial activation in chronic pain patients	Brain, journal of Neurology	2015	Research Article (positron emission tomography investigation)	U.S.A	public	offer clinical implications that may serve to guide future studies of the pathophysiology and management of a variety of persistent pain conditions.
23	Anna M.W. Taylor et al	Microglia Disrupt Mesolimbic Reward Circuitry in Chronic Pain	Scandinavian journal of pain	2015	Research Article (experimental study)	U.S.A, Canada	mixed	identifies microglial activation as being acritical component modulating reward behavior in chronic pain and suggests inhibiting microglial activation as a potential strategy for restoring disrupted DA transmission
24	Elisabeth Hansson	Neuroinflammation and glial cell actication in pathogenesis of chronic pain	Scandinavian journal of pain	2015	Review Article	Sweden	public	discuss why acute pain can transit into a disabling long-term pain condition via neuroinflammatory processes in the dorsal root gaglion and spinal cord.

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
25	Makoto Tsuda	Microglia in the spinal cord and neuropathic pain	JDI	2016	Review Article	Japan	public	inhibiting the function or expression of microglial molecules suppresses the aberrant excitability of dorsal horn neurons and neuropathic pain
26	Hossein Zeinali et al	Age-Related Differences in Neuropathic Pain Behavior and Spinal Microglial Activity after L5 Spinal Nerve Ligation in Male Rats	Basic and Clinical neuroscience	2015	Research Article (experimental study)	Iran	public	the role of age in establishing and maintaining chronic neuropathic pain after peripheral nerve injury. the development of neuropathic behaviors and microglial activation after SNL could be age dependent.
27	Marzia Malcangio	Microglia and chronic pain	Pain	2016	Review Article	UK	private	Description of Microglia with chronic pain
28	T. Berta et al	Microglial Signaling in Chronic Pain with a Special Focus on Caspase 6, p38 MAP Kinase, and Sex Dependence	Journal of Dental Research	2016	Review Article (Critical)	U.S.A	public	Description of Microglial Signaling in Chronic Pain with a Special Focus on Caspase 6, p38 MAP Kinase, and Sex Dependence
29	Ru-Rong Ji et al	Pain Regulation by Non-neuronal Cells and Inflammation	HHS Public Access	2016	Review Article	U.S.A, China	public	review how non-neuronal cells interact with nociceptive neurons by secreting neuroactive signaling molecules that modulate pain
30	Franziska Denk et al	Persistent alterations in microglial enhancers in a model of chronic pain.	Cell Press	2016	Research Article (experimental study)	UK, U.S.A	mixed	examine cell type specific microglia responses in a model of chronic pain

Ent ry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
31	Felipe A. Pinho-Ribeiro et al	Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation	Trends Immunology	2017	Review Article	U.S.A, Brazil	mixed	Feature review of Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation
32	Zhonghui Guan et all	Contemporary views on inflammatory pain mechanisms: TRPping over innate and microglial pathways	F1000 Research	2016	Review Article	U.S.A	public	examine the role of innate immune pathways that drive inflammation, and the central nervous system's response to injury with a focus on the activation of spinal microglia driving painful hyperalgesic states.
33	Linda Block	Glial dysfunction and persistent neuropathic postsurgical pain	Scandinavian journal of pain	2016	Review Article (Topical)	Sweden		focuses on neuroinflammation and subsequent glial dysfunction as possible contributors to the development of persistent postsurgical neuropathic pain.
34	Anna M.W. Taylor et all	Topography of Microglial Activation in Sensory- and Affect-Related Brain Regions in Chronic Pain	Journal of Neuroscience Research	2016	Research Article (experimental study)	U.S.A. (California)	mixed	confirms that PNI induces microglial activation in regions involved with both sensory and affective components of pain
35	Nikita N. Burke et all	Microglia in health and pain: impact of noxious early life events	Experimental Physiology	2016	Review Article	Canada	public	the origins and development of microglia, how stress, pain or inflammation in early life disturbs microglial function, leading to altered pain sensitivity and/or increased risk of chronic pain in later life.
36	Maria Fitzgerald, Rebecca Mckelrey	Nerve injury and neuropathic pain. A question of Age	Experimental Neurology	2015	Review Article	United Kingdom	mixed	discuss the evidence that the central consequences of nerve damage are critically determined by the status of neuroimmune regulation at different ages

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
37	Halina Machelska, Melih Ö. Celik	Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences, and epigenetics	F1000 Research	2016	Review Article	Germany	public	analyze the role of glial cells, including microglia, astrocytes, and oligodendrocytes, in neuropathy. highlight the emerging concepts but also discuss controversies, methodological complications, and intriguing opinions.
38	Katarzyna Popiolek-Barczyk and Joanna Mika	Targeting the Microglial Signaling Pathways: New Insights in the Modulation of Neuropathic Pain	Bentham Science Current Medicinal Chemistry	2016	Review Article	Poland	mixed	to identify new molecular targets that may result in the development of powerful tools to control the signaling associated with neuropathic pain. Keywords
39	Simon Beggs et al	P2X4R+ microglia drive neuropathic pain	CIHR	2016	Review Article	Canada	mixed	provide a framework for understanding the spinal mechanisms of neuropathic pain as distinct from those of acute pain or inflammatory pain.
40	Mohammad Zakir Hossain et al	Neuron–Glia Crosstalk and Neuropathic Pain: Involvement in the Modulation of Motor Activity in the Orofacial Region	International Journal of Molecular Sciences	2017	Review Article	Japan	mixed	discuss the role of glia in the development of neuropathic pain and their involvement in the modulation of orofacial motor activity in the disorder.

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
41	Rosa C. Paolicelli et al	Function and Dysfunction of Microglia during Brain Development. Consequences for synapses and neural circuits	Frontiers in Synaptic Neuroscience	2017	Review Article	Switzerland	public	recent literature on the alterations of microglial activity induced by environmental and genetic factors occurring at pre- and early post-natal stages.
42	Josiane C. S. Mapplebeck et al	Molecules in pain and sex: a developing story	Molecular Brain	2017	Review Article	Canada	public	Determining whether pain signalling is sexually dimorphic in humans and, in pain research will increase the translational relevance of preclinical findings and understanding of chronic pain in women.
43	Janus Survali et al	P2X4 A fast and sensitive purinergic receptor	Biomedical Journal	2017	Review Article	Estonia	mixed	analyze the multiple roles of P2X4 and show that it is a prominent mediator of pain, alcohol responses and inflammation
44	H. Zhao et al	The role of microglia in the pathobiology of neuropathic pain development: what do we know?	British Journal of Anaesthesia	2017	Review Article	United Kingdom	public	further insight into the role of microglial cells in the development and maintenance of neuropathic pain

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
45	Kazuhide INOUE	Purinergic signaling in microglia in the pathogenesis of neuropathic pain	Proc. Jpn. Acad	2017	Review Article	Japan	public	Description of Purinergic signaling in microglia in the pathogenesis of neuropathic pain
46	Stacie K Totsch et all	Immune system involvement in specific pain conditions	Molecular Pain	2017	Review Article	U.S.A.		discuss the immune system involvement in pain and outline how it relates to rheumatoid arthritis, osteoarthritis, fibromyalgia, complex regional pain syndrome, multiple sclerosis, and diabetic neuropathy.
47	Hirosato Kanda et all	Microglial TNF Alpha Induces COX2 and PGI2 Synthase Expression in Spinal Endothelial Cells during Neuropathic Pain	eNeuro	2017	Research Article (investigation and experimental study)	Japan	mixed	investigate the expression of Cox2, PG12 synthase (Pgis), and prostaglandin I2 receptor (IP receptor) mRNA in the rat spinal cord following spared nerve injury (SNI).
48	Norikazu Kiguchi et all	Pharmacological Regulation of Neuropathic Pain Driven by Inflammatory Macrophages	Molecular Science	2017	Review Article	Japan	private	assist in the development of novel pharmacotherapies targeting macrophage-driven neuroinflammation for the treatment of intractable neuropathic pain
49	Lila Carniglia et all	Neuropeptides and Microglial Activation in Inflammation, Pain, and Neurodegenerative Diseases	Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation	2016	Review Article	Argentina	private	current literature on the way in which several neuropeptides modulate microglial activity and response to tissue damage and how this modulation may affect pain sensitivity.

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
50	Diana I Lurie et al	An Integrative Approach to Neuroinflammation in Psychiatric disorders and Epigenetic Modifications Associated to Neuro-inflammation and Neuropathic Pain After Neural Trauma	Journal of Experimental Neuroscience	2018	Review Article	U.S.A.	public	successful therapies for reducing neuroinflammation will likely involve an integrated approach combining drug therapy with nonpharmacologic interventions.
51	Clara Penas et al	Epigenetic Modifications Associated to Neuroinflammation and Neuropathic Pain After Neural Trauma	Frontiers in Cellular Neuroscience	2018	Review Article	Spain	private	to contribute to find novel targets for chronic neuropathic pain treatment.
52	Man-Xiu Xie et al	Mechanisms for therapeutic effect of bulleyaconitine A on chronic pain	Molecular Pain	2018	Review Article	China	public	Description of Mechanisms for therapeutic effect of bulleyaconitine A on chronic pain.
53	Ting Long et al	Microglia P2X4 receptor contributes to central sensitization following recurrent nitroglycerin stimulation	Journal of Neuroinflammation	2018	Research Article	China	public	to investigate whether microglia P2X4R in the TNC contributes to central sensitization in CM.
54	Vincenzo Coraggio et al	Neuroimmune-Driven Neuropathic Pain Establishment: A Focus on Gender Differences	Molecular Science	2018	Review Article	Italy	public	highlight the role of the microglia and peripheral immune cells in chronic degenerative disease associated with neuro-immune-inflammatory processes

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
55	Jessica C. Santos et al	Neuroimmunology of Behavioral Comorbidities Associated with Cancer and Cancer Treatments	frontiers in Immunology	2018	Review Article	Brazil	public	organizes and evaluates the evidence supporting how cancer and cancer treatments can influence neuroimmune pathways, leading to behavioral and neurobiological changes.
56	Chaoyang Liu et al	P2X4-receptor participates in EAAT3 regulation via BDNF-TrkB signaling in a model of trigeminal allodynia	Molecular Pain	2018	Research Article	China	public	determined the contributions of P2X4R and related signaling pathways in an inflammatory soup-induced trigeminal allodynia model.
57	Stephen D. Skaper et al	An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron	Frontiers in Cellular Neuroscience	2018	Review Article	Italy	private	describe the current state of knowledge concerning the biology of neuroinflammation, emphasizing mast cell-glia and glia-glia interactions, concluded how a cell's endogenous mechanisms might be leveraged to provide a therapeutic strategy to target neuroinflammation.
58	Ewelina Rojewski et al	Botulinum Toxin Type A—A Modulator of Spinal Neuron–Glia Interactions under Neuropathic Pain Conditions	MDPI	2018	Review Article	Poland	mixed	how BoNT/A affects the spinal neuron–glia interaction and reduces the development of neuropathy.
59	Albrecht et al	Brain glial activation in fibromyalgia - a multi-site positron emission tomography investigation. - PubMed - NCBI	PMID. brain behavior and Immunity.The Official	2018	Research Article (A multi-site PET investigation)	Sweden, U.S.A,	mixed	provides the first in vivo evidence supporting a role for glial activation in FM pathophysiology.

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
60	Antonella Paladini et al	Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis	Pain Physician	2016	Systematic Review	Italy	public	a pooled meta-analysis to evaluate the efficacy and safety of micronized and ultramicronized palmitoylethanolamide (PEA) on pain intensity in patients suffering from chronic and/or neuropathic pain.
61	Domenico Britti et al	A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models	BMC Veterinary Research	2017	Research Article	Italy, Uk		tested a new composite, i.e., PEA co-ultramicronized with the natural antioxidant quercetin (PEA-Q), administered orally in two different rat models of inflammatory and OA pain,
62	Nicola S. Orefice et al	Oral Palm/mide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon-β1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis	Neurotherapeutics	2016	Experimental Design ORIGINAL ARTICLE	Belgium, Italy		tested the effect of ultramicronized PEA (um-PEA) added to IFN- β 1a in the treatment of clinically defined RR-MS.
63	Richard M. Ransohoff	How neuroinflammation contributes to neurodegeneration	SCIENCE NEUROIMMUNOLOGY	2016	Review Article	U.S.A		address how the neuron's environment also contributes to neurodegeneration. Maintaining an optimal milieu for neuronal function rests with supportive cells termed glia and the blood-brain barrier

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
64	Villa, A et all	Sexual differentiation of microglia.	Frontiers in neuroendocrinology	2019	Review Article	Italy	mixed	summarize the current status of knowledge on the sex-dependent function of microglia, and report recent evidence linking these cells to the sexual bias in the susceptibility to neurological brain diseases.
65	Villa, A et all	Sex-specific features of microglia from adult mice.	Cell reports,	2018	Experimental Procedures	Italy	mixed	identify the differences in the transcriptome of male and female microglia and verify the extent to which microglia sex differences might affect the progress of pathologies where these immune cells play a major role.
66	Rajchgot, T. et all	Neurons and microglia: a sickly-sweet duo in diabetic pain neuropathy.	Frontiers in Neuroscience	2019	Review Article	Canada, U.S.A,Taiwan	mixed	A Focus on the Molecular Drivers of Diabetic Pain Neuropathy
67	Tay, L. T. et all	Microglia accross the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition	Journal of Physiology	2017	Review Article	Canada, Germany	mixed	review the emerging roles of microglia in brain development, plasticity and cognition, and discuss the implications of the depletion or dysfunction of microglia for our understanding of disease pathogenesis.

Entry	Author	Title	Journal	Year	Article category	Country	Funding	Aim of study (study objective)
68	Inoue, K. & Tsuda, M.,	Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential.	Nature Reviews, Neuroscience	2018	Review Article	Japan	mixed	review evidence for the necessity and sufficiency of microglia for the alterations in synaptic remodelling, connectivity and network function that underlie chronic pain and have shed light on the underlying molecular and cellular mechanisms.
69	Dibona, V. L. et al	Loss of Par1/MARK primes microglia during brain development and enhances their sensitivity to injury	Journal of Neuroinflammation	2019	Research Article	U.S.A	public	show microglia express the polarity protein Par1b/MARK2, and that deficiency of Par1b/MARK2 expression results in both morphological and functional activation of microglia.
70	Sascha R. A. Alles and Peter A. Smith	Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain.	Pharmacological Reviews	2018	Review Article	Canada	mixed	overview recent advances in understanding the etiology of pain and how it has led to rational drug development and to a further, yet incomplete, understanding of gabapentinoid action.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
1	spinal cord injury	Activation of microglial receptors after nerve injury. Peripheral nerve injury generates spontaneous activity leading to the release of chemokines (e.g. MCP-1). MCP-1 will activate CCR2 receptors on microglia. Spontaneous activity may also release the proteinases, leading to the cleavage of the chemokine FKN, FKN will be released to bind CX3CR1 receptor on microglia. Proteinases may also cleave the precursors of the cytokines TNF α and IL-1 β , leading to the activation of TNF α and IL-1 β receptors on microglia.	Nerve injury will further release ATP, activating P2X4 and P2X7 receptors on microglia. p38 activation results in increased expression, through the transcription factor NF- κ B or other transcription factors (e.g. ATF-2), of secreted inflammatory mediators/growth factors (e.g., cytokines and BDNF). In addition, p38 also induces release of PGE2 and IL1 β via rapid posttranslational regulation.
2	spinal cord injury	results suggest an important role for activated microglia in the maintenance of chronic central below level pain after SCI and support the newly emerging role of non-neuron alimmune cells as a contributing factor in post-SCI pain.	Behavior alanalysis of locomotor function and pain-related behaviors.
3	spinal cord injury neuropathic pain	The contribution of immune cells and glia to the development and the persistence of pain after nerve injury challenges conventional concepts that are biased toward neurons being responsible for the pathophysiological changes that drive neuropathic pain. an exceptional opportunity to progress to a new disease-modifying therapeutic approach	As we increasingly appreciate that neuropathic pain has many features of a neuroimmune disorder, immunosuppression and blockade of the reciprocal signaling pathways between neuronal and non-neuronal cells offer new opportunities for disease modification and more successful management of pain.
4	spinal cord injury neuropathic pain	All microglial markers show a significant increase in mRNA in both the P10 and adult rat ipsilateral (I) dorsal horn when compared to contralateral (C) and sham-operated controls (S). However the increase in the adult was significantly greater in all cases.	SNI induced a significantly greater ipsilateral increase in Iba-1 immunoreactivity and mRNA for microglial activation markers in the L4/5 adult dorsal horn when compared to the P10. Intrathecal injection of ATP stimulated microglia does not lead to the development of tactile allodynia in P10 rats while in P16 rats and P21 rats resulted in the development of tactile allodynia.
5	neuropathic pain	Neural damage to either the PNS or CNS provokes pathways that drive spontaneous pain and sensory amplification. This maladaptive plasticity leads to persistent changes and, therefore ,needs to be considered adisease state of the nervous system in its own right, independent of the etiological factor that triggered it.	In the CNS, the regulation of many genes also changes. Inaddition, synaptic facilitation and loss of inhibition at multiple levels of the neuraxis produce central amplification. Neuronal cell death and aberrant synaptic connectivity provide the structural basis for persistently altered processing of both nociceptive and innocuous afferent input.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)		Secondary endpoint(s)	
6	chronic and neuropathic pain	On activation, both astrocytes and microglia respond to and release a number of signalling molecules, which have protective and/or pathological functions. contribution of glia to pathological pain and neuroprotection, and how the protective, antiinflammatory actions of glia are being harnessed to develop new drug targets for neuropathic pain control. Results suggest that facilitating anti-inflammatory aspects of glial activation is a more powerful approach to controlling pain signalling than simply preventing glial activation.		central sensitization Glia activation, Techniques to identify glia-derived pain neuromodulators, Gene therapy in the CNS. In vitro studies revealed that HSPs can activate TLRs in glia identification of glial-derived factors and their actions on the spinal cord and DRG neurons that contribute to the development and maintenance of neuropathic pain in animal models requires a combination of techniques, ranging from behavioural assessment to sensitivity	
7	brain injury and disease, including ischemia, trauma and, Alzheimer's disease.	report direct, activity-dependent connections between microglia and synapses and have quantified the kinetics of this interaction. These interactions are very consistent in the control brain but markedly prolonged in the ischemic brain. directly visualized presynaptic boutons disappearing after ischemia and after being in prolonged contact with microglia. We propose that prolonged microglial contact can initiate a cascade of events that results in synapse disappearance.		microglial processes make intimate but transient connections with neuronal synapses. Hence, the resting microglia retract from the synapses. In contrast, the microglia-synapse connections persisted for an hour or more in the ischemic penumbra. We propose that microglia monitor and respond to the functional status of synapses, making brief contacts with healthy synapses and prolonged contacts with pathological or altered synapses.	
8	chronic pain	evidence gathered from animal studies champion the hypothesis that glial cells respond to many insults by enhancing hypersensitivity in chronic pain.		Many molecular events in glia have been put forward as new strategies for pain-killer drug development, including purine and chemokine-driven glial activation, intracellular activation of specific MAPKs cascades, glial-release of cytokine and neurotrophin or astrocytic neurotransmitter scavenging capacity.	
9	Trigeminal-Specific Neuropathies Migraine Trigeminal Neuralgia	evidence for possible microglia contributions to trigeminal nerve injury, trigeminal neuralgia and migraine. propose the trigeminal system as an ideal model to study the properties and behavior of microglia at the interface of sensory signaling. described, several membrane conductances, including those carried by K ⁺ and Ca ²⁺ ions, may underlie the mechanisms of microglial activation.		Future studies must again consider microglia together with their immediate environment and partnership with neighboring cells. The opportunity of maintaining microglia in situ can be afforded by the use of brain slice techniques, while at the same time allowing access for recording and pharmacological manipulation. advances in functional imaging of the trigeminal nuclei in humans offer a unique opportunity to correlate promising pharmacological therapies with physiological readouts in neuropathic pain patients.	

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
10	neuropathic Pain	A major component in the development of this neuroinflammatory response is the increased electrical afferent input into the dorsal horn that enhances the central sensitization process. signal transmission within the nervous system employs both chemical and electrical pathways. Therefore, attenuation of these electrical signals via external electrical signals can be of therapeutic value.	A role of glial cells and the immune system has been established in the development and maintenance of chronic neuropathic pain. As activation of glial cells appears to be a pivotal component of the neuroinflammatory process, therapeutic measures attenuating nociceptive behaviors targeting these cells offer a prime area for future research.
11	neuropathic pain	NMDA receptors play important roles in various cognitive functions, while microglia survey the microenvironment in the brain.the use of such drugs for neuropathic pain is likely to require balancing a gain and loss of brain function. It may be inevitable that some cognitive functions must be sacrificed in order to control severe pain in some patient populations.	routes to develop painkillers with an improved therapeutic index: (1) Targeting NR2B-selective NMDA receptors. (2) Targeting forebrain NMDA receptors. (3) Targeting proteins downstream of the NMDA receptor, such as calcium-stimulated AC1 and other protein kinases. Recent studies from both human and animal consistently demonstrate that forebrain areas are important for processing pain perception and the unpleasantness of somatosensory stimuli.
12	neuropathic pain after nerve injury	Pharmacologic and genetic studies indicate that spinal and/or peripheral NOS, especially nNOS, contributes to upregulation of IL-6, TLR4 and P2X4 receptor expression through microglial SFK activation. These findings are conducive to the understanding of the neuropathic pain mechanism.	It is possible that NOS/NO signaling may be involved in expression of these cytokine/receptor transcripts, presumably through microglial SFK activation after spinal nerve injury. Expression of iNOS and nNOS mRNA were increased in IFN-g-treated MG-5 cells.
13	persistent pain in spinal cord	the importance of microglial mediators in regulating synaptic plasticity of the excitatory and inhibitory pain circuits in the spinal cord, leading to enhanced pain states. Insights into microglial-neuronal interactions in the spinal cord dorsal horn will not only further our understanding of neural plasticity but may also lead to novel therapeutics for chronic pain management.	TNF, IL-1 , and BDNF also affect long-term neuronal plasticity in the dorsal horn. Activation of their respective receptors, TNFR1, IL-1, and trkB, on neurons leads to the phosphorylation of ERK which can enter the nucleus and produce phosphorylation of cAMP response element binding protein (CREB)
14	nerve injury or Diabetic neuropathy or HIV neuropathy	as evidence emerges the list of glial derived signaling molecules and mediators continues to grow (Tables1-4). Glia can no longer insulate the pain circuit; instead they serve as an amplifier of pain, by producing proinflammatory and pronociceptive mediators.	Activation of hemichannels (Cx43 and PNX1) and P2X7 results in the release of ATP and glutamate from astrocytes. Importantly, glial mediators (TNF- α , IL-1 β , IL-6, CCL2, BDNF) can powerfully modulate excitatory and inhibitory synaptic transmission at comparably lower concentrations. Glia may also produce anti-inflammatory and antinociceptive mediators for the resolution of acute pain.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
15	(CNS) neuropathic pain and epilepsy to neurodegenerative diseases	Microglia, in particular, act as sensors for disturbed brain tissue homeostasis and accumulate locally in response to neuronal cell injury or entry of foreign material in the brain. Mast cells are effector cells of the innate immune system, and represent the 'first responders' to injury rather than microglia. Mast degranulation/mediator release is very rapid, while longer lasting activation elaborates de novo formed mediators.	Bidirectional communication may take place between microglia, mast cells and astrocytes, which can act to reinforce the deleterious signals acting on the neuron. therapeutic potential of treating systemic inflammation or blockade of signalling pathways from the periphery to the brain in such settings. Targeting endogenous regulators of neuroinflammation may be a viable strategy for affecting a diverse array of nervous system disorders (PEA).
16	neuropathic pain	focused on the role of P2X4R expressed in spinal microglia in neuropathic pain (Figure 1). Pharmacological, molecular, and genetic studies on P2X4Rs described above provide compelling evidence that P2X4R-positive microglia are a central player in the mechanisms of neuropathic pain and might be promising targets for treating neuropathic pain.	microglia-specific molecules including P2X4R and IRF8 are necessary for the pathology of neuropathic pain, in both its development and maintenance phases. Therefore, alterations in the expression or phosphorylation of these molecules are likely to be more useful markers to assess reactive states of microglia in vivo.
17	Alzheimer's disease (AD).	In both the developing and adult nervous systems, microglia play an important role in brain immunity. In addition to having immune functions and clearing debris by phagocytosis, both resting and challenged microglia play an active role in neuronal circuit homeostasis. Microglial interactions with synapses can affect the maturation of presynaptic and postsynaptic spines and influence synaptic transmission.	Microglial interactions with synapses can affect the maturation of presynaptic and postsynaptic spines and influence synaptic transmission (Table 1). In vivo studies using 2-photon microscopy have revealed microglial influences on neuronal viability in pathological conditions such as AD. Microglia accumulation in senile plaques has been demonstrated in AD.
18	ischemic stroke	Activation of microglia is normally held in check by strictly controlled mechanisms involving neuronal-glial communication. Ischemic stroke is a powerful stimulus that disables the endogenous inhibitory signaling and triggers microglial activation. Once activated, microglia exhibit a spectrum of phenotypes, release both pro- and anti-inflammatory mediators, and function to either exacerbate ischemic injury or help repair depending on different molecular signals the microglial receptors receive.	Various ligands and receptors have been identified for microglial activation. Experimental tools to detect these inflammatory signals are being increasingly developed in an effort to define the functional roles of microglia. Fine-tuning immunomodulatory interventions based on the heterogeneous profiles of microglia are urgently needed for ischemic stroke.
19	neuropathic pain, neuroinflammation	neuropathic pain states can be associated with a profound inflammatory response. The degree of the inflammatory response varies greatly depending on the underlying aetiology of neuropathic pain. Targeting excessive inflammation as a therapy for neuropathic pain. 1. target individual cytokines. 2. clinical or molecular biomarkers to individualize treatment	Interventions in animal models are most efficacious at the time of injury, whereas delayed treatment is a more likely clinical scenario. differences between rodent microglia (in which the agent was validated) and human microglia. Clinical trials of minocycline.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
20	neuropathic pain	The development of neuropathic pain requires a plethora of different mechanisms that extend from the periphery to the central nervous system where they involve the spinal cord, brain, and descending modulation systems . resulted in chronic pain being considered not only a medical problem but also a socioeconomic concern that requires urgent attention.	Many drugs shown to be effective in preclinical models of neuropathic pain fail in clinical studies, mostly because animal models tend to emphasize evoked, rather than spontaneous, pain and do not account for the emotional aspects of pain. preclinical and clinical studies have demonstrated efficacy for NSAIDs in neuropathic pain states.
21	neuropathic pain	propose that IRF5 is an entirely novel transcription activator working at the promoter of P2X4R, inducing de novo expression of P2X4R in microglia. The enhanced expression of IRF5 may allow microglia to elicit these responses more quickly and efficiently. results also show that IRF5 deficiency affected IRF8-mediated upregulation of P2X4R, indicate that ongoing activity of microglial IRF5 is required for the development and maintenance of neuropathic pain, possibly through the P2X4R pathway.	Conclusions with analysis for 1. PNI induces expression of IRF5 in spinal microglia. 2. Fibronectin-mediated upregulation of P2X4R requires IRF5. 3. IRF8-mediated de novo expression of P2X4R requires IRF5. 4. IRF5 is required for upregulation of spinal P2X4R after PNI. 5. Tactile allodynia after PNI is dependent on IRF5.
22	CHRONIC PAIN	a role of glia in human pain disorders, support the role of the assessment of glial activation and TSPO expression in selective brain areas as an imaging marker and potential treatment target for chronic pain disorders in humans.The thalamic levels of TSPO were negatively correlated with clinical pain and circulating levels of the proinflammatory cytokine interleukin-6, suggesting that TSPO expression exerts pain-protective/anti-inflammatory effects in humans, as predicted by animal studies.	The use of integrated PET/MRI allowed us to collect structural MRI simultaneously with the PET data. Patients were scanned with 11C-PBR28, a recently developed TSPO radioligand that displays an 80-fold higher in vivo specific binding than the earlier generation TSPO radioligand 11C-(R)-PK11195
23	CHRONIC PAIN	it is well established that neuroplastic changes in reward circuitry, including molecular and cellular changes within the mesolimbic DA system, lead to the genesis of negative affect. chronic pain causes activation of microglia in the VTA that modifies reward by disrupting Cl ⁻ homeostasis in GABAergic neurons. These findings represent a paradigm shift in the field of chronic pain by identifying a signaling and biophysical mechanism by which microglia alter the reward pathway.	Changes in the DA system likely contribute to the affective disorders associated with chronic pain and may also affect the effectiveness of many analgesics, such as morphine, the therapeutic potential of which is strongly linked to its rewarding capacity. Moreover,this work affirms the importance of microglial activation in modulating reward behavior and suggests microglial inhibitors as an effective therapeutic for disrupted DA transmission.
24	CHRONIC PAIN	a relationship between opioid receptors,opioid agonists and antagonists, and TLR4.	

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
25	neuropathic pain caused by PNI and diabetes.	the role of microglia in neuropathic pain caused by PNI and diabetes. A model of mechanisms underlying microglia-mediated neuropathic pain modulation in the dorsal horn is presented	microglial molecules might be promising targets for treating neuropathic pain. In addition to microglia, recent studies have also identified astrocyte-specific molecules, and have shown a critical role of spinal astrocytes in neuropathic pain
26	neuropathic pain caused after spinal nerve ligation (SNL)	The present study showed that mechanical allodynia (not thermal hyperalgesia) develops in parallel to the expression of spinal Iba1, which is age dependent. Moreover, the effect of minocycline on allodynia and spinal Iba1 expression is age dependent too.	In contrast, administration of minocycline significantly decreased the expression of Iba1 in all different age groups, especially juvenile group (Figures 3, 4). microglia response to nerve injury which may show the lack neuropathic allodynia in young animals, something that was not seen in adults.
27	CHRONIC PAIN	Peripheral nerve injury is associated with downregulation of peptides in Paf and expression and secretion of novel mediators such as chemokine CCL2 and glycoprotein CSF1 which activate neuron and/or microglia	after peripheral inflammation, Paf peptides are upregulated and released with activity from central terminals alongside glutamate, BDNF, and ATP, and they activate neurons and microglia. Evidence indicates that calcitonin gene-related peptide and the CatS-FKN system do activate microglia.
28	CHRONIC PAIN include chronic orofacial pain	caspase 6—a secreted protease that is expressed in primary afferent axonal terminals surrounding microglia—is a robust activator of microglia and induces profound release of tumor necrosis factor α from microglia via activation of p38 MAP kinase. definitively highlight the importance of using both sexes in basic science studies,	microglial proliferation occurs similarly in male and female rodents, despite the differences in their phenotypic response to inhibition of microglial signaling or ablation of microglia.
29	CHRONIC PAIN	chronic pain could be caused by both “neuropathy” and “gliopathy”(28), as well as dysregulations of other non-neuronal cells (Fig. 2). We extend the boundary of non-neuronal cells to include immune cells, cancer cells, and stem cells, because they can infiltrate damaged or normal tissues to interact with nociceptors and also produce neuroactive modulators to alter pain states.	Infections by bacteria and other pathogens not only affect immune and glial cells but also have a direct impact on sensory neurons, eliciting rapid nociceptive responses through activation of neuronal receptors such as FRP1 and TLRs
30	spinal cord neuropathic pain after injury	propose that some of the longer lasting changes from pain including injury may be hidden in the epigenome of these immune cells. The proposed, cell-type specific gene expression profile revealed the unique molecular signature of the microglial inflammatory response including surprising findings such as the absence of BDNF.	1. characterization of spinal cord immune response in a model of neuropathic pain. 2. no evidence of peripheral immune cell infiltration into the spinal cord after injury. 3. RNA-seq of isolated microglia revealed a transient transcriptional response. 4. ChIP-seq revealed persistent, injury-induced alterations of microglial enhancers.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
31	CHRONIC PAIN	These neuro-immune interactions occur within peripheral sites of injury, as well as in the central nervous system. Targeting specific immune cells, cytokines or lipid mediators may lead to novel approaches to treat chronic pain.	modulation of nociceptor neuron activity or mediators could lead to new approaches to treat infection and chronic inflammatory diseases.
32	Inflammatory Pain.	Inflammatory pain constitutes an ongoing enigma for the development of novel analgesic agents. Central spinal processing of nociceptive signaling can be modulated by microglia, the immunelike macrophage of the central nervous system, and recent evidence suggests that activated microglia also contribute to the pain produced by tissue inflammation.	the role of the endogenous TLR4 and RAGE agonist HMGB1, a molecule previously associated with sepsis, now has emerged as an important participant in mediating inflammatory and neuroinflammatory pain states.
33	Inflammatory, postsurgical neuropathic pain Pain.	the disturbed signalling can be restored in vitro by treating astrocytes with a combination of endomorphin-1, naloxone and levetiracetam.	that combination successfully counteracts the inflammatory induced cellular changes caused by LPS. This restoration is essential for intercellular astrocyte Ca ²⁺ communication, and the interaction between astrocytes and neurons and hence also for modulation of synaptic pain transmission.
34	CHRONIC PAIN	confirms that peripheral nerve injury induces microglial activation in regions involved with both sensory and affective components of pain. even pain of a peripherally restricted origin is capable of activating microglia in diverse regions of the central nervous system	a peripheral nerve lesion results in significant microglial activation in brain regions associated with pain and affect, including the thalamus, prefrontal cortex, and several limbic regions.
35	CHRONIC PAIN, neuropathic	Given that microglia retain a cellular memory of early life events, these cells may provide a mechanistic link between injury in the developing nervous system and aberrant pain pathology in adulthood (Fig. 1). elucidating the core mechanisms that control microglial function in the developing nervous system can have far reaching implications for the clinical treatment of adult pain conditions.	Impact of early life stress on microglia and pain. Sex differences in microglia and pain. Sex differences in nociception following early life insult. Given that microglia and chronic pain complicate cancer, stroke, diabetes, traumatic injury and a host of other diseases, elucidating the core mechanisms that control microglial function in the developing nervous system can have far reaching implications for the clinical treatment of adult pain conditions.
36	neuropathic	Depending on the developmental status of the animal, nerve injury will trigger different immune responses in the dorsal horn spinal cord.	In animals equivalent to preterm infants, the response to nerve injury is cell death in the DRG and compensatory sprouting and reorganization of the somatosensory and pain system. in animals at the age of P10-P21 equivalent to infancy and childhood, this neural plasticity is lost but the nociceptive circuits are still undergoing important maturation facilitated by permissive immune system.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
37	neuropathic	Glia in the modulation of neuropathic pain It has been established that neuropathic pain is not exclusively a sensory phenomenon but also involves immune reactions. Glia represent immune cells of the CNS; microglia and astrocytes are the most investigated, and oligodendrocytes have emerged as new players relevant to neuropathic pain.	Given that chronic pain is mediated by a plethora of functionally redounding mediators and signaling pathways, the ability of a single epigenetic tool to modify multiple gene transcripts offers a possibility to target multiple pain mediators simultaneously and this has higher potential for successful pain treatment compared with targeting single molecules. Not only biologic but also psychological and social factors result in pain persistence and illness behavior.
38	neuropathic	discusses the most important microglial intracellular signaling cascades (MAPKs, NF- κ B, JAK/STAT, PI3K/Akt) that are essential for neuropathic pain development and maintenance. p38 inhibitors diminish the symptoms of neuropathic pain more effective when they are administered before the nerve injury. evidence which revealed sex dependent p38 kinase activation during neuropathy, it should be considered how neuro-immune cross-talk might be modulated for the treatment of neuropathic pain in male versus female.	effects of NF- κ B inhibition on neuropathic pain development and opioid effectiveness, as well as the expression of pro- and anti-nociceptive factors. effects of JAK/STAT3 modulation on neuropathic pain development and opioid effectiveness, as well as the expression of pro- and anti-nociceptive factors. effects of PI3K/Akt modulation on neuropathic pain development and morphine-induced microglia migration, as well as the expression of pro- and anti-nociceptive factors.
39	neuropathic	The changes caused by signaling from P2X4R+ microglia to nociceptive transmission neurons may account for the main symptoms of neuropathic pain in humans, and they point to specific interventions to alleviate this debilitating condition. propose that a rational approach is to target the core signaling pathway using the framework described.	Microglial P2X4 receptors in pain from nerve injury. Conversion of microglia to the P2X4R+ state. Microglial 'markers', proliferation and pain in spinal cord and CNS.
40	Neuropathic orofacial pain (NOP)	Immune cells, glia and neurons form an integrated network that modulates the excitability of pain pathways. Following injury, hyperactive microglia and astroglia in the brainstem trigeminal sensory nuclei participate in the development and maintenance of nocifensive behavior. The development of motor function impairment is an integral event in neuropathic pain conditions.	observed that hyperactive glial cells in the brainstem trigeminal motor nucleus play a role in the modulation of orofacial motor activity (alteration of masticatory performance and modulation of the jaw reflex). Pro-inflammatory mediators released from activated glial cells may affect the excitability of motor neurons. Changes in the astroglial glutamate– glutamine shuttle might also be involved in the modulation of the jaw reflexin neuropathic conditions.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
41		Both loss of physiological function and gain-of-toxicity in microglia, when occurring during development, can cause profound alterations in brain wiring. Abnormal synaptic pruning (insufficient or exaggerated) as well as reduced release of trophic factors (such as BDNF and IGF1) can induce aberrant or dysfunctional circuit formation. On the other hand, the release of pro-inflammatory cytokines such as IL-18 and TNF α can directly modulate synaptic activity, by up-regulating voltage activated Na ⁺ currents, thus increasing neuronal excitability.	The specific timing of microglial perturbation during development is a critical factor in dictating the outcome and duration of the effects on synaptic functions. Indeed, the precise time of manipulation might affect microglia as well as neuronal developmental programs. this partitioning consists primarily into three major stages: early microglia until E14, pre-microglia from E14 to a few weeks after birth, and adult microglia from a few weeks after birth onward. In addition, the timing of neuronal and microglial maturation is sexually dimorphic
42	neuropathic pain following nerve injury	clear evidence in rodent models of neuropathic pain that microglia are critical in mediating pain behavior associated with nerve injury. While microglia adopt a reactive phenotype following nerve injury in mice of both sexes, these cells are not involved in mediating neuropathic pain behavior in females. preliminary evidence supports the existence of sex differences in pain signalling in rats with nerve injury.	Sexually dimorphic pain processing denotes the importance of including animals of both sexes in preclinical research. male patients with HIV-associated neuropathic pain, In-vivo imaging of patients of both sexes with chronic low back pain shows evidence of glial activation in the brain, Female and male patients with peripheral nerve injury display activation of glial cells in the thalamus.
43	neuropathic pain	P2X4 is one of the key receptors mediating neuropathic pain.	plays a key role in response to alcohol , injury-induced upregulation of P2X4 is gender dependent and plays a key role in pain difference between males and females
44	neuropathic pain	injured tissues or neurones release a variety of mediators that have the ability to activate receptors on microglial cells. This results in the activation of microglial cells, causing morphological changes and the release of factors involved in the development of neuropathic pain. These mediators act by increasing excitatory currents, reducing inhibitory currents or activating more microglial cells, resulting in symptoms of neuropathic pain.	Microglia activation in neuropathic pain Inflammatory mediators and microglia interaction in neuropathic pain. Cytokines and microglia interaction in neuropathic pain. Interaction between microglia and other cell types in neuropathic pain. Targeting microglia as a therapeutic strategy in treating neuropathic pain

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
45	neuropathic pain	Mechanisms of neuropathic pain, with a focus on the functions of P2X4 receptors in spinal microglia after PNI. Data on P2X4Rs indicate that P2X4R in activated microglia is a central player in evoking tactile allodynia of neuropathic pain, and a potential target of new treatments for neuropathic pain.	IRF8 is a transcription factor in microglia, and is critical for microglial activation and neuropathic pain. Spinal microglia also express other purinergic receptors, including P2X7, P2Y12 and P2Y6, which show very interesting functions related to neuropathic pain. It was reported that P2Y12 is a key molecule inducing chemotaxis and is related to neuropathic pain and P2Y6 is a key receptor to activate microglial phagocytosis.
46	chronic pain complex regional pain syndrome	The immune system plays a major role in many debilitating chronic pain conditions and we believe that animal models of disease and their treatments should be more directly focused on these interactions. In order to fully treat patients suffering from diseases in which chronic pain is the primary symptom, novel animal models and in vitro approaches should be explored to provide sufficient pre-clinical data.	Given that the available treatments involving the immune system and inflammation have proven successful, future studies should focus on immune signaling and the development of innovative treatments specifically targeting immune cells or receptors. Importantly, given the critical role that the immune system plays in various chronic pain conditions and the evident sex differences in the use of immune system cells, it is critical that current and future work include both sexes to fully understand and treat these conditions.
47	neuropathic pain	found that intrathecal injection of TNF alpha rapidly induced the expression of Cox2 and Prigs mRNA in blood vessels, while the application of TNF alpha neutralizing antibody attenuated mechanical allodynia and the induction of Cox2 and Prigs mRNA after nerve injury.	suggest that TNF alpha from microglia is a key role molecule that initiates the production of PG12 in endothelial cells after peripheral nerve injury. The initiation of the production of PG12 may be a previously unknown interaction between microglia and endothelial cells in the spinal cord after peripheral nerve injury.
48	neuropathic pain	Since macrophages play a central role in regulating peripheral sensitization, cytokines and chemokines derived from these cells are potential targets for novel therapeutics, particularly as combination therapies. Approaches that use physiological modulators of macrophage function (e.g., nAChR ligands and Th2 cytokines) may be more effective and have greater safety margins because they function as endogenous immunoregulators.	Among the key questions that remain are whether infiltrating leukocytes mediate the sensory abnormality, and whether neuroinflammation parallels neuropathic pain in patients. The basic components of the inflammatory response are similar in rodents and primates; however, further studies will be necessary to identify the mechanisms that regulate neuroinflammation-associated neuropathic pain in humans.
49	Chronic pain, inflammatory or neuropathic pain	endogenous neuropeptides may influence pain sensitivity by acting directly on microglial cells. Nonetheless, it is increasingly evident that these cells are pivotal in development of pathologic pain through the release of inflammatory mediators and neurotransmitters that induce sustained activation of neuronal sensory pathways.	cumulative evidence suggests a leading role for microglia in pathologies currently of the highest medical relevance. unveiling the existence of precise endogenous mechanisms mediated by neuropeptides that regulate microglial activation providing new targets for treatment of neuroinflammatory diseases.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
50	Psychiatric disorders and neuropathic Pain	Neuroinflammation is a complex process involving both the peripheral circulation and the Central Nervous System (CNS) and is considered to underlie many CNS disorders. Stressors including early-life adversity, psychosocial stress, and infection appear to prime microglia toward a pro-inflammatory phenotype. Subsequent inflammatory challenges then drive an exaggerated neuroinflammatory response involving the upregulation of pro-inflammatory mediators that is associated with CNS dysfunction.	Several pharmacologic inhibitors of pro-inflammatory cytokines including TNF- α and IL-1 β show good clinical efficacy in terms of ameliorating neuroinflammatory processes. Mind/body and plant-based interventions such as yoga, breathing exercises, meditation, and herbs/spices have also been demonstrated to reduce pro-inflammatory cytokines and have a positive impact on depression, anxiety, cognition, and pain.
51	neuropathic pain after neural trauma	Epigenetic alterations produced after injury of the CNS or PNS contribute to the generation and maintenance of neuropathic pain. clear effects of DNA methylation, histone methylation and acetylation, and microRNAs on the expression of ion channels, receptors and neurotransmitters in neurons. HATs affect chemokine expression whereas HDACs affect cytokine expression within glial and macrophage cells that are reactive to neuronal damage.	Traumatic injuries of the nervous system induce epigenetic alterations triggering inflammation and neuropathic pain. Neural injuries produce an increase of the expression of several epigenetic enzyme in microglia, macrophages, astrocytes, endothelial cells, and neurons of the DRG after neural injuries. These enzymes alter the promoter state of several pro-inflammatory neuromodulators inducing their expression
52	chronic pain	BLA attenuates neuropathic pain by the modulation of microglial functions. Animal studies show that local injection or intrathecal injection of BLA32 potentially inhibits neuropathic pain. Intrathecal application of Ziconotide, a specific N-type calcium channel blocker, is proved in the United States for the treatment of severe chronic pain.	The mechanisms underlying analgesic effect of BLA. BLA inhibits the neuropathic pain and LTP at C-fiber synapses in spinal dorsal horn induced by paclitaxel. BLA selectively blocks TTX-S Nav channels in DRG neurons
53	migraine chronification	blocking microglia activation may have an effect on the prevention of migraine chronification. Moreover, we speculate that the P2X4R may be implicated in the microglia-neuronal signal in the TNC, which contributes to the central sensitization of CM.	Chronic migraine occurs with central sensitization of trigeminal sensory pathways that involve microglial activation and increased expression of P2X4R. Inhibition of microglia may be effective in preventing migraine chronification but be ineffective in aborting an acute migraine attack. In addition, we speculated that P2X4R may be implicated in microglia-neuronal signaling in the TNC. Inhibition of P2X4R function might be a potential therapeutic option for CM.
54	neuropathic pain	A Focus on Gender Differences 1. Role of the Neuroinflammation in Neuropathic Pain Establishment, 2. Microglia Role in the Establishment of Tactile Allodynia, 3. Role of Peripheral Immune System in the Development of Neuropathic Pain, 4. gender-Dependent Immune-Driven Neuropathic Pain	peripheral immune cells play a role in pain processing, which appears to be associated with T-cell recruitment. Altogether, the evidence supports the hypothesis of a sex-dependent establishment of neuroinflammation-driven allodynia, opening up a new scenario that was previously neglected.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
55	cancer and neuroinflammation pain	Specifically, alterations in microglia, neuroinflammation, and immune trafficking to the brain are compiled in models of tumors, chemotherapy, and/or radiation. Evidence-based neuronal mechanisms by which these neuroimmune changes may lead to changes in behavior are proposed.	various modeling approaches is required to untangle and to understand the interactions among various cancer treatments and their paradigms, tumor biology, and stress. These models will be essential to determining the role of neuroimmune pathways in neuronal and behavioral consequences of cancer.
56	neuropathic pain, trigeminal allodynia	reveals a potential role for microglial P2X4R in the regulation of EAAT3 in the IS rat model of trigeminal allodynia. Specifically, the activation of microglial P2X4R may cause p38 activation and eventually promote EAAT3 expression via BDNF-TrkB signaling following repeated dural inflammatory stimulation. Therefore, microglial activation may play a role in the pathogenesis of migraine chronicity.	blocking P2X4 or TrkB receptors prevents the upregulation of EAAT3 and trigeminal allodynia, pharmacological blockade of these receptors may represent a potential therapeutic approach for treating trigeminal allodynia, as seen in migraineurs.
57	neuroinflammation. different diseases Neuropathic pain	the fatty acid amide signaling molecule PEA shows promise by contributing to the resolution of neuroinflammation through modulation of mast cell and glia activity—in other words, a modulator of immunoneural homeostasis. Molecules capable of modulating activation of both glia and mast cells, without provoking immunosuppression, could be of utility in the resolution of inflammation and restoration of tissue homeostasis.	findings propose that moderating mast cell-glia reactivity may be a viable therapeutic direction for treating neuropathic pain. In this context it is interesting to point out that acute (PEA), a congener of the endocannabinoid anandamide with analgesic and antiinflammatory activities linked to mast cell/microglia modulation, reduced carrageenan-induced paw oedema/hyperalgesia, and chronic pain.
58	Neuropathic pain	BoNT/A, in addition to having an impact on neuronal functions, can also influence the activation of microglia; therefore, the involvement of these non-neuronal cells in the BoNT/A mechanism of action should also be regarded as an important component of its analgesic effects.	1.The Therapeutic Effect of Bont/A—Powerful Analgesic Agent against Neuropathic Pain. 2. Mechanism-Based Evidence for the Analgesic Actions of Bont/A. 3. Far Beyond the Neurons—The Role of Glial Cells in Bont/A-Induced Analgesia.
59	Fibromyalgia (FM) chronic condition	shows that brain levels of the glial marker, TSPO, as measured using [11C]PBR28 PET imaging, are elevated in the cortex of FM patients relative to healthy controls. Overall, our data support glial modulation as a potential therapeutic strategy for FM.	Furthermore, we found an association between the TSPO PET signal and fatigue, a predominant FM symptom. The lack of elevated [11C]-L-deprenyl-D2 binding in FM may be viewed as support of an involvement of microglial, rather than astrocytic, activation.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
60	chronic pain, neuropathic pain	PEA elicits a progressive reduction of pain intensity significantly higher than control. The Kaplan-Meier estimator showed a pain score ≤ 3 in 81% of PEA treated patients compared to only 40.9% in control patients by day 60 of treatment. These results confirm that PEA might represent an exciting, new therapeutic strategy to manage chronic and neuropathic pain associated with neuroinflammation.	PEA induced pain relief is progressive, age- and gender independent, and not related to etio-pathogenesis of chronic pain. This supports the view that PEA controls mechanisms common to different conditions where chronic pain or neuropathic pain is associated, e.g., neuroinflammation. Neuroinflammation accompanies a variety of neurodegenerative diseases;
61	inflammatory and mixed persistent Osteoarthritis OA pain	PEA-Q is a novel co-ultramicrosized formulation of PEA and quercetin whose effects were investigated in two pre-clinical models of OA pain in rats. Oral administration of PEA-Q decreased pain sensitivity, improved locomotor function, reduced inflammatory signs and mediators and lowered histological damage score	the particular cellular targets of PEA (e.g., mast cells and microglia), redundancy of its receptors (direct and indirect agonism on nuclear and membrane cannabinoid receptors) and oxidative stress addressed by quercetin comprise targets that could be different from standard pharmacological tools (i.e., NSAIDs). Importantly, toxicological studies show that microsized and ultrasized PEA is safe, the LD50 being greater than 2000 mg/kg.
62	neurodegenerative diseases. Multiple sclerosis (MS)	Patients with MS receiving um-PEA perceived an improvement in pain sensation without a reduction of the erythema at the injection site. A significant improvement in QoL was observed.	We found a significant increase of palmitoylethanolamide, anandamide and oleoylethanolamide plasma levels, and a significant reduction of interferon- γ , tumor necrosis factor- α , and interleukin-17 serum profile compared with the placebo group.
63	Neurodegenerative diseases Alzheimer, Parkinson, lateral sclerosis	This line of research encompasses disease-related alterations in the environment in which neurons exist, including those coming from glial reaction to the disorder, as well as intra-CNS effects of peripheral inflammatory stimuli and the degradation of homeostasis caused by an impaired BBB.	Available research resources such as genomic and epigenetic data sets, model organisms, and iPSC derived cells enable an unprecedented scope of research attack. Given these circumstances, neuroinflammation researchers should be cognizant of the task's complexity and previous defeats, while approaching with cautious optimism the prospect of therapeutic success against these severe diseases.

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
64	neurological brain diseases.	activation of microglia during prenatal development could lead to an increased pace in reaching maturity of male microglia. During development microglia undergo a sex-dependent maturation process, and therefore studies carried out in cultures of neonatal microglia may not provide information translatable to adult microglia.	the role of microglia in sustaining/containing the progression of neurological and neuropsychiatric diseases: we will be able to observe the fate and activity of cells extracted from diseased brains in healthy brains and vice-versa in young, adult or aged animals.
65	INFLAMMATORY, Ischemia	microglia cells are sexually differentiated, as indicated by the sex-specific expression of a significant number of genes. Microglia cells maintain sex-specific expression independently by the circulating sex steroids, which was demonstrated by putting adult microglia in culture or by their transplant in the opposite sex.	In addition, ovariectomy did not show very significant changes in microglia gene expression. The mechanism involved in microglia sexual differentiation remains to be determined.
66	Diabetic Pain Neuropathy	In terms of the extrinsic pathway, hyperglycemia leads to the generation of both overactive microglia and microangiopathy. The former incites a feed-forward inflammatory loop that hypersensitizes nociceptor neurons, as observed at the onset of diabetic pain neuropathy. The latter reduces neurons' access to oxygen, glucose and nutrients, prompting reductions in nociceptor terminal expression and losses in sensation, as observed in the later stages of diabetic pain neuropathy.	Overall, microglia can be seen as potent and long-lasting amplifiers of nociceptor neuron activity, and may therefore constitute a potential therapeutic target in the treatment of diabetic pain neuropathy. Therefore, the microglia, which potentially act upstream of pain neurons, should rightly be considered as a crucial therapeutic target in the treatment of diabetic pain neuropathy.
67	homeostasis upon brain invasion (brain diseases)	dark microglia could be implicated in the loss of synapses, which is the best pathological correlate of cognitive decline across ageing and several diseases, including the highly prevalent Alzheimer's disease. In particular, dark microglia could represent a subset of hyperactive microglia that become stressed as a result of their hyperactivity under adaptive pressure, leading to dysregulated interactions with synapses.	normal ageing can lead to various microglial abnormalities ultimately affecting their physiological roles in brain plasticity and cognition. changes in aged microglia should be considered to provide insights into the development of diagnosis and therapeutic approaches for such diseases

Entry	neuropathic pain conditions	Primary endpoint(s)	Secondary endpoint(s)
68	neuropathic pain	Activated microglia in the dorsal horn of the spinal cord are necessary for synaptic alterations in this region and pain hypersensitivity after nerve injury. Microglia also become activated in the brain, contributing to sensory and/or non-sensory (emotion, reward and memory) aspects of neuropathic pain. Microglia are morphologically and molecularly activated by chronic opioids and contribute to opioid tolerance and dependence	It is also becoming clear that microglia have active roles in brain regions important for the emotional and memory-related aspects of chronic pain. Recent advances in the development of new drugs targeting microglia and the establishment of new sources of human microglia-like cells may facilitate translation of these findings from bench to bedside.
69	injury	a novel role for Par1b/MARK2 in regulating microglia function during development and under injury conditions. Microglia with reduced Par1b expression show changes in morphology consistent with a hypertrophic phenotype, increased phagocytosis of neuronal particles, decreased surveillance of the brain parenchyma, and lower threshold of activation upon injury.	both primary microglia and microglia in vivo display activated morphology and increased phagocytosis of neuronal particles. This would likely involve changes in cellular processes such as protrusion extension/retraction, branching, and phagocytic cup formation.
70	neuropathic pain	Despite their inconsistent effectiveness, gabapentinoids remain a first-line treatment option. Because these drugs are expected to retain this status for the immediate future, therapeutic management may be improved in the light of new information regarding their mechanism of action.	Mechanisms of Neuropathic Pain and Potential Therapeutic Targets. Current Therapeutic Management of Neuropathic Pain: Focus on Gabapentinoids. Basic Science of Gabapentinoid Action and Observations in the Clinic