

Νευροπεπτίδια Σχετιζόμενα με την Αντίληψη και Έκφραση του Πόνου στα Παιδιά ως Πιθανά Εργαλεία Νοσηλευτικής Αξιολόγησης

Μαργαρίτα Γιαννακοπούλου

Neuropeptides Related to Pain Perception and Expression in Children as Potential Tools for Nursing Assessment

Abstract at the end of the article

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,
Τμήμα Νοσηλευτικής
Εθνικό & Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Υποβλήθηκε: 11/12/2016
Επανυποβλήθηκε: 11/01/2017
Εγκρίθηκε: 22/01/2017

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Μαργαρίτα Γιαννακοπούλου
Παπαδιαμαντοπούλου 123,
115 27 Γουδή, Αθήνα
e-mail: mgjannak@nurs.uoa.gr

Ο πόνος είναι μια στρεσογόνος κατάσταση που στα παιδιά συχνά υποεκτιμάται, αγνοείται και ως εκ τούτου δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς. Μπορεί να προκαλέσει άγχος με άμεσες και απώτερες συνέπειες όπως φυσιολογικές, συμπεριφορικές και ορμονικές αλλαγές (π.χ. μεταβολές στον φλοιονωτιαίο άξονα). Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε πολλά νευροπεπτίδια που εμπλέκονται στα λειτουργικά μονοπάτια της μετάδοσης των αλγινών ερεθισμάτων, συμπεριλαμβανομένων της Ουσίας Π (Substance P ή SP), του Νευροπεπτιδίου Υ, Ενδορφινών, Εγκεφαλινών κ.λπ. Επιπροσθέτως, τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί οι αναφορές που αφορούν στη χρήση νευροπεπτιδίων για την αξιολόγηση του παιδιατρικού πόνου, σε καταστάσεις όπως η ημικρανία, η φλεβοκέντηση και η οσφυονωτιαία παρακέντηση. Η διερεύνηση αντικειμενικών δεικτών, όπως είναι τα επίπεδα νευροπεπτιδίων, για την αξιολόγηση του πόνου σε παιδιά καθώς και σε άτομα που δεν επικοινωνούν, έχει σημαντικό ενδιαφέρον για τη νοσηλευτική αξιολόγηση και φροντίδα, για τον λόγο ότι τα επίπεδα νευροπεπτιδίων μπορούν να αποτελέσουν αντικειμενικούς δείκτες πόνου. Η καλύτερη αξιολόγηση του παιδιατρικού πόνου τελικά θα οδηγήσει στην καλύτερη διαχείρισή του, στα παιδιά.

Λέξεις-εμπρηρίου: Νευροπεπτίδια, stress, πόνος, παιδιά.

Εισαγωγή

Ο πόνος είναι ένα από τα συχνότερα συμπτώματα που συνοδεύουν μία νόσο. Κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, συχνά εμφανίζεται σε διάφορες καταστάσεις, όπως τα τραύματα και τα εγκαύματα,¹ ενώ χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί, ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος που υπάρχει σχεδόν πάντα μετά τις χειρουργικές επεμβάσεις.^{2,3} Όμως παρά τη συχνότητα εμφάνισης του φαινομένου του πόνου, δεν υπάρχει πλήρης κατανόησή του, καθώς μια σειρά από παράγοντες επηρεάζουν την ατομική επώδυνη εμπειρία που βιώνει το κάθε άτομο ξεχωριστά. Η Νοσηλευτική ήταν από τις πρώτες επιστήμες που ασχολήθηκαν, πέρα από την αντιμετώπιση και με την κατανόηση της αντίληψης του πόνου και του βιώματος του ατόμου.⁴

Σύμφωνα με τον ορισμό της McCaffery ο πόνος είναι «ότι το άτομο που τον βιώνει λέει ότι είναι, και υπάρχει όταν λέει ότι υπάρχει».⁵ Πολύ συχνά όμως στα παιδιά και στα βρέφη ο πόνος υποεκτιμάται, αφού οι μικροί ασθενείς δεν μπορούν λεκτικά να διατυπώσουν το επώδυνο βίωμα και την ένταση του πόνου. Ο υποκειμενικός χαρακτήρας του πόνου, και συχνά η μη σαφής έκφρασή του κατά την παιδική ηλικία, τον κάνουν ένα πολύ ιδιαίτερο σύμπτωμα και πρόκληση για τους παιδιατρικούς νοσηλευτές, οι οποίοι καλούνται να τον αντιμετωπίσουν.

Μεταφορά και αντίληψη των επώδυνων ερεθισμάτων

Οι παράμετροι ορισμού του πόνου περιλαμβάνουν: (α) την αισθητηριακή διάσταση, που αφορά στα νευροφυσιολογικά στοιχεία της παραγωγής και μεταφοράς του ερεθίσματος μετά από ιστική βλάβη, (β) την ψυχολογική διάσταση, που περιλαμβάνει την απόκριση στην αίσθηση του πόνου με συγκεκριμένες αυτόματες αντιδράσεις όπως ο φόβος, η ανησυχία, ο πανικός, και (γ) τη γνωστική διάσταση, που αποτελείται από τη σκέψη, την κρίση, την ερμηνεία και τη δράση/αποφάσεις σύμφωνα με την ερμηνεία του πόνου.⁶

Τα τρία αυτά στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν τον πόνο δεν αντανakλούν παρά τους μηχανισμούς για τη μεταφορά και διαμόρφωση του επώδυνου ερεθίσματος. Αυτοί οι μηχανισμοί διαμεσολαβούνται από τους αλγεينو-αισθητικούς νευρώνες (υποδοχείς πόνου και νευρικές ίνες), τον νωτιαίο μυελό και συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές.⁶ Τα εγκεφαλικά κέντρα που εμπλέκονται στην αντίληψη του πόνου είναι ο φλοιός, ο θάλαμος, ο μεσεγκέφαλος, η γέφυρα και ο προμήκης. Τελικά, τα επώδυνα ερεθίσματα αλληλεπιδρούν με τη μοναδική ψυχολογία του ατόμου για τη δημιουργία της

τελικής ιδιοσυγκρασιακής υποκειμενικής και συναισθηματικής εμπειρίας του πόνου.⁵

Απάντηση στον πόνο

Η απάντηση του οργανισμού στον πόνο περιλαμβάνει πολλές παραμέτρους που συνοψίζονται στη συνέχεια:α

α. Συμπεριφορική (εκούσια) απάντηση

Απομάκρυνση από τα επώδυνα ερεθίσματα, μορφοσμοί, στεναγμοί και κλάματα, ανησυχία, προστασία της επώδυνης περιοχής.

β. Βιολογικές (ακούσιες) απαντήσεις

α. Τυπικές Συμπαθητικές Απαντήσεις (Αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένος καρδιακός και αναπνευστικός ρυθμός, διαστολή της κόρης του οφθαλμού, τάση και ακαμψία των μυών, χωρότητα, αυξημένη έκκριση αδρεναλίνης, αυξημένη γλυκόζη αίματος).

β. Τυπικές Παρασυμπαθητικές Απαντήσεις (Ναυτία και έμετοι, αδυναμία και λιποθυμία, μειωμένη αρτηριακή πίεση, μειωμένος καρδιακός ρυθμός, πλήρης εξάντληση, γρήγορη και άρρυθμη αναπνοή).

γ. Συναισθηματικές (ψυχολογικές) απαντήσεις

Υπερβολικό κλάμα και ανησυχία, απόσυρση, απάθεια, ανησυχία, φόβος, θυμός, ανορεξία, κόπωση, απελπισία, αδυναμία.

Ο πόνος ως είδος stress για τον οργανισμό

Ο υποκειμενικός χαρακτήρας του πόνου και η πολυδύναμη επίδρασή του στα διάφορα συστήματα και λειτουργίες του οργανισμού τον καθιστούν ένα ιδιαίτερο ερέθισμα.

Ο πόνος μπορεί να θεωρηθεί ως είδος stress και η απόκριση του οργανισμού στο stress πρωταρχικά εμπλέκει δύο ομάδες ορμονών/νευροδιαβιβαστών, τα γλυκοκορτικοειδή (κορτιζόλη) και τις κατεχολαμίνες (νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη).⁷ Μετά από ένα stressογόνο ερέθισμα, πολύ υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών και γλυκοκορτικοειδών «κατακλύζουν» τον οργανισμό. Η απόκριση αυτή στο stress μεσολαβείται από δύο βασικά ενδοκρινικά συστήματα: τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) και το συμπαθητικό-αδρενεργικό σύστημα (sympatho-adrenomedullary system, SAS). Η ενεργοποίηση των συστημάτων αυτών έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση διαφόρων ουσιών και παραγόντων συμπεριλαμβανομένων και διαφόρων νευροπεπτιδίων.

Η μελέτη του συνόλου των νευροπεπτιδίων που εκκρίνονται από τις νευρικές απολήξεις, μετά τη διέγερσή τους από διαφορετικά ερεθίσματα, μπορεί να είναι το σημείο-κλειδί για την κατανόηση των διαφορετικών μορφών του stress και των επιπτώσεών του στον οργανισμό. Πιθανόν, ο πιο ακριβής τρόπος για την αξιολόγηση της έντασης του πόνου να συνίσταται στη μέτρηση ενός συνδυασμού διαφορετικών νευροπεπτιδίων. Με τον τρόπο αυτόν, παρότι το stress και κατ'επέκταση ο πόνος παραμένει δύσκολο να μετρηθούν, μπορεί πιθανόν να εκτιμηθούν με τη μέτρηση όχι ενός, αλλά πολλών μεσολαβητών του stress όπως η ACTH, η βασοπρεσίνη, η κυτοκίνη, η κορτιζόλη, η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη και το νευροπεπτίδιο Υ(NPY) κ.λπ.⁸

Τα νευροπεπτίδια ως μεσολαβητές αντιδράσεων stress και πόνου

Τα νευροπεπτίδια είναι ουσίες που αποτελούνται από 2 ή περισσότερα αμινοξέα (συνδεδεμένα με πεπτιδικούς δεσμούς), συντίθενται στο σώμα νευρικών κυττάρων και μεταφέρονται στις τελικές νευρικές απολήξεις σε κυστίδια. Μετά την απελευθέρωσή τους αποσυντίθενται ενζυματικά μέσω πεπτιδασών. Τα πρώτα νευροπεπτίδια που ανακαλύφθηκαν ήταν η «εγκεφαλίνη» και η «β-ενδορφίνη» το 1975 στο Aberdeen της Σκωτίας, από δύο ερευνητές που έψαχναν για χημικές ουσίες που παράγει ο οργανισμός ενδογενώς, οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να δεσμεύονται στον υποδοχέα των οπιοειδών και να ενεργοποιούν το σύστημα ανακούφισης του πόνου.

Τα νευροπεπτίδια είναι πολύπλοκα χημικά «κλειδιά» που έχουν μεγάλη αγχιστεία με συγκεκριμένους υποδοχείς «κλειδαριές» και συνδέονται με αυτούς άμεσα, ή ενεργοποιούν άλλες ουσίες που τελικά συνδέονται με τους υποδοχείς. Παράγονται από τον εγκέφαλο (φλοιό, μεταχιακό, υποθάλαμο, υπόφυση) και κυκλοφορούν σε όλο το σώμα, καθώς και από το ανοσοποιητικό σύστημα και άλλα όργανα (έντερο, ενδοθήλιο, μυοκάρδιο). Μέσω των υποδοχέων τους επιδρούν στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και άλλων οργανικών συστημάτων και επηρεάζουν τόσο τη λειτουργία τους, όσο και τη συμπεριφορά. Πιθανολογούνται ως υπεύθυνα για την «επένδυση» των αισθήσεων με συναισθήματα, ενώ έχει δειχθεί ότι συμμετέχουν στη διαδικασία της μνήμης.⁹ Τα νευροπεπτίδια λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές και νευρορυθμιστές και συχνά βρίσκονται σε περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες μεσολαβούν τις συναισθηματικές ή συμπεριφορικές αντιδράσεις στο stress.¹⁰ Αυτά τα μόρια έχουν επίδραση σε άλλα «ευερέθιστα κύτταρα»,¹¹ δηλα-

δή με την παρουσία τους στους νευρώνες εμπλέκονται στην επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων.

Περισσότερα από 50 νευροπεπτίδια έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, τα οποία εμπλέκονται σε διάφορες καταστάσεις όπως: Όρεξη, Δίψα, Θερμορύθμιση, Ομοιόσταση, Ύπνος, Συμπεριφορά, Αντίληψη, Μνήμη, Πόνος. Τα συχνότερα απαντώμενα νευροπεπτίδια είναι η ουσία Π (SP), το νευροπεπτίδιο Υ, ο παράγοντας απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης, η βασοπρεσίνη και η γαλανίνη,¹² ενώ τα νευροπεπτίδια τα οποία έχει δειχθεί ότι είναι χημικοί μεσολαβητές πόνου είναι οι προσταγλανδίνες, το νευροπεπτίδιο Υ, η Ουσία Π (SP), οι ενδορφίνες, οι εγκεφαλίνες κ.λπ.¹³

Επίσης διάφορες συναισθηματικές καταστάσεις (φόβος, άγχος, πανικός, απελπισία/απώλεια ελέγχου, μετατραυματικό σύνδρομο, κατάθλιψη κ.λπ.) έχει δειχθεί ότι σχετίζονται με τη ρύθμιση και έκλυση διαφόρων νευροπεπτιδίων,⁹ τα οποία με τη σειρά τους έχει βρεθεί ότι εμπλέκονται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως ημικρανίες, δυσλειτουργία ανοσοποιητικού, μνημονικές διαταραχές κ.λπ.

Βιολογικοί δείκτες stress που έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά είναι η α-αμυλάση και η κορτιζόλη.^{14,15} Γενικότερα, κάθε μορφή stress, συμπεριλαμβανομένου και του πόνου, μπορεί να «μεταφραστεί» σε Οργανικό και Κυτταρικό Stress, που διαμεσολαβείται από την έκλυση νευροπεπτιδίων, ενώ έχει δειχθεί ότι η κυτταρική ανταπόκριση στα υψηλά επίπεδα stress αποτελεί κλειδί για την έναρξη και εξέλιξη της νόσου.

Μελέτες σε παιδιά

Ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι μακροχρόνιες συμπεριφορικές αλλαγές παρατηρούνται σε παιδιά, μετά από έκθεση σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια πόνου, κατά τη νεογνική περίοδο. Επίσης σε πειραματικά μοντέλα ζώων έχει δειχθεί ότι η έκθεση σε επώδυνες διαδικασίες κατά τη νεογνική περίοδο έχει μακροχρόνιες επιπτώσεις όχι μόνο στην συμπεριφορά αλλά και στο επίπεδο ορμονών, στην ανοσία και στον μεταβολισμό.¹⁶

Γενικά κατά την έκθεση σε στρεσογόνες καταστάσεις σε πρώιμο στάδιο της ανάπτυξης, παρατηρείται απορρύθμιση του ορμονικού-μεταβολικού προγραμματισμού που συνήθως λαμβάνει χώρα κατά την περιγεννητική περίοδο. Σε κάποιες περιπτώσεις απώτερο αποτέλεσμα της νεογνικής έκθεσης σε επαναλαμβανόμενο πόνο είναι η μετέπειτα δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Σε κάποιες άλλες περιπτώσεις είναι οι αλλαγές στους υποδοχείς πόνου (π.χ. οπιοειδών) ενδοεγκεφαλικά.¹⁶

Καταστάσεις πόνου σε παιδιά και νευροπεπτίδια

Οι επώδυνες καταστάσεις που έχουν μελετηθεί σε παιδιά, σε σχέση με τα επίπεδα νευροπεπτιδίων, είναι κυρίως οι ημικρανίες, οι φλεβοκεντήσεις και η οσφυονωτιαία παρακέντηση.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα νευροπεπτίδια στις παραπάνω καταστάσεις είναι τα εξής:

α. *Ενδογενή Οπιοειδή*. Είναι πεπτίδια που παράγονται κατά τη διάρκεια στρεσογόνων γεγονότων. Όλα τα ενδογενή οπιοειδή περιέχουν μια παρόμοια αλληλουχία, που τους δίνει την ικανότητα να προσδέονται πάνω στους ίδιους κυτταρικούς υποδοχείς με τη μορφίνη. Αλληλεπιδρούν με υποδοχείς οπιοειδών που βρίσκονται σε κεντρομόλους νευρώνες ιστών σε φλεγμονή, με αποτέλεσμα την αναλγησία (ή τη μείωση του πόνου) ή τη μείωση της απελευθέρωσης άλλων νευροπεπτιδίων. Τα οπιοειδή, όπως η μορφίνη, επιδρούν στη συμπεριφορά (αναστολή της αντίληψης του πόνου-αναλγησία), προκαλούν ευφορία, μειώνουν τον βήχα, επάγουν τη νύστα, προκαλούν εμετό και δυσκοιλιότητα. Οι διαταραχές όρεξης, η εντατική σωματική άσκηση και το stress συσχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα οπιοειδών.^{17,18}

β. *Νευροπεπτίδιο Υ (NPY)*. Σχετίζεται με την ενεργειακή ρύθμιση του οργανισμού, τη μνήμη, τη μάθηση και την επιληψία. Η κύρια δράση του είναι η αύξηση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής. Προάγει την αποθήκευση ενέργειας στον οργανισμό υπό τη μορφή λίπους. Αυξημένα επίπεδα NPY παρατηρούνται στην ψυχογενή ανορεξία και βουλιμία. Η κύρια εξωκρινής λειτουργία του NPY είναι η αγγειοσύσπαση και ως εκ τούτου επάγεται στο shock. Επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και στην απάντηση στο stress, ενώ μπορεί να εμπλέκεται στην αντίληψη θετικών συναισθημάτων. Τέλος έχει δείχθει ότι μπλοκάρει τους υποδοχείς πόνου και άρα τα σήματα που στέλνονται προς τον εγκέφαλο.^{17,18}

γ. *Ουσία P (Substance P)*. Ανήκει στην οικογένεια των ταχυκινινών και αποτελείται από 11 αμινοξέα, υπάρχει διάσπαρτη στο ΚΝΣ και στην περιφέρεια και είναι το πιο άφθονο νευροπεπτίδιο στο ΚΝΣ. Είναι ένας πολύ καλά μελετημένος χημικός νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες όπως είναι η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, η αγγειοδιαστολή, οι καταστάσεις φλεγμονής και οι κεφαλαλγίες. Έχει αντικαταθλιπτική δράση και συνδέεται με τη μεταφορά και διαμόρφωση της αλγαισθησίας και το βίωμα του πόνου. Ενεργεί ως διεγερτικό των υποδοχέων του πό-

νου και εμπλέκεται στη φλεγμονώδη αντίδραση των ιστών στο σημείο της βλάβης.^{19,20}

Ημικρανία σε παιδιά και εφήβους

Η ημικρανία είναι μια νευρολογική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες κρίσεις πονοκεφάλου (με τον πόνο να εκδηλώνεται συνήθως στην μία πλευρά της κεφαλής) και συνοδεύεται από συνδυασμό συμπτωμάτων, όπως ναυτία, έμετο και ευαισθησία στο φως και στον θόρυβο. Τα τελευταία χρόνια, η επίπτωση της ημικρανίας στις νεαρές ηλικίες συνεχώς αυξάνεται, ενώ σχεδόν ένα στα εννέα παιδιά (10,2%) και 28% των εφήβων υπολογίζεται ότι πάσχουν από ημικρανία. Επίσης το 20% των ενηλίκων με ημικρανία αναφέρουν έναρξη των συμπτωμάτων τους πριν την ηλικία των 10 ετών και 46% ότι ξεκίνησαν πριν τα 20 έτη. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι οι επαναλαμβανόμενες κρίσεις προκαλούν ευαισθητοποίηση του ΚΝΣ και εμφάνιση ανθεκτικής στη θεραπεία ημικρανίας, αύξηση των επεισοδίων και χρονιότητα και απουσία από το σχολείο (4,5±9,5 μέρες το χρόνο).²¹⁻²³

Σε 40ετή προοπτική μελέτη σε 75 παιδιά με ημικρανία και follow-up σε 6, 16, 22, 30 και 40 έτη, το 66% των παιδιών είχε ακόμα ημικρανίες μετά από 6 χρόνια και το 50% μέχρι την ηλικία των 40 ετών. Επιπλέον, όσο πιο συχνές οι κρίσεις ημικρανίας τόσο αυξάνεται περαιτέρω η συχνότητα των κρίσεων και μπορεί να καταλήξουν σε χρονιότητα. Η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση της ημικρανίας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή στην πορεία της νόσου και την καλύτερη εξέλιξη έως και πλήρη εξαφάνιση των κρίσεων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην ημικρανία εμπλέκεται η πρόσθια περιοχή του πυρήνα του τριδύμου στο εγκεφαλικό στέλεχος, και η περιοχή PAG που αποτελεί τμήμα του δικτύου αναλγησίας του εγκεφάλου, το οποίο ρυθμίζει το δίκτυο των κατιουσών αλγαισθητικών οδών. Οι ασθενείς με ημικρανία έχουν αυξημένο αριθμό υποκλινικών εμφράκτων στην παρεγκεφαλίδα και στη λευκή ουσία στην MRI, που συσχετίζεται θετικά με τη συχνότητα των κρίσεων ημικρανίας.²⁴

Για την εμφάνιση ημικρανίας ενοχοποιείται η ενεργοποίηση νευρωνικών οδών, που ξεκινούν από το στέλεχος και προβάλλουν στον εγκεφαλικό φλοιό, σε συνδυασμό με τη απελευθέρωση νευροπεπτιδίων, τη νευρογενή φλεγμονή γύρω από τα περιφερικά αγγεία και την αγγειοδιαστολή. Ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ίνες του τριδύμου που προβάλλουν στις μήνιγγες απελευθερώνουν Ουσία Π (SP) και CGRP κατά τη διάρκεια κρίσεων ημικρανίας και έχουν ως αποτέ-

λεσμα την αγγειοδιαστολή και την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων.

Επίσης τα επίπεδα του Νευροπεπτιδίου Υ στον ορό νεαρών εφήβων με ημικρανία (+αύρα) είναι μειωμένα στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των κρίσεων, σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων, ενώ αυξάνονται δραματικά κατά τη διάρκεια των κρίσεων ($p < 0,009$). Υπάρχει επίσης διαταραχή της συμπαθητικής λειτουργίας στα μεσοδιαστήματα των κρίσεων. Η αύξηση του NPY πιθανολογείται ότι οφείλεται στη συμπαθητική ενεργοποίηση, γιατί είναι γνωστό ότι ανιχνεύεται στις τελικές νευρικές συμπαθητικές απολήξεις και αποθηκεύεται και απελευθερώνεται μαζί με την νορ-αδρεναλίνη.²⁵

Η έγκαιρη και κατάλληλη θεραπεία της ημικρανίας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία έχει ως αποτέλεσμα την «τροποποίηση» της νόσου και φαίνεται να προλαμβάνει την εξέλιξη της στην ενήλικη ζωή.²⁶

Φλεβοκέντηση σε παιδιά και πόνος

Μία από τις καταστάσεις στην οποία έχει μελετηθεί η έκλυση νευροπεπτιδίων, είναι κατά την επώδυνη διαδικασία της φλεβοκέντησης σε παιδιά με αυτισμό. Η μελέτη ξεκίνησε μετά από αρκετές αναφορές για τη μεγάλη αντοχή των παιδιών αυτών στον πόνο, την απουσία αντανάκλαστικών απόσυρσης μέλους στα επώδυνα ερεθίσματα, την απουσία στάσης προφύλαξης του μέλους σε περίπτωση κατάγματος, τις συμπεριφορές αυτοτραυματισμού και τις παράδοξες αντιδράσεις σε επώδυνες διαδικασίες (χαμόγελο ή γέλιο). Στην περίπτωση φλεβοκέντησης, πολύ μεγάλο ποσοστό παιδιών με αυτισμό δείχνουν από μειωμένη έως και μηδενική συμπεριφορική ανταπόκριση στον πόνο (55,6% vs 8,7% μάρτυρες, ($p < 0,001$)).²⁷

Παρόλ' αυτά παρατηρείται πολύ μεγάλη ταχυκαρδία, σε σχέση με τα φυσιολογικά παιδιά, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια και μετά τη διαδικασία, που σημαίνει ότι η απουσία μιας εμφανούς αντίδρασης στον πόνο δεν σημαίνει ότι το παιδί δεν πονά. Τα επίπεδα της β-ενδορφίνης στον ορό είναι υψηλότερα στην ομάδα των αυτιστικών παιδιών σε σχέση με τα υγιή ($p < 0,001$), και συσχετίζονται θετικά με τη σοβαρότητα του αυτισμού και την αύξηση της καρδιακής συχνότητας πριν και μετά τη φλεβοκέντηση ($p < 0,05$). Αμέσως μετά την έκθεση σε επώδυνη διαδικασία τα παιδιά αυτά επιδεικνύουν επιθετική συμπεριφορά εναντίον άλλων (23,8%), στερεοτυπικές συμπεριφορές (34,9%) και κοινωνική απομόνωση (38,1%). Κατά συνέπεια παρότι δεν υπάρχει συμπεριφορική αντίδραση στον πόνο, όμως με βάση τα επίπεδα νευροπεπτιδίων φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένη φυσιο-

λογική και βιολογική ανταπόκριση στο stress του πόνου και της διαδικασίας.²⁷

Πόνος και οσφυονωτιαία παρακέντηση σε παιδιά

Τα νευροπεπτιδία έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως δείκτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αναλγησίας σε παιδιά με λεμφοβλαστική λευχαιμία που υποβάλλονται σε οσφυονωτιαία παρακέντηση, όπου συνήθως η τοπική αναισθησία δεν επαρκεί. Στη μελέτη των Chiaretti et al²⁸ ελέγχθηκαν τα επίπεδα των νευροπεπτιδίων SP, β-ενδορφίνη, leu-εγκεφαλίνη και NGF μετά τη χορήγηση αναλγησίας, με δύο διαφορετικά πρωτόκολλα όπου χορηγούνταν είτε προποφύλη+αλφεντανίλη είτε προποφύλη+κεταμίνη.

Θετικά συναισθήματα και νευροπεπτιδία

Παρότι τα επίπεδα νευροπεπτιδίων έχουν μελετηθεί σε παθολογικές καταστάσεις και σε πόνο, εντούτοις έχει δείχθει ότι τα θετικά συναισθήματα (π.χ. αγάπη) επίσης προκαλούν έκλυση συγκεκριμένων νευροπεπτιδίων στον οργανισμό όπως η οκυτοκίνη (OXT), η χολοκυστοκινίνη (CCK), η προλακτίνη (PRL), η βομβεσίνη (BB) και οι ενδορφίνες.²⁹ Κατά συνέπεια το περιβάλλον στο οποίο πραγματοποιούνται οι επώδυνες διαδικασίες στα παιδιά, η ύπαρξη αγαπημένου προσώπου κοντά τους, το αγαπημένο μαξιλάρι, ή ζωάκι, μπορεί να επηρεάσουν την αντίδραση και να κάνουν την επώδυνη διαδικασία πιο καλά ανεκτή από το παιδί. Πιθανόν, το φαινόμενο αυτό να οφείλεται στην έκλυση νευροπεπτιδίων τα οποία αντισταθμιστικά βελτιώνουν την εμπειρία του πόνου.

Συμπεράσματα

Η νοσηλευτική αξιολόγηση του πόνου στα μικρά παιδιά, και σε αυτά με δυσκολίες επικοινωνίας, αποτελεί δύσκολο εγχείρημα και πολύ συχνά η ένταση του πόνου υποεκτιμάται.

Τα νευροπεπτιδία όλο και περισσότερο αξιολογούνται ως αντικειμενικοί δείκτες πόνου σε παιδιά.¹³ Η μελλοντική χρήση τους στην κλινική πρακτική πιθανόν να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο στα χέρια των νοσηλευτών, για την καλύτερη αντικειμενική αξιολόγηση του παιδιατρικού πόνου και κατά συνέπεια για την καταλληλότερη αντιμετώπισή του. Είναι δικαίωμα κάθε παιδιού να μην πονά και είναι υποχρέωση των νοσηλευτών να εξασφαλίζουν την άνεση των ασθενών τους.

ABSTRACT

Neuropeptides Related to Pain Perception and Expression in Children as Potential Tools for Nursing Assessment

Margarita Giannakopoulou

Associate Professor, Department of Nursing,
National & Kapodistrian University of Athens, Greece

Pain is a stressful situation which in children is usually underestimated, ignored and often untreated. It can cause anxiety with short- and long-term consequences such as physiological and behavioral changes as well as hormonal alterations (e.g., changes in the structure of corticospinal tract). Literature review has revealed many neuropeptides involved in the functional paths for pain transmission stimuli, including substance P (SP), neuropeptide Y, endorphins, enkephalins etc. Moreover, reports concerning the use of neuropeptides for the assessment of pediatric pain have increased in the recent years, involving situations such as migraine, venous and lumbar puncture. The investigation of objective indicators, such as neuropeptide levels, for assessing pain in children, as well as in persons unable to communicate, is of great interest for nursing assessment and care, for the reason that neuropeptide levels could constitute an objective measure of pain. Better assessment of pediatric pain will lead to better pain management in children.

Key-words: *Neuropeptidia, stress, pain, children.*

✉ **Corresponding Author:** Margarita Giannakopoulou, 123 Papadiamantopoulou street, GR-115 27 Goudi, Athens, Greece, e-mail: mgiannak@nurs.uoa.gr

Βιβλιογραφία

- Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE et al. *Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain*. Cochrane Database Syst Rev. 2015, 2(12):CD006275
- Summer GJ, Puntillo KA. Management of surgical and procedural pain in a critical care setting. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2001, 13:233–242
- Zaslansky R, Chapman CR, Rothaug J, Bäckström R, Brill S, Davidson E et al. Feasibility of international data collection and feedback on post-operative pain data: Proof of concept. *Eur J Pain* 2012, 16:430–438
- Hancock H. The complexity of pain assessment and management in the first 24 hours after cardiac surgery: implications for nurses. Part I. *Intens Crit Care Nurs* 1996, 12:295–302
- Mc Caffery M, Pasero G. *Pain: Clinical Manual*. 2nd ed st Louis. Mosby, 1999
- Wade JB, Hart RP. Attention and the stages of pain processing. *Pain Med* 2002, 3:30–38
- Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2011, 57:249–256
- Hirsch D, Zukowska Z. NPY and Stress 30 Years Later: The Peripheral View. *Cell Mol Neurobiol* 2012, 32:645–659
- Schulkin J. *Neuroendocrine Regulation of Behaviour*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999:1–16
- Belzung C, Yalcin I, Griebel G, Surget A, Leman S. Neuropeptides in psychiatric diseases: an overview with a particular focus on depression and anxiety disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006, 5:135–145
- Holmgren S, Jensen J. Evolution of vertebrate neuropeptides. *Brain Res Bull* 2001, 55:723–735
- Madaam V, Wilson D. Neuropeptides: Relevance in treatment of depression and anxiety disorders. *Drug News Perspect* 2009, 22:319–324
- Symons FJ, ElGhazi I, Reilly BG, Barney CC, Hanson L, Pano-skaltsis-Mortari A et al. Can biomarkers differentiate pain and no pain subgroups of nonverbal children with cerebral palsy? A preliminary investigation based on noninvasive saliva sampling. *Pain Med* 2015, 16:249–256
- Ferrara P, Bottaro G, Angeletti S, Gatto A, Vitelli O, Battaglia D et al. Salivary alpha-amylase: a new non-invasive biomarker for assessment of pain perception in epileptic children. *Acta Neurol Belg* 2013, 113:279–283
- Payne LA, Hibbel LC, Granger DA, Tsao JC, Zeltzer LK. Relationship of Salivary Alpha Amylase and Cortisol to Social Anxiety in Healthy Children Undergoing Laboratory Pain Tasks. *J Child Adolesc Behav* 2014, 2, pii:1000129
- Loizzo S, Capasso A, Loizzo AL, Spampinato S, Campana G, Di Giannuario A et al. Pain and child: a translational hypothesis on the pathophysiology of a mild type-2 diabetes model. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2011, 11:1–7
- Ruohonen ST, Savontaus E, Rinne P, Rosmaninho-Salgado J, Cavadas C, Ruskoaho H et al. Stress-induced hypertension and increased sympathetic activity in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons. *Neuroendocrinology* 2009, 89:351–360

18. Heinrichs SC, Cole BJ, Pich EM, Menzaghi F, Koob GF, Hauger RL. Endogenous corticotropin-releasing factor modulates feeding induced by neuropeptide Y or a tail-pinch stressor. *Peptides* 1992, 13:879-84
19. Hökfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med* 2001, 249:27-40
20. Culman J, Wiegand B, Spitznagel H, Klee S, Unger T. Effects of the tachykinin NK1 receptor antagonist, RP 67580, on central cardiovascular and behavioural effects of substance P, neurokinin A and neurokinin B. *Br J Pharmacol* 1995, 114:1310-1316
21. Charles JA, Peterlin BL, Rapoport AM, Linder SL, Kabbouche MA, Sheftell FD. Favorable outcome of early treatment of new onset child and adolescent migraine-implications for disease modification. *J Headache Pain* 2009, 10:227-233
22. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003, 106:81-89
23. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997, 17:488-491
24. Dowling MM, Noetzel MJ, Rodeghier MJ, Quinn CT, Hirtz DG, Ichord RN et al. Headache and migraine in children with sickle cell disease are associated with lower hemoglobin and higher pain event rates but not silent cerebral infarction. *J Pediatr* 2014, 164:1175-1180.e1
25. Gallai V, Sarchielli P, Trequattrini A, Paciaroni M, Usai F, Palumbo R. Neuropeptide Y in juvenile migraine and tension-type headache. *Headache* 1994, 34:35-40
26. Charles JA, Jotkowitz S. Observations of the "carry-over effect" following successful termination of chronic migraine in the adolescent with short-term dihydroergotamine, dexamethasone and hydroxyzine: a pilot study. *J Headache Pain* 2005, 6:51-54
27. Tordjman S, Anderson GM, Botbol M, Brailly-Tabard S, Perez-Diaz F, Graignic R et al. Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder. *PLoS One* 2009, 4:e5289
28. Chiaretti A, Ruggiero A, Barone G, Antonelli A, Lazzareschi I, Genovese O, Paiano S, Sammartino M, Maurizi P, Riccardi R. Propofol/alfentanil and propofol/ketamine procedural sedation in children with acute lymphoblastic leukaemia: safety, efficacy and their correlation with pain neuromediator expression. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010, 19:212-220
29. Pert CB. The wisdom of the receptors: neuropeptides, the emotions, and bodymind. *Adv Mind Body Med* 2002, 18:30-35