

Dolore e altri disturbi della sensibilità somatica

prof. Cotrufo – 17/05/07

PREFAZIONE

Il motivo per cui il malato viene da voi è perché ha un vago dolore. Quindi bisogna imparare a conoscere il dolore, a distinguere i vari tipi di dolore, a trattare il dolore. Spesso nella medicina, soprattutto in chirurgia, non c'è una sufficiente attenzione alla sofferenza, un po' come lenire una sofferenza indebolisse il malato, le sue difese, e invece non è esattamente così, anzi probabilmente è esattamente il contrario. Ma intanto c'è stato un lungo periodo di tempo (probabilmente ancora è così) nel quale lo sforzo per lenire il dolore delle persone che soffrono è uno sforzo che in medicina non viene fatto adeguatamente. E invece non c'è sintomo più insopportabile del dolore: rispetto ad una sindrome deficitaria, anche importante, come ad esempio una paralisi, il dolore viene vissuto dal malato come sintomo più insopportabile. E allora voi tutti dovete essere attrezzati per comprendere, distinguere, e lenire il dolore dei vostri malati. Poi parleremo un pochino anche di altri disturbi della sensibilità (di cui però abbiamo già accennato, cioè i disturbi della sensibilità esteroceettiva e propriocettiva, che hanno una loro importanza).

DEFINIZIONE

Cominciamo con la definizione di dolore. Il dolore è sicuramente un'esperienza spiacevole; il dolore è una sensazione, ma è anche un'emozione (perché non c'è dolore che non determini una modificazione del nostro stato emozionale), e questa sensazione, questa emozione possono essere associate con un danno tissutale reale (il caso in cui ci si provochi una ferita) oppure potenziale (si sente dolore ma il danno del tessuto non si realizza, ma è come se si realizzasse) oppure può essere descritto nei termini di un tale danno (come nel caso del dolore senza stimolo); il dolore è una parte integrante della nostra esistenza.

In genere dichiaro che esiste sia un dolore somatico che un dolore psichico, strettamente interagenti tra di loro. Se per dolore psichico dobbiamo intendere la depressione, cioè il dolore di vivere, anche questa spesso causa dolore somatico (ad esempio la cefalea muscolo-tensiva, che è un equivalente depressivo); ma nello stesso tempo un dolore somatico, ad esempio un dolore da neoplasia, si accompagna a depressione, cioè determina uno stato di depressione, soprattutto il dolore cronico. Quindi dolore psichico e dolore somatico sono inscindibilmente legati tra di loro. Naturalmente bisogna conoscerli e distinguerli: è chiaro che se il pz ha una cefalea ed è depresso viene curato principalmente per la depressione e casomai si associa al farmaco antidepressivo un farmaco per il dolore; se il pz ha un dolore somatico con depressione secondaria si cura principalmente la causa del dolore somatico e poi eventualmente si associa una terapia antidepressiva. Un'anamnesi accurata e una valutazione clinica accurata dello stato emozionale di un individuo e delle patologie che possono condurre a questo dolore permettono di fare una diagnosi differenziata per trattare il malato nel modo migliore.

Il dolore viene distinto in:

- **acuto e transitorio**, che è localizzato e risulta chiaramente legato ad un evento che può essere uno stimolo meccanico, termico o chimico di alta intensità.

Il dolore non è soltanto un sintomo di malattia, non è una malattia (come in certi casi avviene), ma è una percezione salva-vita e salva-danno per tutto noi, se non avessimo la sensibilità dolorifica non elimineremmo e non ci allontaneremmo dalle cause di danno somatico. Il dolore, anche quello fisico, devono essere fisiologici. Ovviamente la prima distinzione che bisogna imparare a fare è tra un dolore:

- proporzionato allo stimolo
- sproporzionato allo stimolo
- senza stimolo

Se vedo una persona disperata, che piange, si lascia andare senza volontà di reazione, penso che sia gravemente depressa: se però so che questa persona ha perso un figlio non penso che abbia una malattia-depressione, ma una depressione fisiologica, una reazione depressiva proporzionata al danno. La stessa cosa accade se vedo una persona che piange per un dolore somatico e so che ha subito una grave ustione o è stata pugnalata. Quindi la relazione con lo stimolo è fondamentale per capire se un dolore è fisiologico o patologico. E' importante però non solo la relazione con lo stimolo ma anche la quantità in relazione con lo stimolo (posso avere una persona che a distanza di due anni dalla morte di un genitore ancora non riesce a riprendere la sua vita: lo stimolo c'è però la reazione è sproporzionata, visto che tutti noi cresciamo e ci sviluppiamo con la consapevolezza che prima o poi la morte ci separerà dai nostri genitori, ci prepariamo all'evento e il dolore lo proviamo tutti ma a distanza di due anni abbiamo ripreso il nostro percorso, la nostra vita, abbiamo recuperato i nostri interessi, abbiamo recuperato anche la gioia di vivere. Se non l'abbiamo recuperata lo stimolo c'è ma la reazione è patologica e quindi dobbiamo occuparci di quella reazione come patologia da curare. Lo stesso vale per i dolori somatici: posso avere una patologia come un'artrosi, una carie, che possono determinare un certo grado di dolore, ma se questo diventa troppo invalidante e ad esempio non cammino più perchè l'artrosi del ginocchio mi costringe a stare a letto, ho una reazione verosimilmente esagerata a quello stimolo ed è un dolore patologico).

- Il dolore ***cronico persistente o ricorrente*** rappresenta invece uno stato patologico ed è il principale indicatore di malattia in medicina.

Il fatto che sia persistente o ricorrente significa che dura nel tempo ma non necessariamente in continuità. Ad esempio l'emicranico ha un dolore cronico che non è non costante ma che viene per attacchi, per crisi di emicrania che durano 1-2 giorni, poi il dolore si esaurisce per tornare all'episodio successivo: è un dolore cronico ma non persistente, ma ricorrente. Oppure posso avere un dolore cronico persistente quando questo dura per mesi (come nel caso dei dolori al tratto lombosacrale, le lombalgie, che sono molto frequentemente dei dolori cronici persistenti in una persona che ha una patologia della postura o una grave artrosi).

Quindi questa è la prima distinzione che bisogna imparare a fare: capire se un dolore è acuto e transitorio, se è legato ad uno stimolo, se è proporzionato allo stimolo, o se è indipendente dallo stimolo o parzialmente indipendente dallo stimolo.

Il dolore cronico è quello che più frequentemente rappresenta una malattia, cioè qualcosa che richiede una cura costante da parte del medico per il malato, non è più neanche il dolore-sintomo ma è il dolore –malattia. Infatti l'emicrania, ad esempio, a seconda dei casi, deve essere considerata una malattia e il comportamento che bisogna avere è variabile a seconda della frequenza e ricorrenza degli attacchi e si deciderà se trattare solo l'attacco quando viene o trattare cronicamente nel tentativo di prevenire gli attacchi con una terapia a lunga durata.

Esempi di dolore acuto e cronico

ACUTO

- **Dolore chirurgico e post-operatorio:** chiunque sia stato operato conosce questo dolore. Anche qui c'è una grande variabilità. Il dolore, essendo una modalità di sentire, ha una grande variabilità individuale. Esattamente per lo stesso tipo di intervento ci saranno malati che si lamentano terribilmente del dolore e altri che lo sopportano benissimo. Inoltre c'è anche una grandissima variabilità temporale nello stesso individuo: se sono depresso lo stesso atto chirurgico nel momento di depressione mi determinerà molta più sofferenza rispetto ad un momento in cui sono felice e soddisfatto. Per cui esiste una grande variabilità interindividuale ma anche una variabilità temporale nello stesso individuo. Di tutto questo il medico deve tenere conto, non può prescindere. Se è vero che “non esistono malattie ma

esistono malati”, questo è ancora più vero per il sintomo dolore, e bisogna curare il malato e non avere una terapia standard che sia uguale per tutti gli operati;

- **Dolore da lesione osteo-articolare (frattura);**
- **Dolore da spasmo organo cavo (colica addominale, renale, colecistica);**
- **Dolore da parto:** cioè il dolore espulsivo;
- **Dolore ischemico miocardico:** è uno dei dolori più temuti ed è una fortuna che ci sia: tutto sommato se c'è molta più attenzione da parte dei malati all'infarto del miocardio rispetto all'infarto del cervello è proprio dovuto al fatto che l'infarto del miocardio si presenta con dolore mentre l'infarto del cervello non si presenta con dolore. Perciò la corsa all'ospedale, la richiesta d'aiuto da parte dell'infartuato del miocardio è molto più precoce rispetto a chi soffre di un ictus ischemico in cui ha un deficit neurologico, ma senza dolore. Il cervello, che è l'organo che percepisce il dolore, è completamente privo di recettori per il dolore: al cervello puoi fare quello che vuoi e non determinerai dolore. I nocicettori sono soltanto nelle meningi, nella parete dei vasi ma assolutamente non ci sono nel parenchima cerebrale. Un tumore che cresce nel cervello, ad esempio, non provoca dolore finché non determina ipertensione endocranica, che significa uno stato di stimolazione degli involucri meningei che invece sono ricchi di terminazioni algogene, per il dolore;
- **Dolore da ischemia acuta arteriosa periferica:** la muscolatura, sia il miocardio che i muscoli scheletrici, sono ricchi di terminazioni dolorifiche e quindi si capisce come un infarto muscolare di un arto possa determinare dolore;
- **Dolore cefalalgico:** può essere un dolore cronico (e allora è un dolore-malattia) oppure un dolore acuto (come nel caso di un'emorragia subaracnoidea che dà un dolore improvviso, iperacuto, i malati lo descrivono spesso come una pugnalata, dovuto al fatto che il sangue, riversandosi nello spazio subaracnoideo, tra aracnoide e pia, stimola i recettori per il dolore delle meningi.

CRONICO

- **Dolore degenerativo (muscolo-osteo-articolare):** come nel caso del dolore da artrosi, in qualunque articolazione capiti, ma i più frequenti sono quelli al rachide, soprattutto al rachide lombare. La percentuale di popolazione e la spesa sanitaria per il dolore al rachide sono enormi, anche se la loro valenza in termini di gravità è bassissima invece l'incidenza, la prevalenza e i costi per la terapia sono nella nostra società in continua ascesa (ci sono paesi come gli Stati Uniti in cui ci sono intere cliniche in cui trattano solo il dolore alla schiena);
- **Dolore neuropatico,** oggetto principale della lezione. Dolore neuropatico significa dolore legato ad una patologia propria del SN, cioè delle vie del dolore. L'esempio è quello della **nevralgia post-erpetica:** l'Herpes Zoster dopo la fase tipicamente erpetica, che è quella dell'eruzione vescicolare determina dolore, un dolore che è nella fase di eruzione erpetica ma che poi, se il nervo è stato gravemente danneggiato, diventa una nevralgia, un dolore cronico, che persiste anche quando ormai la reazione erpetica è completamente scomparsa e anche il virus è stato eliminato;
- **Dolore da ischemia cronica (da arteriopatia periferica cronica)**

Possiamo quindi avere dolori acuti, dolori cronici, da stimolo, senza stimolo, e il nostro interesse principale sarà il dolore neuropatico.

Metodologia di valutazione clinica del dolore

Come avvicinarci per cercare di capire il malato con dolore: noi dobbiamo prima di tutto cercare clinicamente di definire questo dolore. Quindi dobbiamo chiedere:

- **Cosa lo rende meno intenso?**
- **Cosa lo rende peggiore?**

È un'informazione importante: ad esempio se una persona ha una cefalea da ipertensione arteriosa l'unica cosa che lo rende meno intenso è un farmaco antipertensivo; una persona con un'ernia discale L5-S1, sente meno dolore se sta a letto con gli arti inferiori semiflessi, con una posizione su un fianco; invece ad arti inferiori estesi e in piedi sente più dolore. E' importante sapere cosa rende meno intenso e cosa aggrava il dolore, se c'è qualcosa ovviamente.

- A che cosa assomiglia?

Bisogna cercare di capire che tipo di sensazione dà, cercare di definire la qualità di questo dolore. Non è tanto facile perché il malato può non avere una terminologia a disposizione o un vocabolario sufficientemente elaborato per fare distinzione. Ad esempio il malato che soffre di mal di testa lo definisce come un peso, una morsa, un martello nella testa; quelli che soffrono di rizoapatia L5 o S1 definiscono il dolore sciatico come una pugnalata, una bruciatura, soprattutto quelli che soffrono di neuropatia diabetica (la sensazione dei "piedi che bruciano"). La qualità del dolore, del sentire e del percepire il dolore può certamente essere utile per orientarsi.

- Si diffonde in altre sedi?

La diffusione del dolore: abbiamo la necessità di conoscere la modalità di irradiazione di un dolore, perché spesso il dolore è proiettato in una regione del corpo che non è quella del danno. Ad esempio nel caso di una sciatica: fa male la superficie laterale della coscia, della gamba, l'alluce, ma la malattia è dietro la schiena. Dobbiamo quindi sapere che esiste la possibilità di una proiezione e di un'irradiazione del dolore che ti può portare lontano. Così come ci sono le proiezioni del dolore per le malattie viscerali, ancora più precisamente, conoscendo la rappresentazione nelle varie radici, nei vari nervi e nei vari mielomeri delle vie del dolore che provengono dai vari segmenti di arto, si può risalire alla sede della malattia (che nel caso di una lombosciatalgia è l'ernia discale oppure un'osteofita e più raramente altre patologie meno frequenti).

- Quanto è forte?

La quantità del dolore: qui interviene quel fattore individuale con grande importanza, perché quanto è violento e forte un dolore dipende molto dall'individuo, dal suo stato d'animo e spesso anche dall'età dell'individuo (i bambini sono ad esempio meno tolleranti per il dolore rispetto agli adulti). Ma è una domanda che bisogna fare perché il dolore è un sintomo che dobbiamo curare e se è vissuto e percepito come fortissimo, violento e insopportabile (anche se la causa non ci sembra che lo giustifichi) è da trattare come insopportabile, anche se non è una malattia mortale o un cancro. Non è da medico dire "Non hai niente" perché in realtà si pensa che il paziente sia un nevrotico, non è lenitiva di alcuna sofferenza, fa soltanto arrabbiare il paziente, ed equivale a dire che si ritiene che una nevrosi non sia uno stato patologico e che il paziente sia isterico, ansioso. L'obiettivo deve essere quello di lenire il dolore e non di convincere il malato che non si giustifica l'insopportabilità del dolore per quella malattia.

- C'è sempre o va e viene?

E' utile per la diagnosi di causa del dolore sapere se è un dolore stabile o che va e viene, cioè va per crisi.

In linea di massima, nella mia pratica clinica, ritengo che un dolore costante, sopportabile e compatibile con la vita di tutti i giorni e con una piena autonomia quotidiana sia rassicurante dal punto di vista delle possibili cause di quel dolore, indipendentemente dalla terapia che poi instaurerò o meno per lenirlo. La terapia poi deve essere comunque condivisa con il malato: se vivo con un piccolo dolore al collo però non è costante, è cronico ma sopportabile, lo sento solo se ci penso, faccio la mia vita regolarmente, decido con il mio medico se vale o meno la pena curarlo, prendere le medicine tutti i giorni, o cercarne piuttosto la causa per curarla, se mi fa male poco ma tutti i giorni il collo forse devo fare fisioterapia, nuotare in piscina, andare da un odontostomatologo per vedere se ho una malocclusione dentale.

SEMEIOTICA DEL DOLORE NEUROPATICO

Ci sono persone che, indipendentemente da uno stimolo, hanno dei dolori, in genere molto localizzati, che interessano cioè dei dermatomeri specifici, legati ad una patologia del S.N. , più spesso dei nervi periferici e meno spesso del S.N.C. , naturalmente sempre nell'ambito delle vie della sensibilità dolorifica, cioè quelle che si chiamano le vie del dolore. Il dolore neuropatico rispetto agli altri dolori è caratterizzato da modificazioni della sensibilità dolorifica. E' caratterizzato, cioè, dalla presenza di:

Sintomi/segni positivi:

- **Parestesie:** sensazioni senza stimolo, che possono essere descritte come formicolio, una sensazione che tutti hanno provato qualche volta al risveglio, che però può anche diventare cronico se lo stato di neuropatia è uno stato cronico.

Al mattino può capitare di avere formicolio al risveglio per compressione dei *vasa nervorum*; ciò manda in ischemia relativa il nervo, tanto che certe volte l'arto è come paralizzato, non si riesce a muovere, poi si cambia posizione, si incomincia a scuotere l'arto e riprende il movimento: man mano che il movimento riprende viene fuori questo violentissimo formicolio e poi tutto passa ciò è dovuto all'ischemia del nervo che rende disfunzionale il nervo stesso, con la produzione di potenziali d'azione senza stimolo, che si producono indipendentemente da uno stimolo, del tutto in modo non fisiologico). Le parestesie possono essere descritte anche come sensazioni di caldo/freddo quando l'arto non è caldo/freddo, oppure sensazione di pesantezza o di punture di tanti spilli.

- **Disestesie:** diverse dalle parestesie. Sono delle modalità alterate di percezione di uno stimolo, un'alterazione della qualità dello stimolo, non lo riconosco più per quello che è effettivamente (posso sentire in maniera diversa la puntura dell'ago); è molto simile ma non uguale alla ALLODINIA, che è soltanto una percezione di dolore per uno stimolo non nocicettivo (faccio una carezza sul piede di una persona che soffre per una grave radicolopatia lombosacrale o per una grave neuropatia sciatica o per una grave polineuropatia diabetica e questa salta perché ha sentito un violentissimo dolore). L'allodinia quindi è una disestesia, perché è una percezione di qualità dello stimolo diverso da quello che è, ma esclusivamente per il dolore mentre ci sono disestesie non allodinia, (posso avvertire come smussa una punta aguzza o sentire caldo ciò che è freddo).

- **Iperestesia: allodinia e iperalgesia:** l'iperlagesia è quella condizione per la quale io applico uno stimolo nocivo come la punta dell'ago e la persona avverte più dolore di quanto io non mi aspetterei sulla base della pressione che ho esercitato oppure più ampio rispetto alla regione che ho punto.

Essendo il dolore neuropatico un dolore da patologia del S.N., periferico e più raramente centrale io posso avere, insieme con il dolore con queste caratteristiche, possiamo avere anche:

Sintomi/segni negativi:

- **Ipoestesia**

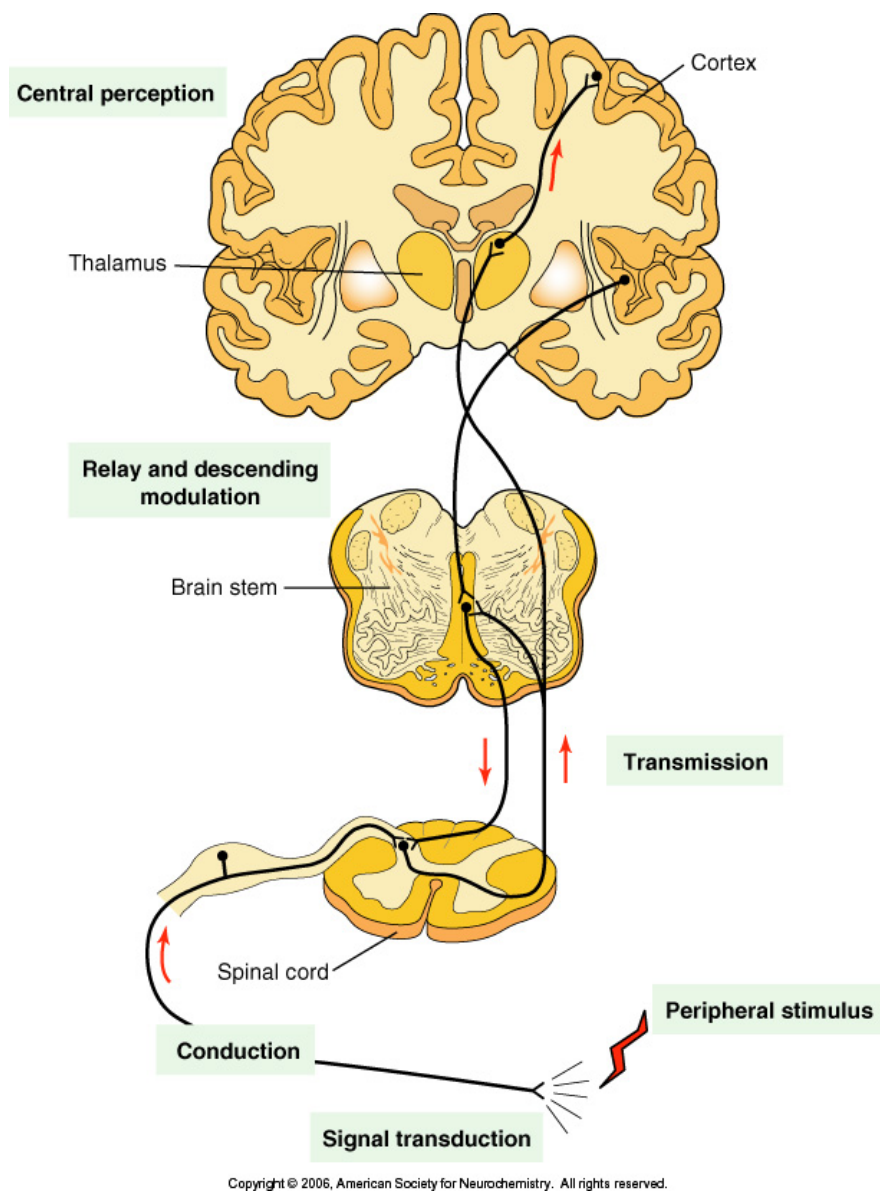
- **Ipoalgesia**

Per una neuropatia una persona può avere contemporaneamente dolore e ipoestesia, dolore e ipoalgesia e ciò meriterà un po' di approfondimento, perché sembrerà una contraddizione visto che pensiamo che uno escluda l'altro, ma non è così e anzi la combinazione è piuttosto tipica, tranne che in quelle condizioni che si chiamano nevralgie idiopatiche, di cui la nevralgia trigeminale idiopatica è la manifestazione più frequente. Già nella nevralgia post-erpetica, per chi abbia una

lesione radicolare importante, o lesione ganglionare importante da virus dell'Herpes Zoster, si associano il dolore urente con una ipoestesia e ipoalgesia.

FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

Adesso cerchiamo di definire la fisiopatologia del dolore, e in particolare del dolore neuropatico, il dolore-malattia, associato con un danno del S.N.



Questa immagine in parte ripete cose già dette ma c'è una cosa in più.

Lo stimolo viene esercitato nella regione dei recettori cutanei: dai recettori cutanei viene condotto verso il ganglio spinale e poi all'interno del midollo spinale (MS): qui, nella sostanza gelatinosa di Rolando, (che è parte dei cordoni posteriori), avviene la sinapsi tra il I neurone sensitivo termodolorifico e il II neurone sensitivo; questo poi va ad incrociarsi al davanti della commessura anteriore e poi ascende verso l'encefalo [nel fascio spinotalamico, nel cordone antero-laterale del MS]. Questo in parte si termina a livello della regione mesencefalica periacqueduttale ma fondamentalmente va al talamo, [sinapsi con il neurone sensitivo di III ordine nel nucleo ventro-postero-laterale] e poi dal talamo (dove c'è fisiologicamente una prima sensazione), va alla corteccia [parietale, aree somestesiche, corrispondenti alle aree 1, 2 e 3 del Brodmann] per l'identificazione precisa del dolore, la sede dello stimolo e del dolore e la sorgente del dolore).

[Alcune fibre spinothalamiche terminano nei nuclei intralaminari che proiettano sulla corteccia in maniera diffusa].

Esistono inoltre delle vie (vd. APPENDICE), che provengono soprattutto dal sistema limbico (a livello temporale) e che discendono verso la regione periacqueduttale, intorno all'acquedotto del Silvio, e poi verso i mielomeri spinali per fare sinapsi con degli interneuroni che regolano l'attività e l'eccitabilità dei neuroni sensitivi di II ordine. Questo è un punto importante perché è questo che ci dà conto della grande variabilità individuale rispetto al dolore, della variabilità nello stesso individuo di momento in momento, perché questa è la regione del cervello dove si elaborano le sensazioni emozionali e dove tutta la nostra vita di relazione si traduce in uno stato emotivo particolare. Se questa regione, attraverso questo circuito, influenza l'eccitabilità dei neuroni sensitivi di II ordine, è comprensibile come abbiamo questa grande variabilità nella nostra sensazione di dolore.

Avrete letto qualcosa sulla cosiddetta **TEORIA DEL GATE CONTROL DEL DOLORE** (vd. APPENDICE), la teoria del cancello, descritta da Melzack e Wall, i quali, per rendere evidente l'esistenza di un cancello, di una modulazione del nostro sentire o meno dolore indipendentemente dalla qualità e quantità dello stimolo applicato, facevano vedere l'espressione felice di un indigeno del Centro Africa, in cui, per motivi religiosi di rito, il giovane prescelto ogni anno per questa cerimonia, si lanciava da una palma alta 20 metri con una grosso amo conficcato nei muscoli paravertebrali, a livello dorsolombare, passato da parte a parte, a cui era legata una fune: il giovane si lanciava ed evitava di sfraccellarsi al suolo perché qualcuno ad un certo punto lo teneva in tensione e la palma si fletteva parzialmente; ciò stava a significare che si può raggiungere un livello di inibizione centrale lungo la via del dolore che chiude completamente la trasmissione sinaptica, inibendola al punto che uno stimolo così gravemente algogeno non faccia sentire dolore. Da allora (1965) la conoscenza sul dolore, sulla modulazione del dolore e sulle vie del dolore si è sviluppata moltissimo, e ciò si deve essenzialmente per la realizzazione di un'idea molto semplice. Melzack e Wall infatti si chiesero che se la morfina da millenni è il farmaco analgesico per eccellenza, e ne abbiamo un'evidenza clinica, e se sappiamo che esistono dei circuiti specifici per la sensazione del dolore, allora come agisce questa morfina? La morfina è stata quindi marcata con un isotopo radioattivo per vedere la distribuzione dei suoi recettori nel S.N.: si è avuta così la conferma che la morfina agisce in quanto ci sono recettori per essa esclusivamente lungo la via della sensibilità termo-dolorifica, ovvero la via spinothalamica, ma anche a livello periacqueduttale. Quindi la morfina, prodotto vegetale, agisce perché noi ne abbiamo fisiologicamente dei recettori. Ciò vuol dire che attraverso questi recettori si può chiudere totalmente il cancello, e una persona che aveva un dolore insopportabile da cancro può non avere più dolore per la chiusura del cancello e non per la scomparsa della sorgente del dolore, ovvero il cancro. Anche una persona che non è trattata con morfina effettivamente può avere uno stato d'animo che fisiologicamente mima la morfina. Ciò ha fatto pensare che esistono morfine endogene, cioè sostanze che il S.N. produce e che hanno la stessa azione della morfina sui recettori delle vie del dolore. Questa importantissima scoperta ha portato alla identificazione dei cosiddetti oppiacei endogeni, rilasciati soprattutto a livello della sinapsi tra neurone sensitivo di I e II ordine per la via termo-dolorifica e a livello della regione periacqueduttale dove c'è una delle terminazioni della via spinothalamica e che è anche la regione della sinapsi principale per il controllo cerebrale della via del dolore. E' diventato così evidente che gli stati d'animo in cui si sente più dolore sono quelle condizioni in cui questo sistema ad oppiacei endogeni funziona meno, per cui il cancello si apre e anche stimoli nocicettivi di piccola intensità vengono percepiti come gravemente algogeni. Questa chiusura o apertura del cancello agisce soprattutto a livello midollare.

Questo però certamente non dà conto del dolore neuropatico, ovvero del dolore senza stimolo.

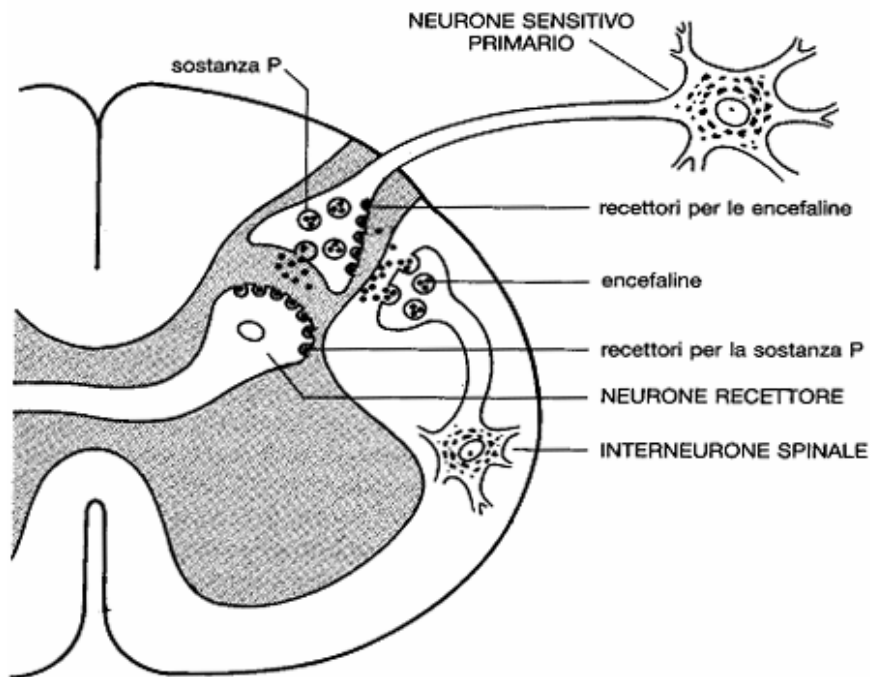
Fisiologicamente, possiamo sentire dolore per stimoli di varia natura: una volta si pensava che non esistesse una qualità diversa di nocicettori per la diversa qualità degli stimoli e invece si è visto che ci sono recettori di diverso tipo per sostanze chimiche diverse, per cui ci sono i recettori per il

dolore da freddo, il dolore da caldo, il dolore da acidi, da stimolo meccanico esagerato, il dolore da punture d'insetti. Da questi recettori che hanno modalità diverse per essere attivati, la via del dolore fisiologico viene portata lungo il decorso che abbiamo visto.

Abbiamo sostanzialmente due tipi di nocicettori o fibre o neuroni sensitivi di I ordine che vanno al MS o (ed è esattamente la stessa cosa) ai nuclei del trigemino nel del tronco encefalico (che sono il corrispondente della sostanza gelatinosa del Rolando e dei nuclei di Goll e Burdach: quando quindi parlo di corna posteriori mi riferisco anche ai nuclei del tronco encefalico, che sono nucleati ma sono la stessa cosa del corno posteriore):

- Fibre C, più sottili e amieliniche
- Fibre A δ , più spesse e mieliniche

Queste hanno una funzione un po' diversa nell'ambito della via del dolore e utilizzano anche neurotrasmettitori diversi. In tutte e due i casi si usa la via spino-talamica per risalire, tramite le proiezioni talamiche, alla corteccia somatosensitiva (parietale), alla corteccia cingolata e al sistema limbico e questo vi dà conto del vissuto emozionale del dolore. Così come il nostro vissuto emozionale influenza la percezione e sensazione di dolore, così anche il dolore influenza lo stato emozionale.



Questa è un'immagine che presenta una sinapsi tra neurone sensitivo di I ordine e di II ordine, che avviene nella sostanza gelatinosa di Rolando: è interessante perché mostra come già a livello presinaptico, nella stessa sinapsi, sul neurone del ganglio spinale (neurone sensitivo di I ordine) ci siano nella stessa sinapsi recettori e neurotrasmettitori che mediano l'eccitazione (che favoriscono la trasmissione) e recettori e neurotrasmettitori che mediano l'inibizione: quindi evidentemente non c'è soltanto una modulazione centrale della sensazione di dolore per effetto delle sinapsi che si instaurano tra i neuroni encefalici e quelli midollari, ma c'è anche una regolazione all'interno della stessa sinapsi. Per cui, se prevarranno i neurotrasmettitori che inibiscono attraverso l'interazione con questi recettori (GABA, glicina e oppiacei endogeni) sugli eccitatori (glutammato e Sostanza P) ci sarà una chiusura del cancello; se invece prevalgono gli eccitatori sugli inibitori si avrà una apertura del cancello. Quindi i meccanismi utilizzati per la modulazione del dolore non solo soltanto i neuroni che influenzano la trasmissione sinaptica tra neurone sensitivo di I e II ordine, ma

anche all'interno della stessa sinapsi tra I e II c'è la possibilità di modulare, e questo meccanismo aggiuntivo rende ancora più complessa la modulazione.

Questo accade fisiologicamente.

Tra gli oppiacei endogeni, le **endorfine** e le **encefaline** sono stati chiaramente individuati: sono neurotrasmettitori peptidergici, fatti da pochi amminoacidi (soprattutto le encefaline): agiscono attraverso interneuroni encefalinergici che vengono influenzati dai neuroni encefalici [serotoninergici]. L'attivazione di questi interneuroni determina la liberazione di encefalina, e questa agisce sulla terminazione presinaptica del neurone sensitivo di I ordine, depolarizzandola, cioè funziona da neurotrasmettitore eccitatorio su questa membrana presinaptica: questa depolarizzazione della membrana presinaptica può, a seconda dell'entità di depolarizzazione, annullare completamente il potenziale d'azione proveniente dai nocicettori periferici oppure, per depolarizzazioni non sufficienti ad annullare il potenziale, può ridurre l'escursione elettrica della depolarizzazione, riducendo di conseguenza la quantità di glutammato e sostanza P liberati da questa terminazione presinaptica, perché c'è un rapporto stochiometrico tra entità della depolarizzazione presinaptica, quantità di calcio che entra all'interno della presinapsi e quantità di neurotrasmettitore che viene liberato: maggiore è l'escursione del potenziale (ad es. da -100 a +20 mV è maggiore l'escursione rispetto a tra -70 e +20) maggiore è la quantità di calcio che entra all'interno della presinapsi attraverso i canali del Ca a voltaggio dipendenti e maggiore è la quantità di neurotrasmettitore che viene liberato. Di conseguenza la eccitazione prodotta dalla liberazione di encefalina sulla membrana presinaptica, depolarizzando la terminazione presinaptica riduce o abolisce la liberazione di neurotrasmettitori eccitatori del neurone sensitivo di I ordine: questa è una modalità per aprire e chiudere il cancello, modulare l'attività. Questo è dunque un meccanismo di inibizione presinaptica; l'inibizione post sinaptica, invece, agisce iperpolarizzando la membrana post sinaptica tramite l'apertura di canali per il Cl (GABA) o per il K (acetilcolina).

Ricordiamo che nel fascio spino-talamico anteriore decorrono essenzialmente le vie della sensibilità termo-dolorifica per le sensazioni meno specifiche, meno localizzatorie e che non permettono di identificare la qualità dello stimolo (meccanico, termico, chimico ecc) e quelle viscerali. La percezione della sensazione di dolore è comunque a livello della corteccia cerebrale.

Finora abbiamo visto le vie e le modalità di funzionamento in condizioni fisiologiche, ora vediamo cosa accade nel dolore neuropatico.

IL DOLORE NEUROPATICO

Nel dolore neuropatico abbiamo essenzialmente un dolore senza stimolo, più o meno grave, talora insopportabile. Cosa può esserci dietro? Ci sono dei fenomeni essenzialmente di sensibilizzazione e di autogenerazione di potenziale.

1) La **sensibilizzazione** può essere centrale o periferica. Per centrale si intende la sensibilizzazione che si fa tra neurone sensitivo di I e di II ordine, dove si possono realizzare dei meccanismi soprattutto di ipersensibilità recettoriale a neurotrasmettitori che sono diventati deficitari perché appunto c'è una neuropatia (per cui può ad esempio esserci un relativo spopolamento neuronale). Si ha quindi una iperespressione di quei recettori per i neurotrasmettitori eccitatori: questa è la sensibilizzazione centrale, come conseguenza della neuropatia puoi avere una sensibilizzazione centrale da aumento dell'espressione dei recettori per i neurotrasmettitori eccitatori di quella via. Esiste un rapporto stochiometrico tra numero di recettori che sono stati attivati e numero di canali aperti e quantità di elettroliti, quindi sodio e poi potassio, che si muovono attraverso la membrana postsinaptica. Quindi più recettori sono attivati e maggiore è l'effetto, indipendentemente a questo punto dalla quantità di neurotrasmettitore che è stato liberato. Non c'è però solo la sensibilizzazione centrale. E' stato visto che ci sono delle modificazioni plastiche a livello del corno dorsale del midollo spinale che contribuiscono al dolore neuropatico. Ciò spiega l'allodinia, perché se è vero che fisiologicamente noi percepiamo come dolore uno stimolo che colpisce e attiva i nocicettori, come mai non stimolando più nocicettori ma con una carezza si può provocare dolore? Ciò accade

perché per denervazione dei neuroni sensitivi di II ordine della sostanza gelatinosa Rolando si può avere una arborizzazione preterminale di neuroni sensitivi di I ordine per la sensibilità tattile che vanno a fare sinapsi nuove con i neuroni sensitivi di II ordine della via del dolore: in questa maniera possiamo capire come uno stimolo tattile generalmente piacevole come è una carezza può essere percepito come dolore perché la sensazione tattile attiva i neuroni sensitivi di II ordine della via del dolore. Il cervello non riesce a lavorare e a decodificare i segnali che gli arrivano se non in base ai circuiti attraverso i quali gli arrivano, per cui se gli arriva lungo la via del dolore uno stimolo, un impulso che in realtà sulla cute si era originato per una carezza lo percepisce come dolore. Ad esempio: nell'arto fantasma una persona che non ha più una mano può sentire un terribile dolore alla mano che non ha più, perché il cervello non sa che la mano non c'è fino a quando continuano a generarsi potenziali di azione che arrivano al cervello, nella regione di rappresentazione della mano, dal neuroma di amputazione, cioè lì dove sono rimasti i monconi prossimali dei nervi tagliati dall'amputazione.

La plasticità al livello delle terminazioni tra I e II neurone sensitivo dà quindi una possibile spiegazione della allodinia, ma anche dell'iperalgisia, in cui quindi abbiamo una abnorme rappresentazione di collegamenti tra I e II neurone sensitivo.

Sono tantissime le neuropatie che possono condurre a dei dolori neuropatici:

Eziologia	Esempi
Diabete	Polineuropatia simmetrica distale; neuropatie focali
Deficit vitaminico	Vitamina B1, B2, B6
Insuff. renale	Polineuropatia simmetrica distale
Disproteïnemia	Mieloma multiplo, Macroglobulinemia di Waldstrom, crioglobulinemia
Amiloidosi	Può essere associata a disproteïnemia
Infezioni	Virus da immunodeficienza umana, Mal. di Lyme, Varicella Zoster
Sarcoidosi	Mononeuropatia multipla, polineuropatia simmetrica
Tossine	Metalli pesanti, alcool
Farmaci	Antiblastici
Vasculitica	Collagenopatie vascolari, poliarterite nodosa, granulomatosi di Wegner
Paraneoplastica	Neuropatie sensitive subacute, polineuropatie sensitivo-motorie
Ereditaria	Mal. di Fabry, neuropatie sensitive ereditarie
Traumatica	Lesione di nervo, plesso brachiale-plesso lombosacrale o singoli nervi
Idiopatica	Nessuna eziologia dopo un'accurata valutazione

Oggi nel mondo la causa più frequente è la neuropatia diabetica, ma ci sono anche quella carenziali, per insufficienza renale, quelle virali, ereditarie, paraneoplastiche, vasculitiche, iatrogene, da traumi e quelli idiopatiche che possono determinare dolori neuropatici. Quindi fare la diagnosi di dolore neuropatico, di per sé non permette di dire quale sia la neuropatia che c'è sotto, è un'analisi che va fatta con altri sistemi, ovvero la diagnostica delle neuropatie e possibilmente la diagnostica delle eziopatogenesi delle neuropatie.

2) L' **autogenerazione** di potenziali è l'altro meccanismo importante che dà conto del dolore neuropatico come dolore senza stimolo (del tipo parestesico, cioè un dolore bruciante senza nessuno stimolo, quindi non è allodinia, non è iperalgesia né iperpatia). Questo si vede soprattutto nelle neuropatie demielinizzanti. Uno dei meccanismi generali di patologia del S.N. è il disturbo della conduzione per patologia mielinica. La cosa più rilevante è che per demielinizzazione di due

internodi successivi di conseguenza c'è l'interruzione della conduzione del potenziale d'azione e il risultato finale è la perdita dell'impulso come se fosse stato sezionato l'assone. Ciò è dovuto al fatto che nei neuroni mielinici si ha una compartimentalizzazione a livello dei nodi di Ranvier dei canali per il sodio, potassio, oltre che della pompa Na⁺/K⁺. I nodi di Ranvier sono quei tratti non mielinizzati lungo gli assoni mielinici che stanno tra due internodi. Questo ha una straordinaria importanza, abbiamo moltissimi vantaggi dall'aver quasi tutto il nostro S.N. mielinizzato, ma abbiamo anche un piccolo svantaggio: negli internodi, non essendoci più canali e pompe, il potenziale non riesce ad essere condotto per contiguità [come accade invece nelle fibre amieliniche] e quindi perdiamo la condizione per due internodi demielinizzati. Se la demielinizzazione è cronica, in particolare nel S.N.P. dove una cellula di Schwann provvede alla mielinizzazione di un internodo, si ha che per demielinizzazione, incominciano ad essere sintetizzati nuovi canali Na e K immaturi che non riescono ad avere la stessa regolazione dei canali dei nodi di Ranvier. Questi mantengono il potenziale della membrana in uno stato di relativa depolarizzazione, che comporta una ipereccitabilità del tratto demielinizzato. Questa ipereccitabilità del tratto demielinizzato fa sì che tu possa avere una trasmissione faptica, cioè di lateralità. La mielina, infatti, ci protegge dalla depolarizzazione faptica, cioè dal rischio che un potenziale di azione che viaggia lungo un assone possa coinvolgere per contiguità gli assoni vicini, visto che lì si forma un campo elettrico che potrebbe portare alla depolarizzazione di neuroni vicini, e ciò farebbe perdere precisione e specificità al funzionamento del nostro sistema nervoso (se voglio muovere soltanto questo dito devo poter muovere solo questo dito e per trasmissione faptica potrebbe non accadere). Quando un assone viene demielinizzato non viene più protetto da questo isolante elettrico che è la mielina (come il rivestimento di plastica o di gomma dei cavi elettrici) e quindi per contiguità può essere coinvolto da depolarizzazioni nelle aree vicine. In più sono ipereccitabili perché sono relativamente depolarizzati (ricordate che i disordini dell'eccitabilità per eccesso derivano da una relativa depolarizzazione dei neuroni, perché il limite soglia si raggiunge più facilmente) e basta che vengano un po' depolarizzati per trasmissione faptica che parte il potenziale d'azione. Ciò spiega il fatto che si abbia anestesia o ipoestesia o ipoalgesia in un territorio e contemporaneamente dolore neuropatico nello stesso territorio: perché hai da una parte un danno del circuito, per cui non hai più una fisiologica sensibilità, e dall'altra parte hai la generazione di potenziali d'azione che ti possono determinare dolori senza stimolo e poi la sensazione di dolore per stimoli che non sono nocicettivi.

[Domanda] Anche il malato di sclerosi multipla può avere un dolore neuropatico, anche se il dolore neuropatico da patologia del S.N.C. è meno frequente rispetto a quello da patologia del S.N.P. Anzi, esiste una modalità di dolore nella sclerosi multipla, la nevralgia trigeminale, che è del tutto sovrapponibile alla nevralgia trigeminale idiopatica. Tanto è vero che, sapendo che la nevralgia trigeminale idiopatica è praticamente inesistente prima dei 50 anni, se un giovane di 20 anni ha una nevralgia trigeminale è molto probabile che il problema sia la sclerosi multipla e si fa la diagnostica per la SM.

[Domanda] Nell'epilessia i neuroni corticali e della Sostanza Reticolare ascendente sono ipereccitabili e quindi si ha una manifestazione epilettica mentre nel dolore neuropatico il neurone sensitivo di II ordine è ipereccitabile per cui la manifestazione è il dolore nevralgico: il meccanismo è lo stesso ma la sintomatologia è diversa.

Razionale della terapia del dolore neuropatico in base alla fisiopatologia

- **Incrementata attività delle fibre sensitive nocicettive (farmaci bloccanti i canali del sodio):** al primo posto ci sono farmaci che sono usati anche nell'epilessia, molti dei farmaci antiepilettici hanno esclusivamente o anche questo meccanismo di azione;
- **Inibizione dei canali del calcio;**

- **Aumento della sensibilità dei neuroni del corno posteriore del midollo spinale (*farmaci bloccanti i recettori NMDA del glutammato*):** sono in sperimentazione (non è stato ancora provato che siano efficaci sul piano clinico) e sono sostanze che bloccano quei recettori iperespressi nel neurone sensitivo di II ordine come conseguenza della neuropatia (e poi determinano una iperpatia, una iperalgesia ecc). Inoltre, dal momento che abbiamo visto che c'è un bilanciamento variabile tra componenti eccitatorie per lo più glutammatergiche e componenti inibitorie per lo più GABAergiche nella sinapsi tra I e II neurone sensitivo, allora le possibilità terapeutiche sono o l'inibizione del recettore NMDA per il glutammato o il:
- **Potenziamento della trasmissione GABAergica:** e anche qui molti dei farmaci antiepilettici hanno come meccanismo di azione unico o additivo quello di potenziare il tono GABAergico;
- **Ridotta attività dei meccanismi di inibizione centrale della via del dolore (*farmaci che potenziano la trasmissione serotoninergica e noradrenergica*):** i neuroni cerebrali che producono modulazione inibitoria centrale sulla sinapsi tra neurone sensitivo di I ordine di II ordine utilizzano sostanzialmente come neurotrasmettitori la serotonina e la noradrenalina: dal momento che disponiamo di farmaci antidepressivi che hanno come meccanismo di azione quella di potenziare la trasmissione serotoninergica e/o noradrenergica, allora possiamo utilizzare gli antidepressivi (sia i triciclici che quelli di nuova generazione, ovvero gli inibitori del re-uptake della serotonina e noradrenalina) per migliorare l'inibizione centrale della via del dolore.

Quindi abbiamo una serie di armi che naturalmente si sviluppano man mano che si conosce sempre meglio la fisiopatologia del dolore neuropatico.

APPENDICE: DOLORE – Controllo delle afferenze

Meccanismi spinali

(Testo di Anatomia umana – Mezzogiorno – Piccin – pag. 437-438 + [aggiunte])

Da qualche tempo è stata prospettata l'ipotesi che le afferenze nocicettive, giunte al midollo spinale, siano sottoposte ad un meccanismo di controllo tonico, con la mediazione di interneuroni della sostanza gelatinosa (Melzack e Wall, 1965): si tratta della teoria del controllo a cancello del dolore. Nel meccanismo del gate control, giocano un ruolo fondamentale gli interneuroni della sostanza gelatinosa del Rolando (lamina II), e le modalità di terminazione delle fibre spesse A α e A β [afferenze non nocicettive del sistema lemniscale] e delle fibre sottili C [afferenze nocicettiva]. In modo esemplificativo possiamo dire che le fibre spesse (L) e le fibre sottili (S), prima di terminare nel nucleo proprio del corno posteriore (lamine IV-VI), emettono collaterali che prendono sinapsi con interneuroni inibitori della sostanza gelatinosa. Tali collaterali si comportano nel modo seguente: gli impulsi veicolati dalle fibre spesse, [che viaggiano ad alta velocità], eccitano(+), mediante il ramo collaterale, gli interneuroni della sostanza gelatinosa; quelli trasmessi dalle collaterali delle fibre sottili, [che viaggiano a minore velocità], (S) inibiscono(-) gli interneuroni della sostanza gelatinosa (SG). I segnali condotti dai terminali di entrambi i tipi di fibre sono, invece, tutti eccitatori dei neuroni del nucleo proprio del corno posteriore (SPCP). Sappiamo che gli stimoli nocicettivi prevalentemente eccitano le fibre C, le quali, con i loro rami collaterali, inibiscono gli interneuroni della sostanza gelatinosa, con il risultato di una disinibizione della trasmissione dei segnali nocicettivi e apertura del cancello. Con l'apertura del cancello si ha una scarica nocicettiva sul nucleo proprio del corno posteriore, i cui neuroni, attraverso la via spino-talamica, conducono gli stimoli nocicettivi a livello della corteccia cerebrale. Al contrario, gli stimoli che giungono agli interneuroni della sostanza gelatinosa, attraverso i rami collaterali delle fibre spesse, hanno un'azione eccitatrice sugli interneuroni inibitori [che elevano la soglia di attivazione dei neuroni sensitivi di II ordine tramite inibizione post-sinaptica], determinando un'accentuazione della inibizione, la quale tenderà a chiudere il cancello. Questa complessa organizzazione è alla base di un

"circuito locale", ove si realizza una fondamentale modulazione da cui dipende la frequenza ed il pattern dei potenziali d'azione in uscita verso il sistema spino-talamico, il quale provvede all'attivazione della percezione cosciente degli stimoli nocicettivi e relative risposte comportamentali.

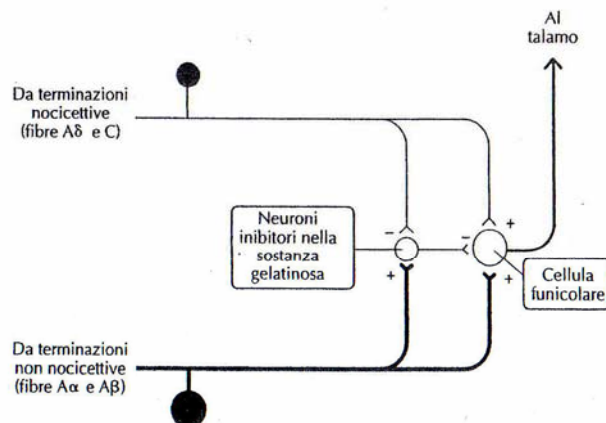
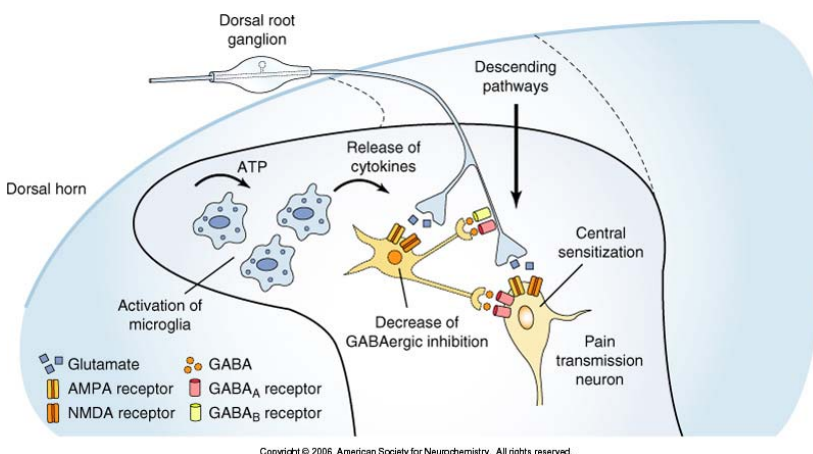


Figura 19.2 Rappresentazione semplificata della teoria del controllo a cancello del dolore. Le fibre sensitive non nocicettive stimolano gli interneuroni inibitori, mentre le afferenze nocicettive li inibiscono. Un incremento dell'input non nocicettivo ridurrà quindi la frequenza di scarica dei neuroni del fascio spino-talamico.



Va, tuttavia, segnalato che la "sensibilità" di tale dispositivo può venire modificata da sistemi di controllo discendenti da vie sovraspinali.

Vie nervose discendenti

(*Anatomia del Sistema Nervoso umano – Barr – McGraw-Hill – pag. 273-274 + [aggiunte]*)

Le vie nervose discendenti modificano l'attività di tutti i sistemi di fibre ascendenti; esse sono importanti in quanto controllano le risposte coscienti e riflesse agli stimoli dannosi. In circostanze di stress emotivo intense possono essere aboliti sia la coscienza soggettiva del dolore che il verificarsi di riflessi difensivi. Questo effetto è probabilmente mediato da fibre corticospinali che originano dal lobo parietale e terminano nel corno dorsale. Un altro dispositivo di controllo è esercitato da determinate vie nervose reticolospinali. La meglio conosciuta di queste è il fascio rafespinali, il quale origina dai neuroni dei nuclei del rafe della formazione reticolare del midollo allungato, principalmente da quelli del nucleo magno del rafe. Gli assoni amielinici di questo fascio attraversano il funicolo dorsolaterale del midollo spinale e si crede che si servano della serotonina come neurotrasmettitore. La più alta densità di terminazioni sinaptiche contenenti serotonina (che si vedono con i metodi istochimici per le amine) si trova nella sostanza gelatinosa (lamina II). Il nucleo magno del rafe è influenzato a sua volta dalle fibre discendenti provenienti dalla sostanza grigia periacqueduttale (GPA) del mesencefalo. La stimolazione elettrica del nucleo magno del rafe, o della sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo, provoca profonda analgesia. Questa è annullata sia dalla sezione trasversa del funicolo dorsolaterale che dalla somministrazione di naloxone o di farmaci simili che antagonizzano gli effetti della morfina e degli oppiacei. Per di più l'azione analgesica degli oppiacei è soppressa dalla sezione trasversale del funicolo dorsolaterale. L'azione degli oppiacei e dei loro antagonisti

è da attribuire a molecole che si legano selettivamente a queste sostanze (recettori oppiacei) sulla superficie dei neuroni di parecchie parti dell'encefalo. La normale funzione dei recettori oppiacei è quella di legare pentapeptidi di origine endogena note come encefaline. Queste funzionano sia come neurotrasmettitori che come neuromodulatori. I neuroni che contengono encefaline sono stati identificati istochimicamente e comprendono alcuni interneuroni della sostanza gelatinosa della lamina II e altre grosse cellule funicolari (cellule di Waldeyer) della lamina I. [A questo livello le encefaline sono utilizzate, da parte degli interneuroni della sostanza gelatinosa, come neurotrasmettitori di sinapsi asso-assoniche che producono inibizione pre-sinaptica sui neuroni sensitivi primari nocicettivi, depolarizzandoli. La depolarizzazione del neurone sensitivo primario prodotta dalla sinapsi asso-assonica a livello presinaptico con l'interneurone encefalinergico, aumenta l'eccitabilità del neurone sensitivo primario: ciò determina che il neurone, già depolarizzato, scarichi all'arrivo anche di un impulso di minore grandezza, producendo un potenziale transmembrana di azione (PTA) di minore ampiezza (fino al blocco del PTA): poiché dall'entità del PTA dipende stochiometricamente l'apertura dei canali per il Ca^{2+} a voltaggio dipendenti e poiché da questi dipende la fusione delle vescicole di neurotrasmettitore con la membrana presinaptica, se il PTA è minore si liberano minori quantità di neurotrasmettitore (fino al blocco della trasmissione sinaptica)]. Le encefaline si ritrovano anche nella sostanza grigia periacqueduttale (GPA) e nel nucleo magno del rafe. Queste stesse regioni possiedono anche una grande concentrazione di recettori oppiacei. L'azione analgesica della morfina e degli oppiacei può essere attribuita alla simulazione degli effetti delle encefaline endogene sui neuroni che possiedono sulla loro superficie recettori oppiacei. I principali luoghi anatomici di azione sono ovviamente la sostanza grigia periacqueduttale, il nucleo magno del rafe e il corno dorsale. Molte altre parti del sistema nervoso centrale contengono encefaline, specialmente i neuroni dei circuiti locali. Queste regioni possono essere la sede di altre azioni farmacologiche degli oppiacei come la nausea, la soppressione della tosse, l'euforia e lo sviluppo di assuefazione.