

LEZIONE 11**DOLORE**

Non accetto che non sappiate questo argomento all'esame!

Il dolore è quella sensazione somatica che nelle professioni sanitarie è ovvio che andrete ad esaminare; è la sensazione più importante in quanto è influenzata dalla componente affettiva ed emotiva, è sicuramente la sensazione che merita maggior rispetto da chi pensa di fare un lavoro in cui appunto si deve andare a trattare con le persone, anche perché la vostra professione ormai si occupa di tanti tipi di riabilitazione e mantenimento di una situazione.

Il dolore è una sensazione complessa per questa sua componente e perciò ha diverse definizioni e classificazioni.

Intanto, in realtà, parlando di fisiologia dovremmo parlare di nocicezione, ma è un sinonimo di dolore ormai: in realtà **la nocicezione è l'insieme dei processi di trasduzione dei nocicettori e la conduzione delle info ai centri superiori.**

Per quanto riguarda le vie del dolore, fa comunque parte del sistema spino-talamo corticale o sistema anterolaterale.

La **nocicezione** è il *processo sensoriale che fornisce i segnali che poi localizzano il dolore*; e anche di localizzazione dovrete chiarirvi le cose.

Dolore o nocicezione vengono usati come sinonimo, ma la nocicezione è quella cosa che riguarda i circuiti nervosi quindi qualcosa di più semplice.

Volendo dare una definizione di **dolore**, possiamo definirlo come un' *esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata ad un danno tissutale, reale o potenziale, o descritta in termini di tale danno.*

Analizziamo la definizione: il dolore è un'esperienza spiacevole ma necessaria, è evidente che almeno in casi particolari, il dolore lo abbiamo quando l'interazione con lo stimolo ha già saturato tutti i recettori (per la pressione, temperatura..), e perciò abbiamo dolore quando abbiamo un danno o tissutale, un danno o una lesione troppo forte.

È definita *necessaria* perché senza dolore si morirebbe: per esempio malattie genetiche in cui l'individuo non ha recettori per il dolore, possono portare alla morte perché il dolore serve ad indicarci che abbiamo un danno e di conseguenza porre un rimedio.

Un esempio dell'importanza della sensazione dolorifica: nelle forme di diabete avanzato, un problema è quello che le fibre di piccolo diametro e i recettori che porta la sensazione dolorifica vengono meno; solitamente un individuo con diabete avanzato è anziano con difficoltà di movimento.

Tutti sappiamo che una piccola escoriazione a livello del piede dà a tutti molto fastidio e ce ne accorgiamo subito perché i recettori rispondono; questa piccola lesione a livello del piede può non essere risentita e anche non facilmente vista, di conseguenza porta facilmente ad infezioni.

È ciò che succede negli individui con diabete, in quanto si ha problemi di rimarginazione, di coagulazione; perciò talvolta quando si sente che ci sono amputazioni in individui con diabete derivano proprio da piccole lesioni non curate e trascurate che si trasformano in infezioni, dovuta a una perdita di informazioni dolorifiche.

Il dolore è associato a un danno tissutale reale come sbucciatura, callo, ustione, stiramento; o potenziale come uno stiramento che non porta a uno strappo delle fibre, ma che mi avvisa che io sto andando troppo sotto sforzo.

Il dolore può essere anche descritto in termini del danno stesso, in quanto posso avere un dolore che in realtà non esiste: quindi nel dolore la componente emotiva è importante, si parla di **dolore psicogeno** che si ha in assenza di un danno tissutale, come nel caso del dolore dell'arto fantasma.

Perciò il **dolore** è una *sensazione, o percezione, di sensazioni irritanti, pungenti, provenienti da una parte del nostro corpo.*

Il **dolore** è un'esperienza complessa in cui accanto ai segnali provenienti dal tessuto danneggiato, esiste una modulazione psicologica a livello dei centri superiori.

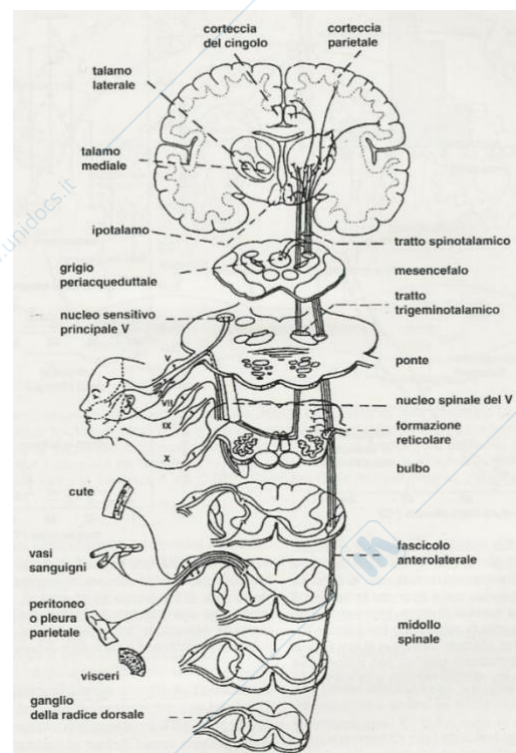
Il dolore viene spesso accompagnato, anche per motivi fisiologici, ad atteggiamenti nei confronti anche degli altri, che possono essere anche importanti. Per quanto vi riguarda, un dolore porta spesso ad aggiustamenti posturali, che sono diversi rispetto ai normali allineamenti: quando ho dolore a un arto, io tendo ad assumere una postura sbagliata per alleviare il dolore; il dolore perciò può portare a conseguenze importanti posturali. Che il dolore è collegato alla posizione si capisce per esempio nel neonato, che non riesce ad esprimere la propria situazione: nell'adulto il dolore ha delle scale di classificazione; il un bambino che non conosce i valori dei numeri, ma si può chiedere il dolore in base a un colore (dolore forte non viene mai associato a un colore allegro e vivace), e in quelli che non riesco ad abbinarlo, si cerca e si riesce a capire la fonte del dolore dalla posizione che il neonato assume. Per esempio un bambino che ha dolore a livello dell'orecchio tende a toccarselo molto, se ha mal di pancia tende a stare in una determinata posizione. Il dolore di per sé non è facilmente localizzabile, perché come detto il dolore segue una via che è quella antero-laterale, una via che ha anche una parte di informazioni del tipo a proiezione diffusa.

Ciò che aiuta la **localizzazione** è il fatto che dove noi abbiamo un danno tissutale, prima di solito abbiamo avuto altre sensazioni, ma non sempre perché se metto una mano sul fuoco ho subito la sensazione di dolore. Ma l'esempio che serve a capire anche del tipo di dolore di cui parleremo è che, se prendo usando sempre il solito polpastrello, se provate anche da soli a prendere un ago/spillo e cominciate a fare una pressione sul polpastrello sempre a occhi chiusi, che cosa succede? Noi possiamo benissimo localizzare il punto in cui lo spillo sta facendo pressione, perché abbiamo visto che il polpastrello ha un'acuità molto precisa. Voi avete quindi i recettori del tatto che vi faranno individuare la localizzazione dello stimolo.

Quando aumentiamo la pressione, lo spillo lacera la cute e quindi si ha la sensazione di dolore. Anche se si fa molto rapidamente si sente proprio pungere, poi leviamo lo spillo, abbiamo ben individuato la posizione aiutandoci con la sensazione tattile e poi sentiamo il dolore pungente e poi, nel punto di lesione, rimane un'informazione di tipo dolorifico. Questo perché vedremo che abbiamo info dolorifiche attraverso due tipi di fibre afferenti, dette **fibre rapide** e **fibre lente**. Quindi nel dolore, anche in una minima forma, si capisce anche il discorso della localizzazione.

Immagine: è rappresentato uno schema delle strutture coinvolte nella trasmissione ed elaborazione dell'informazione nocicettiva.

Le fibre nocicettive (mieliniche di piccolo calibro o amieliniche) afferenti dalla cute e dai tessuti profondi hanno il corpo cellulare situato in un ganglio delle radici dorsali del midollo spinale o nel ganglio di un nervo



cranico. Le fibre provenienti dalle strutture ortofacciali appartengono in gran parte al trigemino (V paio di nervi cranici) e terminano nel nucleo spinale del V, da cui ascendono assoni diretti al talamo (tratto trigemino talamico).

Nel nevrasso, le terminazioni delle fibre afferenti prendono contatto con interneuroni e con neuroni di proiezione. Gli assoni di questi ultimi ascendono nel midollo, prevalentemente nel cordone anterolaterale del lato opposto, e si distribuiscono a diverse regioni del tronco encefalo e del proencefalo, tra le quali la formazione reticolare, il grigio periacquoduttale, l'ipotalamo, il talamo mediale e laterale.

Neuroni rispondenti a stimoli nocivi si trovano anche nella corteccia parietale e del cingolo e in diverse altre aree neocorticali e limbiche.

I **nocicettori** non ci sono nel parenchima epatico, in quello renale e nel cervello, ma sono presenti in tutte le altre strutture.

Allodinia è un dolore dovuto a uno stimolo che normalmente non produce dolore.

Iperalgesia è l'aumentata risposta a uno stimolo, che è normalmente doloroso.

Parestesia è una sensazione anormale, spontanea o evocata.

Disestesia è una sensazione anormale spiacevole, spontanea o evocata

Per quanto riguarda dove abbiamo recettori del dolore, li abbiamo su tutto il corpo ad eccezione delle cortecce cerebrali, del parenchima renale, epatico, nel tessuto osseo compatto, nello smalto dentario, ma in tutte le altre strutture ci sono.

Di nuovo i corpi cellulari si trovano nei gangli delle radici dorsali per il dolore che viene dal tutto il corpo, mentre il dolore che proviene dalla faccia ha i corpi cellulari nei gangli del trigemino.

Abbiamo diverse definizioni di dolore, ma noi dovremo sapere che il **dolore persistente** è un *dolore fisiologico*, ovvero quel dolore *causato da patologie diverse che causa attenzione e difesa*, quindi è il dolore spiacevole che ho e posso combattere.

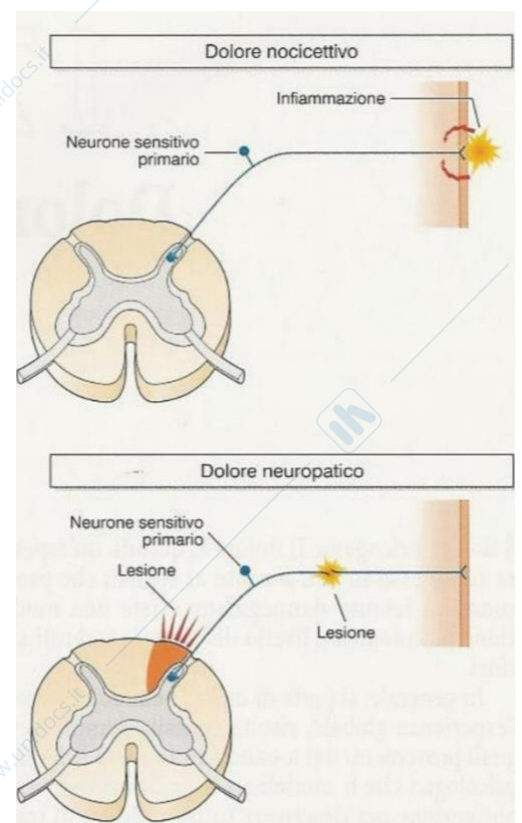
Il **dolore cronico** è un dolore invece provocato dalla stimolazione nocicettiva prolungata nel tempo, che porta a modificazioni neuronali. *Stato di dolore persistente anche in assenza di stimolo nocivo che richiede l'intervento medico*, e quindi che non si può rimuovere, come per esempio l'arto fantasma.

Il dolore persistente può essere ulteriormente suddiviso in: un **dolore nocicettivo**, *dolore evocato dalla diretta interazione stimolo-recettore*; e in un dolore **neuropatico** *provocato da lesioni a diversi livelli delle fibre nervose centrali o periferiche*, come l'arto fantasma.

Classificazione del dolore in base ai meccanismi di insorgenza: dolore neuropatico e dolore nocicettivo.

Nell'immagine che rappresenta il dolore nocicettivo si vede l'infiammazione di un tessuto che provoca un dolore nocicettivo, poiché evocato dalla stimolazione dei recettori da parte di alcuni mediatori dell'infiammazione.

Nell'immagine che rappresenta il dolore neuropatico si vede la lesione di un tronco nervoso periferico o del midollo spinale che provoca un



dolore neuropatico verosimilmente dovuto alla stimolazione delle vie che conducono l'informazione dolorosa.

Classificazione del dolore in base alla localizzazione: dolore somatico e viscerale.

Il **dolore somatico** è quello che proviene dal soma, si distingue in dolore superficiale e dolore profondo.

Il *dolore superficiale* proviene dalla cute e può essere distinto in dolore iniziale e dolore ritardato.

Il *dolore profondo* proviene dal tessuto connettivo muscoli, ossa e articolazioni.

Il **dolore viscerale** è quello che proviene appunto dai nostri visceri, un dolore più complesso.

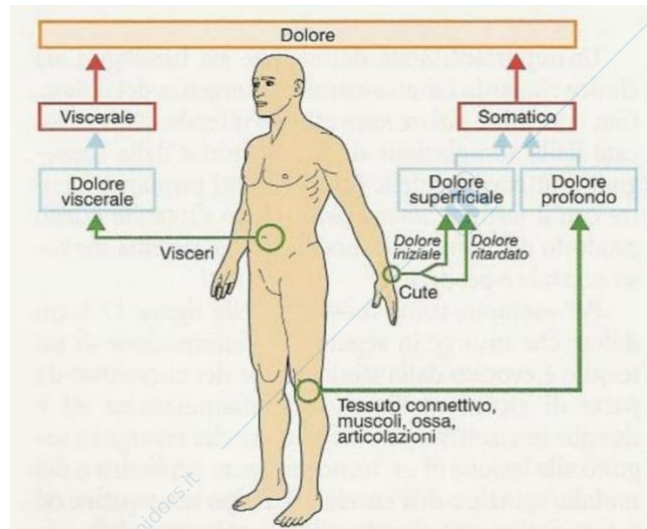


Figura 17.2 Classificazione del dolore in base alla localizzazione.

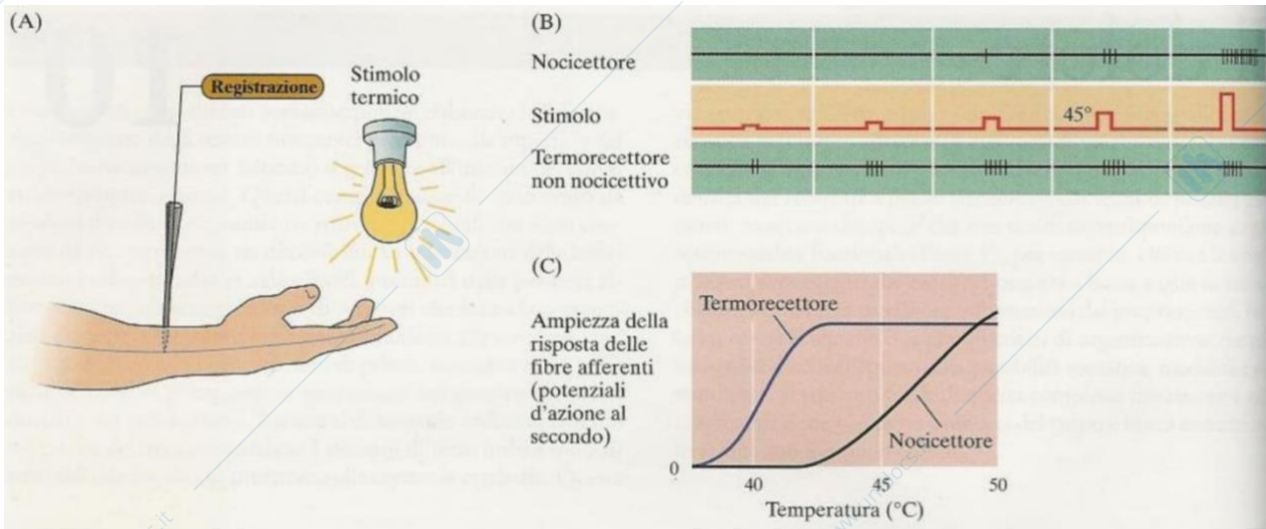


Immagine: dimostrazione sperimentale a favore del fatto che la nocicezione coinvolge neuroni specializzati, non semplicemente una maggiore frequenza di scarica dei neuroni che rispondono a stimoli di intensità normale.

A: apparato per la registrazione transcutanea dell'attività delle fibre nervose.

B: nell'ambito degli stimoli dolorosi i termocettori generano potenziali d'azione la cui frequenza rimane la stessa di quella rilevata a temperature più basse; il numero e la frequenza dei potenziali d'azione rilevati nella fibra nocicettiva invece, continuano a crescere. È da notare che la temperatura di 45° corrisponde approssimativamente alla soglia del dolore.

C: sintesi dei risultati.

Ricapitolando: si deve andare a capire perché si parla di *dolore iniziale, pungente e rapido* e anche perché si parla di *dolore ritardato, prurite e lento*.

Noi se abbiamo una stimolazione termica, se andiamo a registrare il PdA provenienti da una fibra che proviene da un nocicettore e da una che proviene invece da un termocettore, se mettiamo la mano sotto la fonte di calore, fino a che la temperatura che risentono i miei recettori è intorno ai 40-45 gradi, ho una

risposta dal termocettore e non dal nocicettore, poi il termocettore satura (è una relazione tra intensità dello stimolo e ampiezza della risposta delle fibre afferenti, cioè frequenza dei PdA); la frequenza dei termocettori aumenta fino ad arrivare il massimo. Dopo un certo punto avrò sensazione di calore associata al dolore: non è lo stesso recettore che mi risponde, in quanto ho saturato i recettori per la temperatura, e mi stanno scaricando i recettori per il dolore.

Nocicettori

Abbiamo diversi tipi di nocicettori, che io chiamo diversamente in base allo stimolo adeguato per l'attivazione, sono tutti recettori non capsulati ma con fibre afferenti diverse.

- **Nocicettori meccanici**
Quindi si attivano per stimoli meccanici che hanno saturato i recettori per il tatto o recettori che rispondono a stimoli meccanici senza provocare dolore; fibre A δ mieliniche di piccolo diametro.
- **Nocicettori meccanici termici**
Sono fibre A δ forse anche fibre C che rispondono a temperature maggiori di 45 gradi e minori di 5 gradi.
- **Nocicettori polimodali**
Che quindi si attivano da modalità diverse che rispondono a stimoli meccanici, chimici, a variazioni del pH, e sono fibre C.
- **Nocicettori silenti**
Più fibre C che fibre A δ che rispondono dopo il meccanico della sensibilizzazione, che si trovano anche nei visceri.

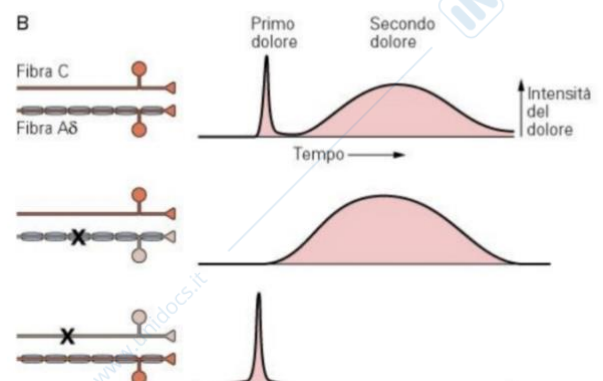
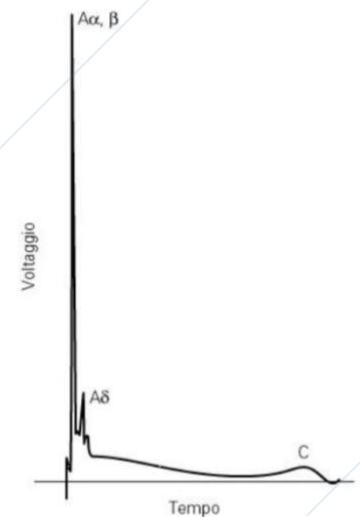
Le **fibre A δ** vi ricordo che sono fibre mieliniche di medio/piccolo diametro con una velocità media intorno ai 5-30 m/s, le **fibre C** invece sono fibre amieliniche con una velocità media minore di 2 m/s.

Il neurotrasmettore rilasciato alla prima sinapsi è glutammato e anche la sostanza P sicuramente, poi si pensa che ci siano anche altri neurotrasmettitori.

“Perché quando io mi pungo con una spilla ho prima un dolore pungente?”

Perché le fibre che si attivano sono quelle A δ e le fibre C, ma le prima sono quelle più rapide quindi mi arriva prima l'informazione e poi abbiamo invece un dolore più lento portato dalla fibra C che è amielinica ed è quindi più lenta. Quindi possiamo avere tutti e due i tipi di dolore o solo uno dei due anche a seconda del tipo di stimolazione. Il riconoscimento avviene perché abbiamo attivato anche fibre di tipo A δ .

Il fatto che io abbia un'informazione rapida sulla lesione e che poi mi si mantenga fa sì che io continui a mantenermi lontano o porti qualche sollievo alla lesione che mi sono provocato; poi ci sono invece stimolazioni che attivano una delle due fibre, infatti vedremo che le fibre C si attivano con la sensibilizzazione in maniera più specifica.



Anche per i canali recettoriali che servono per la sensibilità somatica, sono canali del tipo TRP che si attivano con diversi stimoli che anche con sostanze diverse, come abbiamo visto anche per la termocizione, e l'esempio che si fa è la *capsaicina* ovvero quella sostanza che ha permesso di individuare i recettori e i canali per il dolore, perché questa sostanza si lega agli stessi recettori e attiva la traduzione e la codificazione e per cui hanno capito quali erano i tipi di recettori. È una sostanza che ha la stessa funzione come tutti i canali che sono chemio-dipendenti avranno sito per la sostanza chimica specifica ma avrà anche dei competitori, e la capsaicina ha proprio questa funzione: la capsaicina può portare perciò a sensazioni dolorifiche, così come la menta per la diminuzione di temperatura.

Quindi ci sono questi recettori polimodali che rispondono per esempio ad elevato calore, ad elevata concentrazione di ioni idrogeno; sono tutti canali che hanno tutti questa sigla, canali importanti perché s'è detto che i canali che servono per la trasduzione non sono sempre quelli che servono per la codificazione.

Slide: il corpo cellulare delle fibre afferenti primarie è localizzato nei gangli radicolari, che si trovano nelle radici posteriori del midollo spinale, e nel ganglio di Gasser per quanto riguarda il nervo trigemino. I nocicettori hanno un corpo cellulare piccolo e l'analisi neurochimica del loro contenuto ha dimostrato che vi sono diversi neurotrasmettitori, come il glutammato e la sostanza P.

Come è stato descritto per le fibre tattili e propriocettive, esiste anche per le fibre dolorifiche un'organizzazione dermatomerica delle radici posteriori così come esiste un'organizzazione centrale a bulbo di cipolla per il nervo trigemino.

“Perché saranno stati fatti tanti studi sul dolore?”

Perché trovare sostanze che mi attivano o non mi attivano i canali per il dolore, visto che è importante avere la stimolazione dolorifica, sarà anche molto importante che il dolore venga a mancare e poi a diminuire.

Quindi posso bloccare il dolore andando a bloccare i PdA, oppure andando a disattivare i canali che mi portano alla trasduzione, perché si è visto che se io non ho la trasduzione non ho neanche la codificazione. A livello di terminazioni sinaptiche per il dolore, è stato osservato che non soltanto si ritrova glutammato e sostanza P, ma a livello della generazione del dolore è stata osservata l'importanza anche di altre sostanze come CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina), somatostatina, galanina; perciò anche nello studio del dolore si va sempre avanti trovando sempre nuovi neuromodulatori, che fa capire che quanto sia complessa questo tipo di sensazione.

Il fatto che ci siano molto neuropeptidi che funzionano da co-trasmettitori: a seconda della situazione ci sarà un rilascio di tutte le vescicole o alcune di queste, e l'azione sulla cellula post sinaptica potrà avere delle differenze.

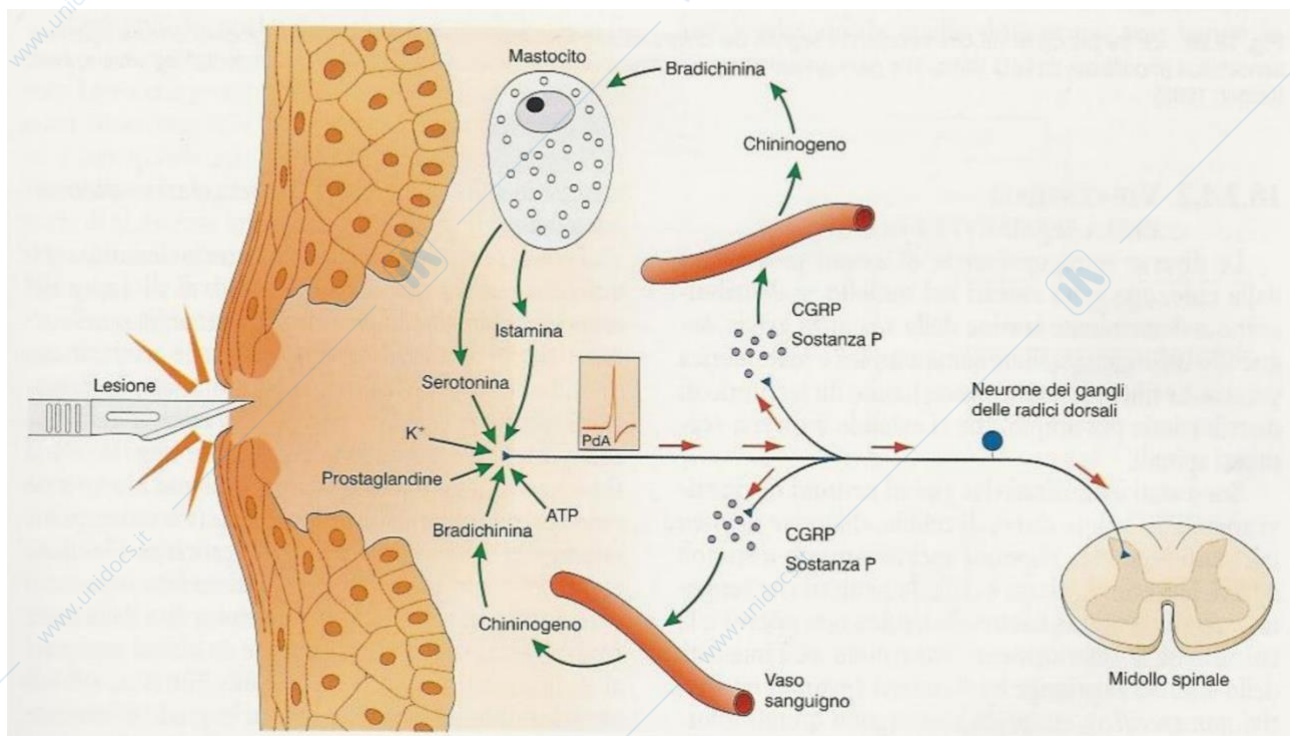
Immagine: i potenziali d'azione (PdA, frecce più corte) presenti nel futuro della lesione si propagano sia ortodromicamente verso il midollo spinale, sia antidromicamente lungo le ramificazioni della fibra causando vasodilatazione e immunomodulazione (funzioni afferente ed efferente).

Le terminazioni nocicettive possono essere attivate o sensibilizzate da vari agenti chimici liberati da stimoli nocivi e in corso d'infiammazione.

L'azione della bradichinina sui nocicettori può essere diretta o indiretta, attraverso la liberazione di diverse sostanze.

La formazione di bradichinina è favorita dal passaggio nel liquido interstiziale del suo precursore (chinogeno) in seguito alla vasodilatazione e all'aumento della permeabilità vascolare indotti da neuropeptidi come la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina (calcitonin gene related peptide, CGRP), rilasciati dalle terminazioni delle fibre di piccolo calibro.

Questi meccanismi partecipano al processo di infiammazione neurogenica.



La **sensibilizzazione** a livello periferico consiste in una notevole diminuzione della soglia nocicettiva e a livello centrale in un' aumentata eccitabilità ai segnali nervosi in arrivo nei circuiti neuronali del sistema nocicettivo.

Quindi aumentata sensibilizzazione significa che uno stimolo di natura diversa o di minore intensità, mi porta a una risposta anche maggiore di quella precedente.

Abbiamo parlato di sensibilizzazione nel fuso neuromuscolare parlando di motoneuroni gamma, e di nuovo troviamo la sensibilizzazione; con il danno tissutale abbiamo l'attivazione diretta della fibra afferente del dolore che passerà l'informazione e poi andrà fino alla corteccia, ma la rottura del tessuto porta alla liberazione da parte delle piastrine e citoplasma di altre strutture come macrofagi, mastociti o neutrofilo. Quindi una semplice lesione porta ad avere la liberazione di tutte queste sostanze: istamina per l'arrossamento, prostaglandine, aumentata concentrazione di idrogeno, la Sidositripsina.

Il macrofago libera anche altre sostanze tra cui: interleuchine, fattore neurogeno per la crescita e così via. Quindi è ovvio che non sarà proprio una microlesione, ma un rottura provoca tutti questi fenomeni.

Da qui andremo proprio a descrivere il fenomeno della sensibilizzazione, anche perché questa fibra afferente ha delle collaterali: quindi avremo un'informazione che va dalla periferia al centro, e delle collaterali che rilasciano sostanza P.

Quindi è un esempio in cui abbiamo una cellula nervosa che ha più di un neurotrasmettitore, in quanto rilascia glutammato a livello centrale e sostanza P a livello periferico.

Questa sostanza P ha la capacità di attivare e portare un continuo aumento di liberazione di istamina per esempio, e a portare anche attraverso la sostanza P direttamente CGRP a una vasodilatazione; ecco quindi che abbiamo un arrossamento o prurito o dolore una vasodilatazione che può portarmi a un edema.

Quindi tutte queste cose succedono e il risultato è che se io vado in una zona con una pressione anche bassa, sento dolore; ho aumentato la sensibilità, cioè mi si riattivano i PdA grazie all'azione delle prostaglandine.

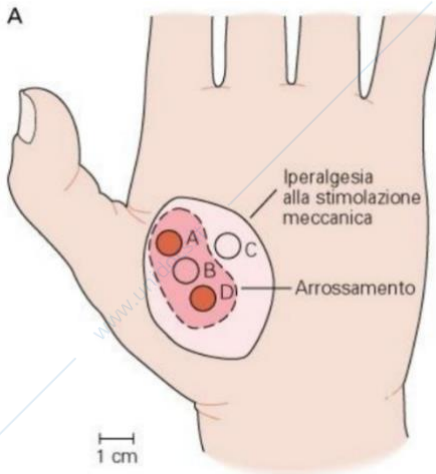
Quindi l'infiammazione si ha quando si verificano **calor, rubor e tumor**, ovvero aumento della temperatura, arrossamento ed edema, in questa situazione abbiamo una sensibilizzazione.

Iperalgesia primaria: aumento della percezione dolorifica agli stimoli sia meccanici che termici nella zona della lesione cutanea.

Iperalgesia secondaria: aumentata percezione ai soli stimoli meccanici, a stimoli solitamente innocui, e che è estesa alla zona circostante la lesione.

È in relazione a fenomeni plastici più complessi che avvengono a livelli spinali o sovraspinali.

Allodinia quando l'induzione dello stimolo dolorifico è uno stimolo solitamente innocuo.



Senza arrivare all'infiammazione, basta pensare quando ci facciamo una piccola ustione, nella zona colpita siamo molto più sensibili.

La sensibilizzazione ha i suoi lati negativi, ma anche positivi: quando io mi sono ustionato la pelle e non avessi il fastidio che mi viene creato dall'arrossamento, la mattina dopo mi rimetterei al sole e mi ustionerei nuovamente; lo stesso se io non mi sono pulito bene la ferita e ho un'infezione e mi fa sempre più male, io ci sto più attento e non arrivo al punto di andare in gangrena e farmi amputare alla mano.

Perciò sono dei meccanismi spiacevoli ma necessari per portare avanti quella che è la nostra attività.

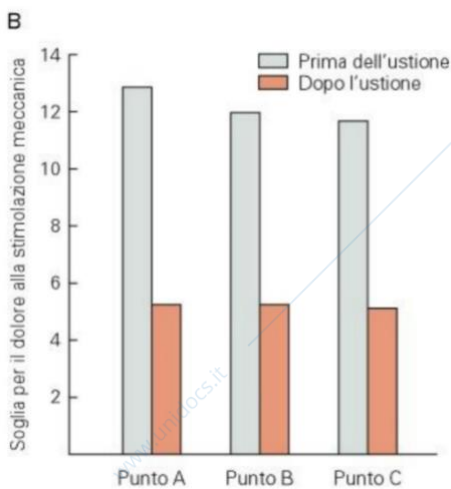


Figura 24.6 I nocicettori possono essere sensibilizzati da lesioni di natura termica. Le ustioni della cute glabra della mano provocano sia iperalgesia primaria che iperalgesia secondaria alla stimolazione meccanica, mentre inducono solo iperalgesia primaria alla stimolazione calorica (Riproduzione autorizzata, da Raja e collaboratori, 1984.)

A. Determinazione della soglia per l'insorgenza di dolore mediante stimoli meccanici applicati nei punti A, B e C prima e dopo l'induzione di ustioni nei punti A e D. Le ustioni venivano indotte mediante applicazione, per 30 s, di uno stimolo termico di 53 °C a livello dei tre punti. Nella figura sono state riportate l'area di arrossamento e quella di iperalgesia alla stimolazione meccanica indotta dalle ustioni in un soggetto. In tutti i soggetti esaminati l'area di iperalgesia alla stimolazione meccanica era più estesa di quella dell'arrossamento. L'iperalgesia alla stimolazione meccanica era ancora presente dopo la scomparsa dell'arrossamento.

B. Soglie medie per l'insorgenza di dolore alla stimolazione meccanica prima e dopo l'induzione di ustioni in sette soggetti. La soglia per l'insorgenza di dolore alla stimolazione meccanica è risultata significativamente minore dopo l'induzione delle ustioni.

È ovvio che questi neurotrasmettitori rilasciati dalle terminazioni nervose tendono a spostarsi per l'equilibrio chimico e quindi si diffondono, e vanno ad interessare anche i recettori per il dolore vicini alla zona direttamente interessata.

Per questo, abbiamo una zona d'infiammazione più vasta rispetto alla zona dove è avvenuto il trauma.

Questa infiammazione è legata sempre alla liberazione di prostaglandine: la loro produzione viene bloccata dai farmaci antinfiammatori, ad esempio l'Aspirina, che va appunto a ridurre la loro produzione e a diminuire il dolore.

Tuttavia, il processo che porta all'aumento del dolore non è un processo al quale prendono poche sostanze: infatti, oltre alla Sostanza P e al Glutammato sono presenti molte sostanze, tra le quali anche il Fattore di Crescita Nervoso, il Fattore Neurotrofico del Cervello, Mastociti ed Interleuchine.

Questo ci fa capire quanto sia complesso il processo di infiammazione e quanto sia importante l'interazione tra le varie sostanze che vi prendono parte.

Va quindi visto il processo di infiammazione come un processo complesso e globale, con interazioni che talvolta non sono immediate, quindi non bisogna pensare solo alla zona dove è presente il dolore ma a tutto l'individuo.

Quando parlo di un'infiammazione o di un edema locale si tratta di una **iperalgisia a livello periferico**, però noi possiamo avere anche l'**iperalgisia centrale**, che avviene quando diventano ipereccitati non i recettori periferici che interagiscono con lo stimolo ma i secondi neuroni della via afferente, che sinaptano coi primi a livello del midollo spinale.

Il dolore diventa cronico (ad esempio sindrome dell'arto fantasma) quando si instaura nell'individuo senza che ci sia un'interazione stimolo-recettore; ad esempio, in caso di una ripetuta stimolazione del neurone di secondo ordine, a causa di una sorta di "memoria" o "plasticità" neuronale, fa sì che anche quando poi smette di esserci l'interazione stimolo-recettore, si mantiene il dolore (appunto nell'arto fantasma, anche se non è più presente lo stimolo dolorifico, posso provare dolore perché si è modificata la via ascendente). Si parla appunto di **memoria** quando le fibre, soprattutto amieliniche perché comportano un maggiore rilascio di neurotrasmettitore, entrando dal corno posteriore si dice che "caricano" il secondo neurone che continuerà a "scaricare" anche quando non sarà più eccitato.

I neurotrasmettitori sono principalmente Glutammato e Sostanza P.

Quindi iperalgesia vuol dire che se applico lo stesso stimolo su un'area normale e una iperalgesica dell'individuo, nell'area iperalgesica lo stimolo sarà percepito in maniera maggiore e più dolorosa.

Non è un fenomeno solamente cutaneo, è indice di infiammazione anche a livello profondo, ad esempio muovere un'articolazione con l'artrite o deglutire con la laringite, o mangiare con una infiammazione alle vie urinarie.

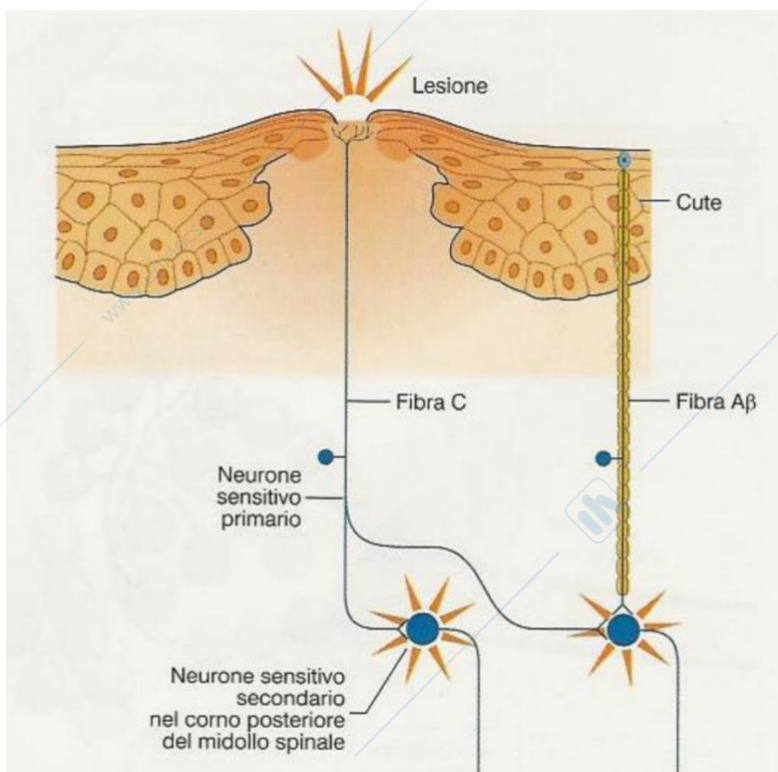
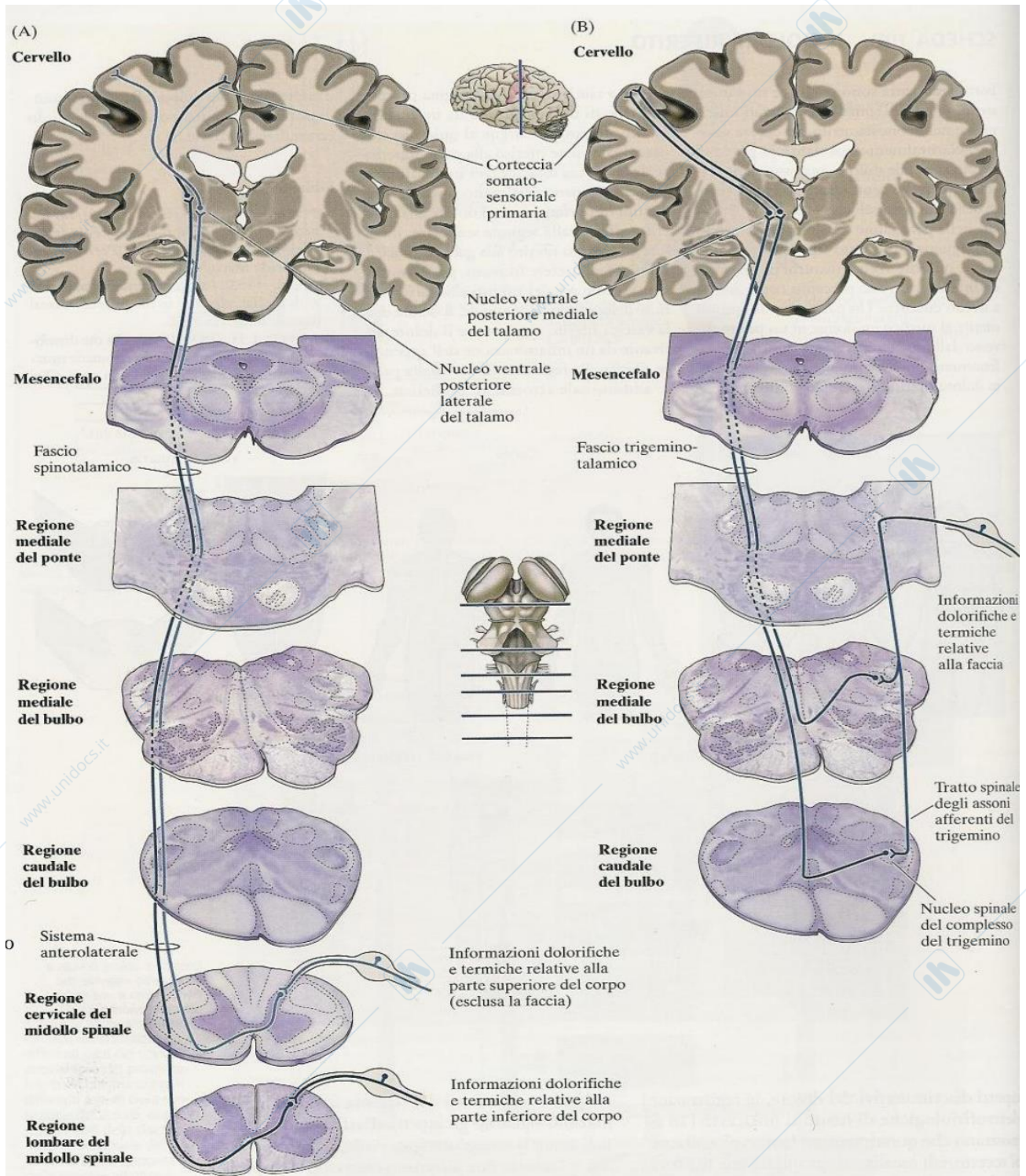


Figura 17.7 Meccanismi dell'iperalgisia primaria e dell'iperalgisia secondaria (o allodinia meccanica).

Così come avviene per le fibre Aδ e C, anche i neuroni sensitivi secondari delle corna posteriori possono essere sensitizzati. In tal caso, si parla di sensitizzazione centrale, per differenziarla da quella periferica. La differenza fra i due tipi di sensitizzazione è fondamentale in quanto, come si può vedere nella figura 17.7, nella sensitizzazione centrale i neuroni delle corna posteriori rispondono in maniera esagerata non solo ai segnali provenienti dai nocicettori Aδ e C, ma anche da quelli provenienti dalle fibre non nocicettive Aβ. Distinguere la sensitizzazione centrale da quella periferica ha un'importanza pratica e clinica, esemplificata nella figura 17.8: per esempio, una lesione cutanea è accompagnata da due tipi di iperalgesia, cioè di aumentata percezione dolorifica; nella zona della lesione si ha un'iperalgisia primaria, caratterizzata da un aumento della percezione dolorifica agli stimoli sia meccanici sia termici; nella zona circostante la lesione cutanea, invece, si ha iperalgesia secondaria, caratterizzata da un'aumentata percezione dolorifica ai soli stimoli meccanici. Per tale motivo, l'iperalgisia secondaria viene anche definita *allodinia meccanica*. L'allodinia consiste nella percezione di dolore quando viene applicato uno stimolo di per sé innocuo, per esempio una carezza. La differenza fra iperalgesia primaria e allodinia meccanica si spiega con una sensitizzazione periferica nella zona della lesione, la quale a sua volta determina sensitizzazione centrale dei neuroni sensitivi secondari che ricevono afferenze Aβ dalla zona circostante la lesione.

Quindi alla base dell'iperalgisia centrale sta l'ipereccitabilità dei neuroni del corno dorsale e sembra dipendere da modificazioni nella risposta dei recettori per il glutammato. Scariche ripetitive dei nocicettori aumentano la risposta dei neuroni secondari e ne provocano modificazioni (dolore cronico).

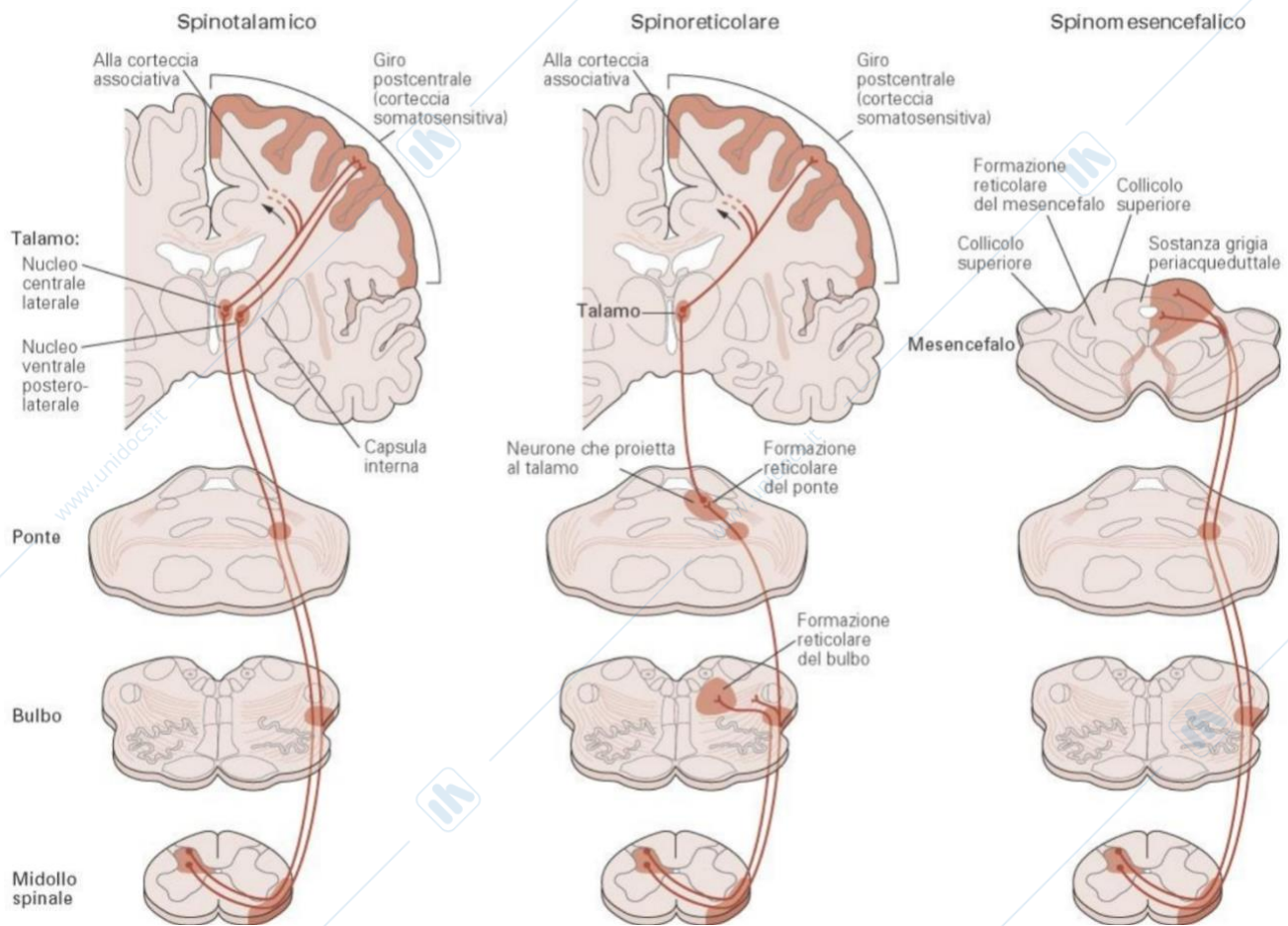
Confronto tra vie che mediano gli aspetti discriminativi di dolore e temperatura per il corpo (A) e la faccia (B)



Fasci laterali del sistema antero-laterale, il fascio anteriore porta informazioni di tatto grossolano.

Vie ascendenti del dolore

Parlando di infiammazione non si parla di vie discendenti del dolore ma di vie ascendenti del dolore.



Hanno tutte ingresso nel midollo a livello della radice dorsale dove possono fare sinapsi nelle diverse aree del corno dorsale ed andare quindi ad interagire subito con uno o più neuroni di ritrasmissione, poi abbiamo la decussazione.

Quindi, le fibre afferenti una volta entrate si distribuiscono in diverse lamine, con una suddivisione somatica precisa: le fibre viscerali hanno un territorio di distribuzione più ampio che va per più segmenti spinali, oltre a questo abbiamo la possibilità di più interazioni.

Sono presenti infatti numerose reti di sinapsi tra fibre afferenti di tipo $A\delta$, C e $A\beta$, che andranno ad interagire e modularsi tra di loro. Questo sarà importante per la localizzazione del dolore.

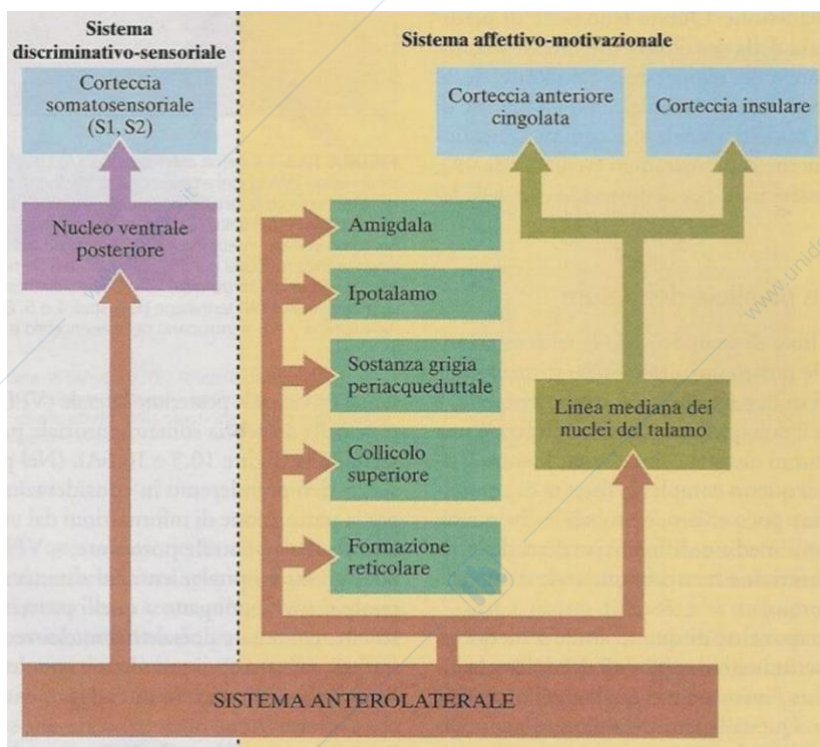
L'informazione dolorifica arriva con grandi percentuali di fibre, questo vorrà dire che lo stesso recettore dovrà sinaptare con neuroni di secondo ordine diversi; si parla di una **via spino-talamica** che è quella classica, si parla di una **via spino-reticolare** (perché le informazioni vengono portate alla formazione reticolare sia del bulbo che del ponte) e avremo altre informazioni che arriveranno alla **sostanza grigia periacqueduttale**, quindi abbiamo diverse vie.

Soltanto se l'informazione arriverà a livello della corteccia avremo una sensazione a livello cosciente; l'informazione potrà anche andare a dare informazioni in zona non sulla corteccia.

Il **sistema anterolaterale** ha una componente che va al nucleo ventrale posteriore del talamo e una che va alla corteccia somato sensoriale: si parla di **dolore discriminativo sensoriale**.

Una buona componente di pari grado di fibre andrà invece ad avere sinapsi, quindi ad avere ritrasmissioni, modulazioni ed elaborazioni a livello della formazione reticolare, dei collicoli superiori del mesencefalo, a

livello della sostanza grigia periacqueduttale, dell'ipotalamo e dell'amigdala. Inoltre passerà attraverso la linea mediana dei nuclei del talamo e andrà sulla corteccia dell'insula e sulla corteccia anteriore del cingolo. Avremo quindi una grossa componente del dolore che fa parte del *sistema affettivo e motivazionale*. Metà dell'informazione segue quindi la via più diretta, ma metà va ad informare tanti altri centri, e si ribadisce la maggiore importanza della componente mnemonica, affettiva e motivazionale che è più importante delle altre sensazioni, poiché il dolore influenza ad esempio anche il comportamento o le relazioni con le altre persone.



Immagine

Il sistema anterolaterale fornisce le informazioni a differenti parti del tronco encefalico e del prosencefalo che contribuiscono ai differenti aspetti della sensazione del dolore; quelli responsabili della discriminazione sensoriale del dolore e quelli responsabili delle risposte affettive e motivazionali al dolore.

La piena espressione del dolore coinvolge l'azione coordinata di un'ampia rete di regioni cerebrali, a livello corticale l'informazione proveniente dalla via delle colonne dorsali e dalla via antero-laterale resta separata, ma la rappresentazione corticale del dolore ancora non è chiara.

Per quanto riguarda la **faccia**, abbiamo dei neuroni di primo ordine nel ganglio del trigemino e anche dai rami associati del faciale, glossofaringeo e vago, andando quindi ad interessare più nervi e gangli e di conseguenza essendo più complesso.

Gli aspetti *discriminativi del dolore facciale* sono mediati dalle proiezioni al nucleo ventropostero-mediale controlaterale attraverso il fascio trigemino-talamico e proiezioni alla corteccia somatosensoriale primaria e secondaria.

Gli aspetti *affettivo emozionali* sono mediati da connessioni a vari bersagli nella formazione reticolare e nel mesencefalo, come i nuclei mediali del talamo che proiettano alle regioni corticali del cingolo e dell'insula. Per quanto riguarda la faccia, quindi, avremo informazioni di tipo discriminativo e affettivo emozionali e della memoria; noi abbiamo una memoria per il dolore, anche per i tipi di dolore più semplici, infatti da piccini non sappiamo cosa ci fa male e quindi ci facciamo spesso male, poi crescendo si impara e si conosce ciò che ci fa male.

Prima gli studi sul dolore erano fatti in maniera più invasiva, ora si studia invece il flusso ematico: è stato osservato che la stimolazione nociva induce un flusso ematico distrettuale la cui entità è in relazione diretta con l'attività neurale, maggiore sarà il flusso maggiore sarà l'attività neurale.

Gli stimoli nocicettivi inducono delle risposte riflesse somatiche vegetative e immunitarie, che nel complesso vengono definite riflessi nocicettivi, che hanno una funzione protettiva.

Inoltre abbiamo anche l'attivazione del sistema simpatico, quindi instaura tutta una serie di meccanismi che possono tornarci utili per scappare dallo stimolo dolorifico.

Tuttavia, non tutti i meccanismi non sono sempre un bene: infatti, l'attivazione riflessa dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene determina un incremento di corticotropina, cortisolo e catecolammine. Quindi, il dolore interessa non solo il nostro sistema nervoso somatico ma anche quello vegetativo e altre parti del nostro organismo.

Slide che si riferisce all'immagine del confronto tra vie che mediano gli aspetti discriminativi di dolore e temperatura per il corpo e la faccia: aspetti discriminativi del dolore facciale sono mediati dalle proiezioni al nucleo mediale posteriore ventrale controlaterale (attraverso il fascio trigemino-talamico e proiezioni alla corteccia somatosensoriale primaria e secondaria).

Gli aspetti affettivo-emozionali sono mediati da connessioni a vari bersagli nella formazione reticolare e nel mesencefalo come i nuclei mediali del talamo che proiettano a regioni corticali del cingolo e dell'insula.

Dolore riferito

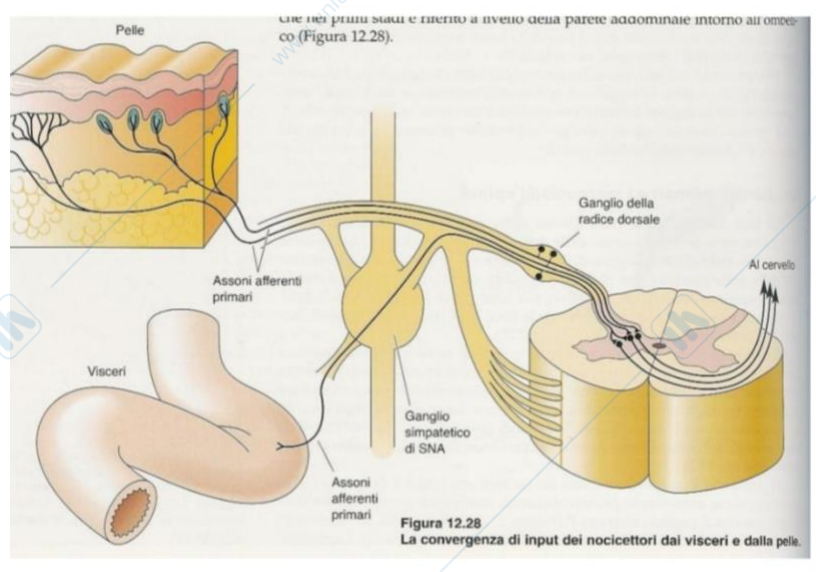
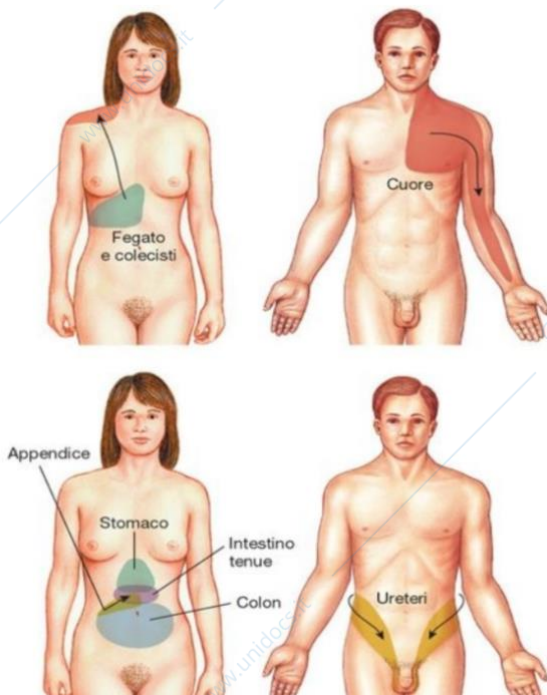
Per quanto riguarda il **dolore viscerale**, invece, non è ancora totalmente chiaro come funzioni, sembra addirittura che possa seguire una sua via di risalita verso la corteccia.

Il dolore viscerale non è ben localizzato ed è accompagnato da reazioni somato-vegetative come ad esempio l'aumento della sudorazione; spesso viene riferito da chi ne soffre in zone superficiali, ad esempio in un infarto del miocardio il dolore viene percepito sul braccio sinistro, o ad esempio una infezione alle vie urinarie causa dolore nella muscolatura circostante.

I circuiti del dolore riferito non sono ancora stati stabiliti con esattezza, sono bensì ipotesi, confermate ma sempre ipotesi.

Mentre noi interagiamo con l'ambiente con la parte più superficiale fa sì che io riceva più informazioni dal braccio sinistro che nel miocardio, dovuto anche dal fatto che nel braccio ho recettori di tipo somatico mentre nel cuore di tipo autonomo, anche se poi vanno a convergere sugli stessi neuomeri, cosa che poi va a causare questi "errori" di localizzazione, dovuti appunto alla convergenza.

(a) Il dolore degli organi interni viene spesso percepito sulla superficie del corpo. Questa sensazione è definita **dolore riferito**.



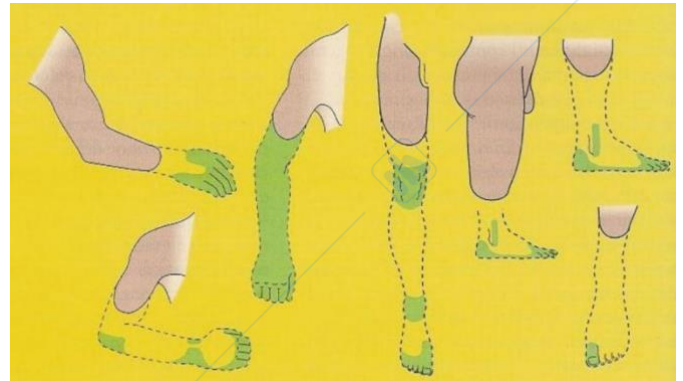
Per questo, è importante sapere cosa accade per quanto riguarda lo stimolo del dolore se io faccio una emisezione a destra o a sinistra del midollo, oltre che sapere cosa accade a livello motorio e di sistema nervoso autonomo.

Arti fantasma e dolore fantasma

Rappresentazioni schematiche di gambe e braccia fantasma, basate sui racconti dei pazienti.

L'arto fantasma è rappresentato da una linea tratteggiata e le regioni colorate evidenziano le parti in cui la sensazione è più vivida.

È da notare che alcune zone fantasma finiscono per coincidere con il moncone.



Regolazione discendente del dolore

Una situazione di stress è capace di attivare i sistemi oppioidi endogeni che inibiscono la trasmissione del dolore.

Rimanendo sempre nel tema del dolore, abbiamo parlato a lungo di ipersensibilità dato che è un tema importante nel dolore, dove abbiamo una modulazione di tipo negativo, ovvero aumenta la sensazione di dolore, ma anche di tipo positivo, cioè abbiamo la possibilità di diminuire l'informazione dolorifica.

Sappiamo infatti di racconti di grandi battaglie nelle quali i soldati riuscivano a combattere anche con gravi ferite, o ad esempio nello sport, in caso di contrasti a calcio, si continua a giocare nonostante le pedate.

Studi hanno visto che in popoli orientali, prima di andare in guerra, ai soldati veniva somministrato oppio o altri tipi di sostanze, per essere meno sensibili al dolore.

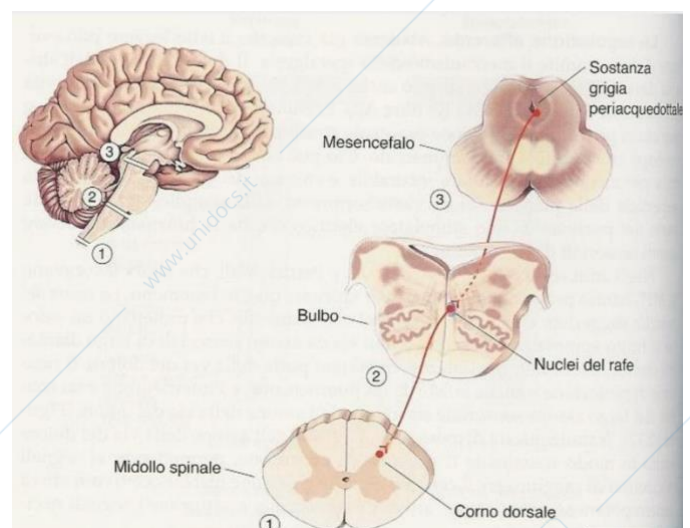
Altri studi hanno dimostrato che, in un individuo al quale veniva inflitto uno stimolo dolorifico e contemporaneamente veniva stimolata la **sostanza grigia periacqueduttale**, il dolore percepito era minore.

Allora, mettendo insieme tutti questi elementi, è venuto fuori che abbiamo la possibilità di **modulare il dolore**, ad esempio il soldato in battaglia attiva una risposta del sistema nervoso autonomo della lotta e della fuga che lo fa continuare a combattere, altrimenti l'abbandonarsi al dolore significherebbe smettere di combattere.

Posso anche agire dall'esterno sulla modulazione del dolore, inserendo nell'organismo sostanze come gli oppiacei.

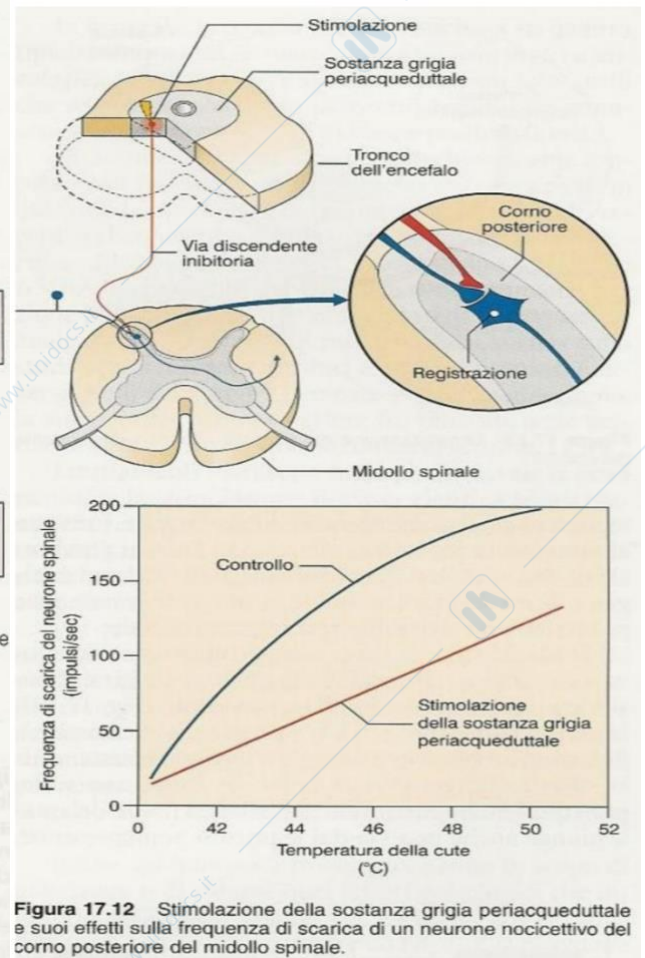
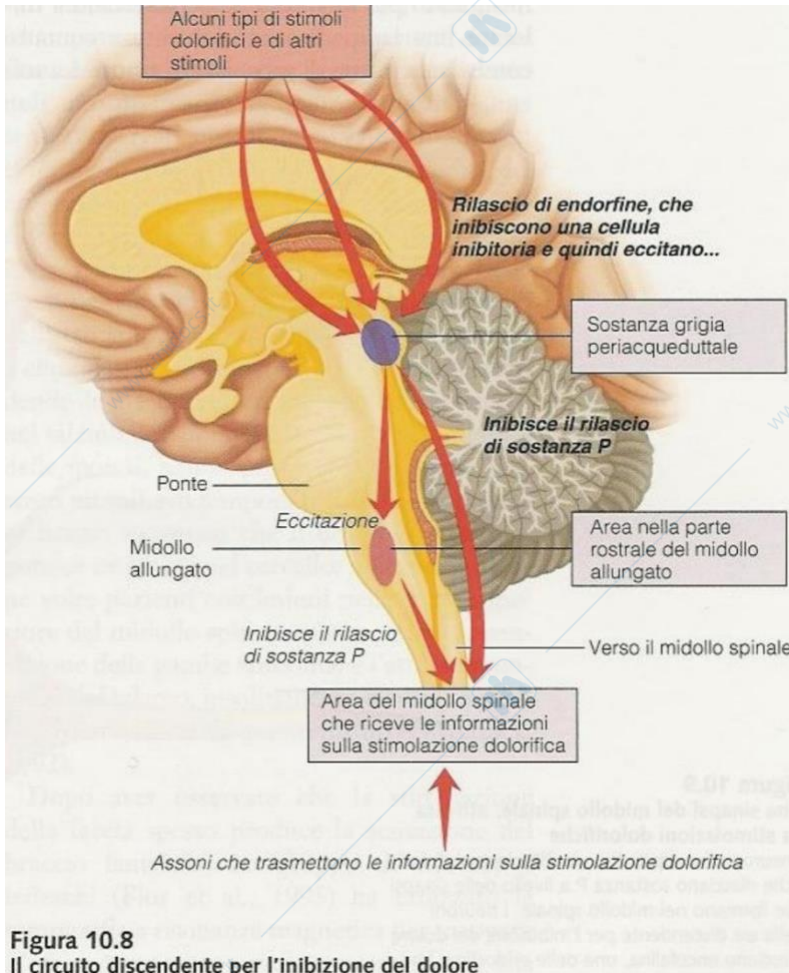
La nostra reazione al dolore è quindi modulabile anche in base al tipo di dolore, ad esempio un *dolore positivo* come quello del parto viene sopportato perché la madre sa che ciò che arriverà alla fine sarà una cosa bella, mentre il *dolore negativo* di un malato terminale è una cosa molto meno modulabile.

Abbiamo tuttavia anche una **modulazione periferica del dolore**, ad esempio come quando dopo un trauma ci si massaggia la zona interessata, o come quando un fisioterapista tratta un paziente usando la tens.



Le vie discendenti del controllo del dolore

Una serie di strutture cerebrali, molte delle quali sono influenzate da situazioni comportamentali, possono a loro volta influenzare l'attività all'interno della sostanza grigia periacquedottale del mesencefalo. La sostanza grigia periacquedottale può influenzare i nuclei del rafe del bulbo, che a loro volta possono modulare il flusso di informazioni nocicettive attraverso le corna dorsali del midollo spinale.

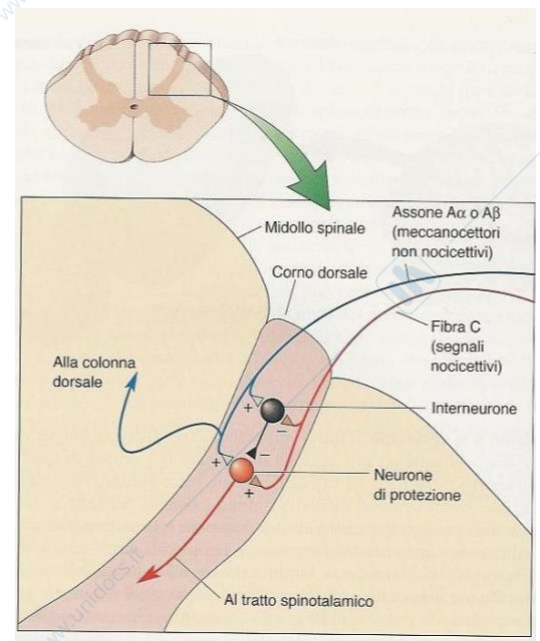


Schema da saper descrivere o disegnare

La teoria del cancello del dolore

La trasmissione dei segnali nocicettivi tramite la proiezione neuronale risulta dall'attivazione di un interneurone inibitorio.

La fibra afferente di tipo C che porta lo stimolo dolorifico, passa dal corno posteriore del midollo e va a fare una sinapsi con il suo neurone di ritrasmissione, eccitandolo, poi decusserà andando a costituire il sistema anterolaterale, e io sento dolore. Questa fibra afferente ha una controlaterale, che va a fare sinapsi ed a inibire un interneurone inibitorio per il neurone di secondo ordine. Quindi, la fibra C mi porterà il dolore in una maniera diretta eccitando il neurone di ritrasmissione, ma anche indiretta, inibendo un interneurone inibitore.



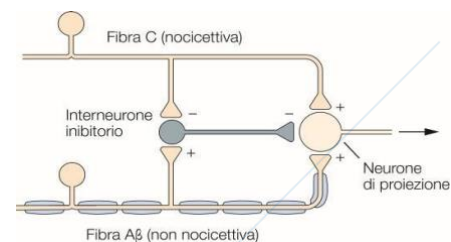
Infatti, facendo un massaggio intorno alla zona interessata, io attivo delle fibre del tatto di grande diametro, principalmente di tipo A β , che sono provenienti dai meccanocettori, che a loro volta vanno a far parte delle fibre nelle colonne dorsali.

Quindi io, mentre mi sto facendo il massaggio, sento ciò che sto facendo.

Essendo queste fibre molto grandi ed essendo quelle di tipo C amieliniche, al midollo spinale arriverà prima l'informazione proveniente dalle fibre di diametro maggiore; la fibra di grande diametro ha inoltre un controlaterale che andrà ad eccitare l'interneurone inibitorio.

Quindi sia la fibra C che la fibra A β vanno ad interagire con l'interneurone inibitorio per il secondo neurone della via afferente, ma quella che arriva prima ha un'azione eccitatoria. Quindi, andando ad attivare una stimolazione tattile contemporaneamente ad una dolorifica, io vado ad inibire in parte l'informazione dolorifica ascendente, causato appunto dalle maggiori dimensioni della fibra A β .

Questo sistema viene chiamato **sistema cancello**, perché la fibra A β funge da cancello aprendo o chiudendo l'ingresso del dolore.



Inoltre, dalla sostanza grigia periacqueduttale si dipartono delle fibre che vanno a livello del Nucleo del Rafe Magno (Formazione Reticolare), dal quale poi si dipartono altre fibre discendenti che vanno a fare una sinapsi con le fibre ascendenti.

Quindi, è una via ascendente centrale, che si svolge tutta a livello del sistema nervoso centrale, che va ad interagire con le fibre che stanno portando l'informazione dolorifica.

Quindi, il nostro sistema di fibre anterolaterali che stanno portando lo stimolo dolorifico alla corteccia, e fattori come farmaci antidolorifici tipo oppioidi o una stimolazione della sostanza grigia periacqueduttale bloccano questo stimolo.

Questo fenomeno è importante ad esempio nel postoperatorio, per quanto riguarda il rilascio lento della morfina per alleviare il dolore.

Se stimolo la sostanza grigia periacqueduttale, le sostanze che vengono rilasciate per bloccare lo stimolo del dolore si chiamano **endorfine**, ad esempio la **serotonina**; sono sostanze che noi produciamo che però non sono sufficienti ad eliminare del tutto il dolore, o lo fanno solo per breve periodo, e la morfina agisce perché ha dei siti sui canali recettoriali per queste sostanze sui quali può agire per svolgere la sua funzione. Si può introdurre la morfina direttamente a livello della sostanza grigia periacqueduttale oppure in altri punti di trasmissione, ma il concetto importante è che una via che discende va a bloccare una via che sta salendo, quindi non abbiamo dolore perché non arriva alla corteccia.

Inoltre, la liberazione di serotonina in periferia, ovvero sulle fibre afferenti periferiche, aumenta la sensibilità al dolore, mentre la liberazione di serotonina a livello centrale, insieme alle endorfine, blocca il dolore e fa parte di quelle sostanze che vengono liberate per le sensazioni di piacere.

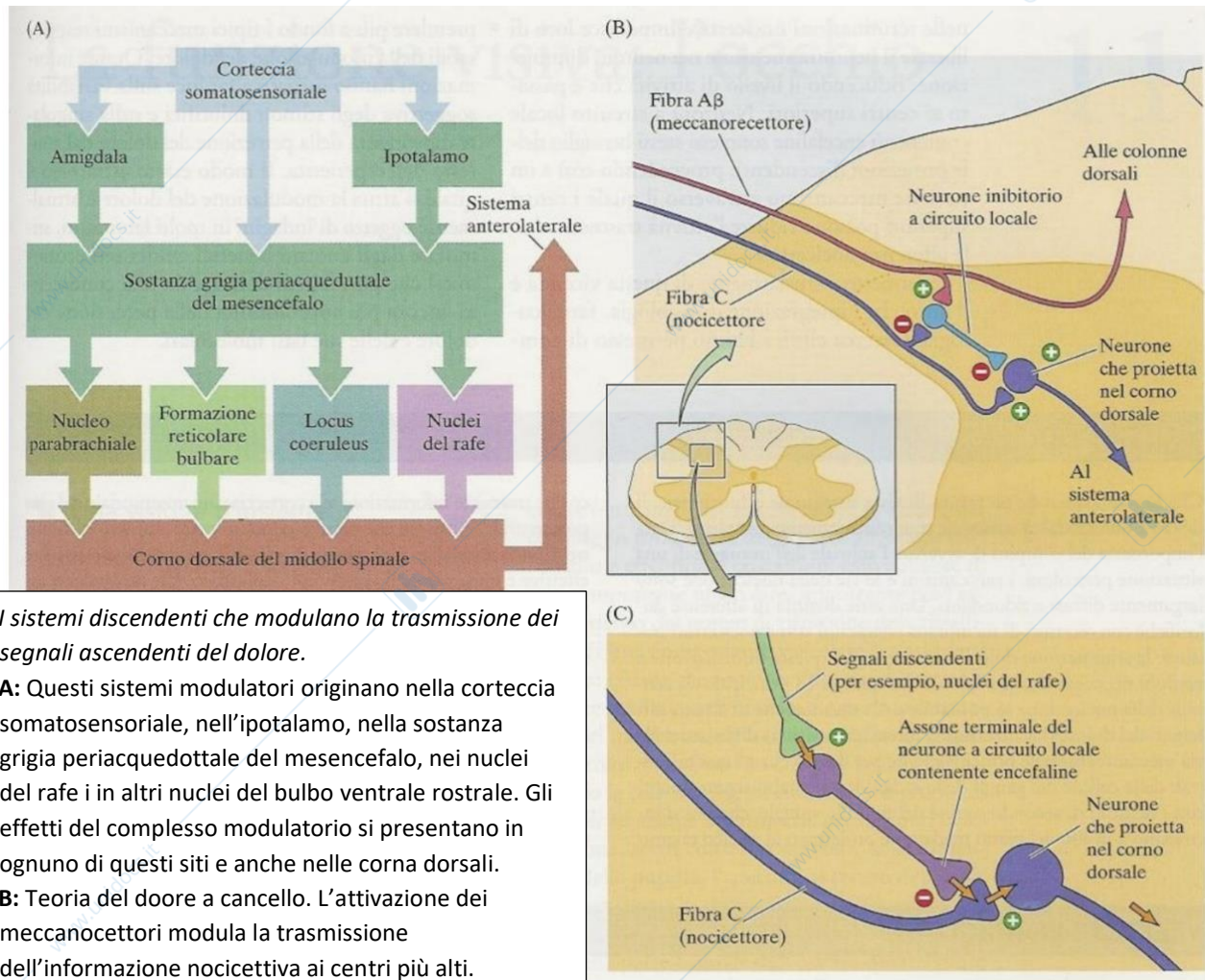
Un'altra sostanza che sta prendendo campo tra gli antidolorifici è la **cannabis**, perché in seguito a degli studi è stato dimostrato che abbiamo dei recettori ancestrali, che confermano che nel passato eravamo capaci di produrre sostanze simili, perché se abbiamo un canale recettoriale per gli endocannabinoidi questo conferma che nel passato sono state usate o prodotte sostanze simili.

L'uso della cannabis si è rivelata efficace non tanto come antidolorifico vero e proprio, ma in tutti quegli stati spiacevoli causati ad esempio dalla chemioterapia, come nausea o depressione, questo perché vengono attivate aree nella corteccia che non ci fanno pensare al dolore e che ci instaurano uno stato d'animo più positivo. Viene quindi usata ad esempio nei dolori cronici.

È importante sapere anche cosa si intende con **effetto placebo**: con questo termine si intende una reazione fisiologica che si manifesta in seguito alla somministrazione di un rimedio farmacologicamente inerte.

In poche parole, dare ad una persona un finto medicinale, che a causa della coscienza stessa di sapere di assumere un qualcosa che fa bene, la persona può manifestare degli effetti positivi.

Si parla di *dolore*, *prurito* e *solletico*, che sono considerate come tre cose diverse. Abbiamo, sembra, dei recettori apposta per il prurito, mentre il solletico è una sensazione che non possiamo sottoporci da soli.



I sistemi discendenti che modulano la trasmissione dei segnali ascendenti del dolore.

A: Questi sistemi modulatori originano nella corteccia somatosensoriale, nell'ipotalamo, nella sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo, nei nuclei del rafe e in altri nuclei del bulbo ventrale rostrale. Gli effetti del complesso modulatorio si presentano in ognuno di questi siti e anche nelle corna dorsali.

B: Teoria del dolore a cancello. L'attivazione dei meccanocettori modula la trasmissione dell'informazione nocicettiva ai centri più alti.

C: Il ruolo dei neuroni a circuito locale contenenti encefaline nel controllo discendente della trasmissione del segnale nocicettivo.

Arete di controllo del dolore

Un'area di controllo del dolore è un punto delle vie di conduzione del dolore in cui possono essere inibiti gli impulsi provenienti dai recettori del dolore (nocicettori).

La prima di tale aree a essere stata identificata fu un segmento della sostanza grigia delle corna posteriori del midollo spinale (lamina I della sostanza grigia del midollo spinale secondo la definizione di Rexet et al.), chiamato *substantia gelatinosa*.

In essa, i terminali degli assoni dei neuroni che conducono impulsi dai recettori del dolore al midollo spinale fanno sinapsi coi neuroni che portano poi i medesimi impulsi all'encefalo.

Diverse decadi or sono, i ricercatori fecero una sorprendente scoperta riguardo a queste sinapsi della sostanza gelatinosa: è possibile inibire la conduzione del dolore attraverso questa lamina stimolando i recettori tattili della cute nell'area sede di un dolore.

Sulla base di questo dato venne elaborata una nuova teoria del dolore: *la teoria del controllo a cancello*, in base alla quale la lamina I funzionerebbe come un cancello che può chiudersi e impedire l'entrata degli impulsi dolorifici nelle vie ascendenti del cervello.

Una modalità per chiudere il cancello è quella di stimolare i recettori tattili della cute nell'area del dolore.

Oggi questo risultato si può ottenere per mezzo di un dispositivo denominato *stimolatore elettrico transcutaneo del nervo* (TENS).

La TENS applica un basso livello di stimolo per un lungo periodo di tempo: ne risulta la chiusura del cancello nel midollo spinale e il sollievo dal dolore.

In anni recenti sono state identificate le aree di controllo del dolore nel cervello, e precisamente nella sostanza grigia attorno all'acquedotto cerebrale e al terzo ventricolo (grigio periventricolare).

I neuroni di queste aree inviano i loro assoni in direzione discendente verso il midollo spinale per terminare nella lamina I, dove rilasciano i neurotrasmettitori rappresentati dalle encefaline.

Queste sostanze agiscono nel senso di impedire la conduzione degli stimoli dolorifici attraverso le sinapsi della lamina. In breve, le encefaline tendono a chiudere il cancello del dolore nel midollo spinale.

Riassumendo, intense stimolazioni transcutanee nella *zona grilletto* o nei punti dell'agopuntura riescono a dare sollievo al dolore avvertito in sedi distanti.

Si suppone che le stimolazioni intense possano attivare le aree cerebrali di controllo del dolore. Esse poi, inviano impulsi discendenti alla sostanza gelatinosa del midollo spinale chiudendo, in questa sede, il cancello che blocca la trasmissione del dolore ai centri superiori.

