

Lezione 8 "Fisiopatologia dei disordini della sensibilità, con particolare riguardo al dolore neuropatico" - Cotrufo

Prima di tutto l'organizzazione della sensibilità somatica:

Noi intendiamo per sensibilità somatica quella che deriva dal nostro corpo ed è escluso da questo argomento la enterocezione cioè la sensazione che noi possiamo avere dei nostri visceri che per fortuna non abbiamo. Ne abbiamo sensazione quando c'è un motivo di malattia per cui ci fanno male (ci fa male lo stomaco, ci fa male il fegato ecc...) quindi è esclusa però abbiamo nell'ambito della sensibilità somatica sia una esterocezione che una propiocezione. Entrambe sono molto importanti.

La propiocezione è molto importante per la nostra attività. Noi abbiamo assolutamente bisogno di conoscere la posizione nello spazio dei nostri segmenti corporei ogni volta che ne abbiamo bisogno e spesso inconsapevolmente. Sono quelli che ci permettono di non aver bisogno di guardare continuamente dove mettiamo i piedi, di sapere dove mettiamo i piedi, di sapere cosa stanno facendo i nostri piedi senza che li guardiamo. Pensate ai quadrupedi per esempio ai quadrupedi con attività particolare come le caprette tibetane che si arrampicano su queste vette incredibili del Tibet dove hanno rocce con piccoli appoggi per le zampe e non precipitano, sanno esattamente dove stanno le loro zampe posteriori senza guardarle ovviamente. Quindi la propiocezione è fondamentale ed è fondamentale per il nostro movimento continuamente per cui la propiocezione viaggia molto rapidamente. E poi l'esterocezione che è fondamentale per avvertirci delle variazioni imposte al nostro corpo dall'ambiente e quindi le cose che ci toccano, le cose calde, le cose fredde, le cose che ci possono fare male e quindi ha un fondamentale ruolo protettivo e informativo sull'ambiente. Queste sensibilità somatiche prevedono la presenza di recettori sulla cute e sulle mucose per l'esterocezione mentre invece sui muscoli, sui tendini, sulle articolazioni ecc.. per la propiocezione. E ci sono dei recettori specifici che hanno questa localizzazione e che vengono stimolati, eccitati da uno stimolo adeguato. Vengono stimolati in modo piuttosto specifico per esempio dall'allungamento di un muscolo o di un tendine ecc... e questo diventa un potenziale di recettore che poi se raggiunge una certa intensità diventa un potenziale propagato che viene condotto verso il SNC attraverso gli assoni periferici dei neuroni gangliari cioè dei gangli spinali o dei gangli encefalici (es. ganglio di Gasser per il trigemino) dove c'è il loro corpo cellulare. Ci sono vari tipi di assoni che in base alla loro dimensione e in base alla loro mielinizzazione vengono distinti e che conducono forme diverse di sensibilità perchè sono collegati con recettori particolari. Quindi è chiaro che le fibre A-alfa che sono le più veloci sono quelle della propiocezione in quanto sono collegate con i propriocettori. Quelle A-beta che sono anch'esse veloci ma meno veloci delle alfa sono collegate con il tatto cioè sono esteroceettive quindi sono collegate con i recettori tattili che stanno sulla cute e che sono particolarmente densi sui polpastrelli delle dita. Quelle invece A-delta e C sono più lente e sono collegate con i termorecettori e poi le terminazioni libere per la ricezione del dolore e quelle C non sono proprio mielinizzate e sono le più lente di tutte nella conduzione. Quindi poi arrivano al livello del ganglio e dal ganglio, vi ricordate che i neuroni sono dei neuroni a T cioè che hanno poi prolungamento centrale che entra nella composizione della radice posteriore e poi una volta che entra il prolungamento centrale nel contesto del parenchima del midollo spinale o del tronco encefalico per il nervo trigemino a questo punto a seconda del tipo di neurone sensitivo di primo ordine cioè quello periferico prenderà una via e le vie sono quella cosiddetta lemniscale o quella extralemniscale. La lemniscale è quella che va a comporre il cordone posteriore. Voi vi ricordate perchè io ve l'ho già detto che i neuroni sensitivi di primo ordine fanno sinapsi al livello del corno posteriore se appartengono al gruppo A-delta e C mentre invece se appartengono al gruppo A-alfa e A-beta non fanno

sinapsi al livello del corno posteriore e vanno nella via lemniscale e faranno sinapsi al livello dei nuclei di Goll e Burdach o gracile e cuneato che stanno nel bulbo. Questo è importante per capire come una lesione può determinare una sindrome sensitiva perchè c'è questa dissociazione al livello del midollo. Una caratteristica fisiologica della sensibilità è che il cervello percepisce uno stimolo di una certa intensità sulla base della frequenza ma un'altra caratteristica molto importante è che se uno stimolo persiste si ha un adattamento e il cervello non percepisce più la sensazione. Questo è per fortuna così sarebbe veramente tragico se avvertissimo di avere le scarpe tutta la giornata, in realtà noi avvertiamo di avere le scarpe soltanto quando ce le mettiamo oppure quando ci fanno male ma altrimenti noi i nostri vestiti ecc ecc non li avvertiamo più una volta che li abbiamo messi ma questo anche per il sistema sensoriale cioè noi napoletani non ci rendiamo conto del rumore in cui viviamo perchè il sistema si adatta, ci danneggia ma si adatta cioè non lo sentiamo di più ad un certo punto il rumore di sottofondo però se qualcuno lo registra con un apparecchio che non va incontro a questo adattamento cioè a questa specie di desensibilizzazione si vede che noi viviamo con un rumore di sottofondo pazzesco. L'intensità dello stimolo è percepito sulla base della frequenza il che vuol dire che se io applico uno stimolo molto intenso questo non determina un ampliamento del numero di reclutamento di neuroni ma determina un aumento della frequenza di scarica (riprende questo concetto sullo stimolo anche dopo). Questa è un'immagine che voi già conoscete: tanto per ricordarlo questi sono i gangli spinali, questi sono i neuroni T, questi sono i prolungamenti periferico collegato con i recettori, questo invece è il collegamento centrale che forma la radice posteriore che è questa qua. E poi la divisione le fibre che fanno sinapsi nel corno posteriore e le fibre che non fanno sinapsi. La sindrome al livello midollare è diversa perchè le fibre che fanno sinapsi al livello del mielomero corrispondente poi si incrociano al livello mielomero e ascendono verso l'alto controlateralmente già nel midollo subito dopo l'ingresso nel mielomero. Mentre invece quelle della via lemniscale che non fanno sinapsi nel corno posteriore ascendono omolateralmente per tutto il midollo fino al bulbo e poi al livello del bulbo fanno sinapsi e poi vanno controlateralmente però anche nel troncoencefalico cioè prima di arrivare al talamo c'è una certa separazione tra la via lemniscale che è mediale o paramediana mentre invece la via non lemniscale o spino-talamica è molto più laterale per cui sono abbastanza separate e tu puoi avere una lesione che interessa la via lemniscale senza interessare l'altra e viceversa. Poi al livello pretalamico si fascicolano, si mettono tutte insieme e poi c'è la sinapsi e poi c'è la capsula interna e poi c'è l'apertura a ventaglio al livello della corteccia parietale cioè immediatamente postrolandica e dove c'è la rappresentazione somatotopica dei nostri dermatomeri, dei nostri tendini, dei nostri muscoli, delle nostre articolazioni per cui noi abbiamo una percezione che è una percezione localizzatoria. E qui c'è la stessa grande differenza che c'è per il movimento cioè noi abbiamo una rappresentazione molto asimmetrica, è chiaro che abbiamo una grande rappresentazione della mano, della faccia e abbiamo una rappresentazione molto inferiore del nostro tronco, della radice degli altri. Allora noi abbiamo 3 neuroni sensitivi per la sensibilità fino alla corteccia sensitiva primaria quindi il neurone sensitivo di primo ordine è quello che va dal recettore periferico alla prima sinapsi. Il neurone sensitivo di secondo ordine è quello che va o dal mielomero al talamo oppure dal nucleo di Goll o di Burdach al talamo. Il neurone di terzo ordine è quello che va dal talamo alla corteccia cerebrale. Adesso il talamo è una stazione della sensibilità perchè se noi abbiamo una lesione sopratalamica cioè dell'emisfero cerebrale in particolare della corteccia parietale noi non abbiamo una perdita completa della sensibilità ma abbiamo la conservazione di una sensibilità che si chiama protopatica che è una sensibilità molto elementare, grossolana ad esempio la sensazione di una variazione dell'ambiente che ci colpisce con uno dei vari meccanismi il tatto, la propriocezione, la pressione, il caldo, il freddo però non è assolutamente una percezione precisa. Questa è la sensibilità protopatica ed è la sensibilità talamica rispetto a quella invece che chiamiamo epicritica che è invece una percezione molto precisa che ci informa sulle caratteristiche precise dello stimolo. Ovviamente abbiamo una sensibilità propriocettiva, ne abbiamo già parlato, e le più importanti sono la sensibilità chinestesica che è la

sensazione del movimento. Tutti abbiamo una percezione molto precisa del movimento del nostro corpo nel nostro spazio e se non vogliamo non ci facciamo caso ma se vogliamo noi possiamo dirlo esattamente. Così com'è della posizione, un modo molto semplice per esaminare il senso di posizione in un malato è quella di prendergli un arto facendogli tenere gli occhi chiusi e glielo mettiamo in una certa posizione. Se ha una buona percezione della posizione nello spazio, sempre ad occhi chiusi, gli chiederemo di mettere l'altro arto esattamente come sta l'altro arto e ovviamente ad occhi chiusi riuscirà a farlo se non è malato. Questo significa che ha una perfetta percezione della posizione. Così come è la pallestesia, noi esploriamo la sensibilità propriocettiva molto spesso con un diapason. Facciamo vibrare il diapason e lo poggiamo su una protuberanza ossea e il paziente lo percepisce come vibrazione. E questo non è che sia più importante perchè la sensibilità chinestesica è più importante, noi si sentiamo le vibrazioni, sono quelle che ci avvertono quando viene un terremoto e questo noi lo usiamo in clinica perchè possiamo valutare la soglia di percezione della vibrazione. Allora noi imponiamo un certo grado di stimolo a questo diapason per cui raggiunge una certa vibrazione, poi lo poggiamo prima su una protuberanza ossea e quindi sull'altra simmetrica e gli chiediamo di dire sia ogni volta che sente vibrare ancora perchè il diapason si scarica (quindi a un certo punto non vibra più). Bene ognuno di noi può avere una soglia di percezione della vibrazione che rientra nel fisiologico. Tutti noi abbiamo una soglia che è diversa sulla mano e sul piedi cioè al malleolo percepiamo la vibrazione meno a lungo che non sulla mano perchè è così, così come invecchiando si riduce la capacità di sentire la vibrazione per piccole vibrazioni. Però tu puoi cogliere immediatamente la differenza tra un lato e l'altro e poi quando il malato ti dice che non sente più la vibrazione, puoi usare te se sei sano come controllo, lo metti sulla tua stessa protuberanza e se continui a sentirlo vuol dire che lui ha una ridotta percezione alla vibrazione quindi si dice che è ipopallestesico. Ci sono persone che sono Anapallestesiche cioè che hanno una patologia per cui non la sentono proprio la vibrazione. Un altro metodo molto preciso per valutare la propriocezione è quello del movimento passivo di un dito della mano o di un dito del piede. Noi abbiamo una percezione del movimento imposto alle nostre dita estremamente precisa cioè basta un piccolo movimento, se provate a chiudere gli occhi e imponete un piccolo movimento voi vedete che già neanche 1 cm e lo sentite il movimento che imponete. Facendo questo al malato voi possiamo evidenziare un danno, una perdita, una riduzione delle chinestesia. Quindi gli strumenti sono questi. La barestesia è una sensazione di pressione. Noi abbiamo la sensazione di pressione se una cosa pesante si mette sulle nostre cosce e naturalmente questo è altrettanto importante però in genere la barestesia noi non la valutiamo in clinica per fare la diagnosi. Voi dite:"ma che bisogno c'è? è sempre propriocezione, la via della sensibilità è la stessa". No, ci possono essere delle differenze cioè tu puoi casomai rilevare meglio con la pallestesia che non la chinestesia la presenza di un disturbo della propriocezione quindi vale la pena di farlo. Poi la sensibilità esteroceettiva è questa qua cioè la tattile, la termica, la dolorifica e voi vi ricordate che la tattile discriminativa segue la via lemniscale per arrivare quindi la via veloce quella che segue le fibre periferiche di tipo A-beta e che poi non fa sinapsi al livello del mielomero ma segue il cordone posteriore. La sensibilità termica e dolorifica fanno sinapsi al livello del mielomero e poi seguono la via spino-talamica. Sui recettori dolore chiamati i nocicettori c'è una lunga questione cioè esistono dei recettori per il caldo o per il freddo che poi sono nocicettori per l'eccessivo caldo o per l'eccessivo freddo oppure invece noi sentiamo dolore quando è l'intensità dello stimolo che varia? L'impressione attuale è che ci sono dei nocicettori con della specificità però complessivamente considerate che i recettori periferici hanno una preferenza, non hanno un'assoluta specificità per il tipo di stimolo, per la modalità dello stimolo. La sommazione temporale già ve l'ho detta cioè noi avvertiamo come più intenso uno stimolo quando si somma temporalmente per frequenza di potenziale ma anche quando si allarga il contingente di fibre sensitive che viene eccitato quindi l'intensità maggiore di uno stimolo allarga il territorio di stimolazione e quindi il numero di fibre nervose che viene eccitato ecc... però esiste anche l'adattamento ed è quello che vi ho detto prima cioè se io premo per un certo periodo di tempo poi questa

sensazione di pressione si va riducendo fino a quando non la sentiamo più. Esiste anche la confusione perchè è un sistema quello della sensibilità che può ingannare il cervello. Ad esempio se tu ti tagli e senti dolore, noi spontaneamente premiamo e perchè premiamo? Perchè inganniamo il cervello cioè sommiamo un altro tipo di stimolo non doloroso a quello doloroso e premiamo forte in modo che non sentiamo dolore ma in realtà è un inganno. Però sul piano della sensibilità il cervello si lascia ingannare in varie maniere e una di queste è appunto quella di inibire, di obliterare una sensazione sovrapponendo un'altra sensazione. Domanda studente: per quanto riguarda il dolore il sistema di adattamento è meno importante? Cioè il dolore alla fine se non ci sta la causa, il dolore delle mani vale come sistema di adattamento? Risposta del prof: purtroppo vale l'incontrario, avviene la sensibilizzazione per il dolore ma non per il dolore fisiologico cioè noi stiamo parlando del dolore come sensibilità dolorifica che ci avverte di uno stimolo che è nocicettivo al quale noi agiamo in genere con l'allontanamento cioè il dolore protettivo cioè io metto la mano sulla piastra rovente, sento il dolore da eccessivo calore e ritraggo la mano e di questo stiamo parlando ma non del dolore relativo a un danno che è stato provocato perchè se io mantengo per qualche motivo la mano sulla piastra rovente produco un danno, un'ustione che poi manterrà questo dolore e in quel caso non è che c'è adattamento e la scomparsa del dolore.

Quali sono i disturbi soggettivi e semi-oggettivi della somestesia? Io scrivo semi-oggettivi perchè in realtà anche quando noi esaminiamo la sensibilità di una persona tutto si basa sulla sua risposta e quindi basandosi sulla sua risposta non è veramente oggettivo cioè perchè sia oggettivo dobbiamo fare qualcosa che prescinde dalla risposta del malato e quindi per esempio i potenziali evocati somestesici cioè diamo uno stimolo elettrico in una certa parte del nostro corpo e registriamo il potenziale lungo la via della sensibilità quindi al livello della colonna vertebrale, al livello della corteccia parietale e così possiamo dire se il potenziale arriva in ritardo, se non arriva proprio, se viene bloccato in un posto o in un altro. Quindi è semi-oggettivo e questo fa sì che l'esame della sensibilità è la parte più difficile dell'esame neurologico, quella più facilmente contestabile, più correlata con l'esaminatore. Per esempio una delle cose che io dico ai miei allievi è che l'esame della sensibilità non può durare a lungo, non puoi star lì a dare lo stesso stimolo una, due, tre, quattro, cinque volte perchè a un certo punto il malato non capisce più niente, ti dà delle risposte che non sono più corrispondenti alla sua sensazione per cui bisogna dare uno stimolo però il malato deve stare ben sveglio, deve essere collaborante ecc... e tu devi essere capace il più possibile di dare sempre lo stesso stimolo perchè è chiaro che se io uso uno di questi aghi per la sensibilità dolorifica, se do uno stimolo molto forte qui e uno stimolo molto lieve qua è chiaro che il malato mi dirà che sente più da una parte che dall'altra quindi devo anche essere capace di dare uno stimolo che sia sempre uguale per fare una comparazione, cercare di essere semiquantitativo. Per cui tu ti puoi sentire veramente sicuro di un disturbo della sensibilità quando uno ti dice che non sente ma quando sente un po' di meno è più difficile. Io in genere faccio così: quando do uno stimolo per esempio qua e poi qua se mi dice: "poco poco di più dove ho dato il secondo stimolo" e allora gli do lo stimolo prima dove ha detto che sente di più e poi sull'altro e vedo come mi risponde e molto spesso si vede che è legato proprio al fatto che al secondo stimolo era allertato insomma bisogna essere esperti per evitare di prendere per disturbo della sensibilità invece una sensibilità non alterata.

(il prof inizia ad elencare i disturbi della somestesia)

Come disturbo possiamo avere il dolore. Quindi il dolore non come alterazione della sensibilità dolorifica ma come disturbo; Le parestesie sono sensazioni senza stimolo, sensazioni non dolorose in genere, possono diventare dolorose e in quel caso si chiamano parestesie dolorose. Tutti sappiamo cos'è una parestesia perchè tutti ci siamo svegliati tante volte con la sensazione di formicolio in un arto perchè quando ad esempio dormiamo sopra il gomito troppo a lungo, noi mandiamo in ischemia il nervo, in genere

il nervo ulnare, e l'ischemia del nervo fa sì che il nervo non funzioni più. Certe volte proprio lo paralizziamo completamente ed è totalmente anestetico però poi quando togliamo la pressione ed inizia a riprendere sangue e allora poi abbiamo la parestesia dolorosa cioè questo formicolio fastidiosissimo che poi rapidamente passa. Noi possiamo avere parestesie persistenti come disturbo della sensibilità e i malati lo descrivono come formicolio, come puntura di spillo ma noi possiamo avere varie descrizioni quindi ricordatevi è una sensazione non precisamente di dolore (perché altrimenti lo chiamiamo dolore) in un territorio nervoso senza stimolo; Poi ovviamente possiamo avere anestesi. Possiamo avere anestesi globali o ipoestesi globali cioè per tutte le forme di sensibilità oppure invece soltanto per alcune forme di sensibilità; L'analgesia è la perdita della sensibilità dolorifica evidentemente con tutte le altre forme di sensibilità persistenti; una forma molto particolare di disturbo della sensibilità è l'allodinia. Se voi prendete un malato diabetico con una neuropatia diabetica che è molto frequente questo malato avrà dei disturbi della sensibilità. La cosa che vi può colpire è che vi dice: "se io mi copro i piedi con il lenzuolo sento dolore" eppure il lenzuolo sui nostri piedi in genere o non lo sentiamo proprio oppure è una sensazione piacevole e non è una sensazione spiacevole. Questa percezione di dolore per uno stimolo non nocicettivo come può essere il lenzuolo si chiama allodinia oppure ancora tu fai una carezza a una persona che ha una nevralgia e la tua carezza viene percepita come un violento dolore e la persona si ritrae; La disestesia: l'allodinia tutto sommato è una disestesia cioè un'alterazione qualitativa della sensazione però l'allodinia è proprio dolore per uno stimolo non nocicettivo e la disestesia è anche sentire formicolio per una punta di spillo cioè tu pungi con uno spillo e il malato ti risponde che sente un formicolio nella zona; L'iperalgia è un eccesso di sensibilità dolorifica cioè tu applichi uno stimolo doloroso di una certa intensità e la persona sente molto dolore ma l'intensità dello stimolo non è tale da determinare un gran dolore.

Molto rapidamente vi voglio portare adesso lungo la topografia dei disturbi della sensibilità in rapporto alla sede di lesione, più o meno ne abbiamo già parlato a proposito delle sindromi. Allora la prima cosa che vi ho detto voi non potete memorizzare questi schemi però potete sempre fare riferimento a queste tavole per risalire da un territorio di anestesia o di ipoestesia a un nervo periferico da cui dipende quell'anestesia. Ma questo naturalmente se vi trovate di fronte a una neuropatia cioè a una patologia del nervo periferico, una patologia o comunque una lesione. Esattamente nella stessa maniera potete differenziare se si tratta di un nervo o di una radice nervosa perché il territorio di distribuzione è diverso cioè i dermatomeri dei nervi periferici sono diversi dai dermatomeri delle radici posteriori perché i nervi periferici si formano dal contributo di fibre che provengono da gangli spinali differenti e che entrano nella composizione di un nervo periferico e quindi i dermatomeri sono diversi per il nervo periferico e per la radice invece radice, ganglio e mielomero hanno lo stesso territorio. Quindi voi sulla base dell'esame della sensibilità di fronte ad un'anestesia potete dire se è nervo periferico, se è radice, se è midollo spinale, se è troncoencefalo ecc ma non potete dire se è radice, se è ganglio o se è quel mielomero. Al livello del midollo ci sono delle cose che già vi ho detto che però è opportuno che ve le sottolineo di nuovo è che proprio per le diverse vie seguite dalle varie forme di sensibilità propriocettive ed esteroceettive, tattile discriminativa e tattile protopatica che tu puoi avere delle alterazioni per lesioni midollari di alcune forme di sensibilità con la preservazione di altre che non vengono modificate e questo è un primo punto. Puoi avere anestesi sospese cioè di tipo radicolare, mielomeriche di un certo tipo per esempio termo-dolorifica, combinate con un'anestesia di tutto il territorio sottostante per esempio per la propriocezione. Potete avere ovviamente anche l'incontrario cioè potete avere per esempio un'anestesia termo-dolorifica non sospesa ma da un certo livello in giù controlaterale all'anestesia tattile discriminativa e propriocettiva. Cioè potete avere una serie di combinazioni. Questo fatto che può apparire come una complessità in realtà è di grandissima utilità per fare diagnosi perché soltanto al livello del midollo si possono realizzare delle condizioni di questo tipo. Inoltre mettete che hai un tumore intramidollare come ad esempio un glioma o un ependimoma intramidollare a

seconda del livello del tumore tu avrai un disturbo della sensibilità in termini di distribuzione e quindi tu puoi risalire con una precisione che è assoluta se il tumore ti dà un'anestesia sospesa mielomerica cioè un tumore che ti determina un danno della commessura anteriore e quindi della sensibilità termo-dolorifica mielomerica, tu trovi il mielomero corrispondente e dici che il tumore sta qua. Meno precisa invece se tu hai soltanto una sindrome sensitiva sottolesionale perchè per esempio il tumore cresce a spese di un cordone ad esempio il cordone laterale o il cordone posteriore e quindi non ti dà una patologia o una sindrome mielomerica ma soltanto sottolesionale e in quel caso la precisione è molto minore perchè tu hai una serie di mielomeri che sono collegati fra di loro per cui tu non puoi definire bene la sede del tumore dall'anestesia cosiddetta sottolesionale cioè hai per lo meno due o tre mielomeri che può essere un po' più su o un po' più giù perchè sono collegati tra di loro i mielomeri.

Per una lesione troncoencefalica o talamica noi abbiamo: prima di tutto al livello del bulbo abbiamo una sindrome alterna sensitiva che è assolutamente diagnostica e questa forse è l'unica sindrome alterna che vi permette anche di fare una diagnosi di natura e patogenetica perchè la sindrome alterna sensitiva di Wallenberg non è mai stata descritta se non per un infarto nel territorio dell'arteria cerebellare postero-inferiore e consiste nel fatto che tu hai un'anestesia termo-dolorifica per la metà faccia dal lato dell'infarto e un'anestesia controlaterale brachio-cruale. Se abbiamo una lesione pontina o mesencefalica un po' laterale che è molto più frequente che non mediale per esempio per la presenza di un'ischemia e allora possiamo avere un'anestesia solo termo-dolorifica dell'emisoma controlaterale perchè oramai le fibre trigeminali sono già entrate e quindi già ascendono controlateralmente insieme con le altre. La stessa cosa al livello del mesencefalo. Se abbiamo una lesione che comprende sia la via lemniscale che la via extralemniscale o spino-talamica è chiaro che abbiamo un'anestesia globale controlaterale significa anche propriocettiva, tattile discriminativa oltre che termo-dolorifica, questo al livello tronco-encefalico. Quindi quello che è veramente caratteristico è la sindrome alterna oppure la dissociazione tra termo-dolorifica soltanto ma di un emisoma oppure propriocettiva e tattile discriminativa di un emisoma. Al livello talamico c'è questa percezione grossolana delle sensazioni e quindi se noi abbiamo una lesione del talamo abbiamo la perdita di tutta la sensibilità, perchè quella è una stazione di tutte le forme di sensibilità, e avremo la perdita sia della sensibilità protopatica che della sensibilità epicritica perchè naturalmente nulla più arriva alla corteccia parietale anche se è integra, se è sana. Caratteristico è il fatto che se tu hai un infarto talamico o un'emorragia talamica e hai un'anestesia di conseguenza poi dopo del tempo tu puoi avere la comparsa di un dolore sordo nello stesso territorio che è anestetizzato e questo si chiama dolore talamico e non è infrequente che si realizzi questa condizione e che fra l'altro è anche difficilmente trattabile. Per cui a un certo punto si realizza quella condizione che si chiama di iperpatia analgesica cioè tu dai uno stimolo dolorifico e la persona non lo sente però nello stesso tempo quella persona in quei segmenti corporei diventa iperpativa cioè è intollerante e sente dolore cioè hai la combinazione delle due cose l'analgesia e l'iperpatia. Domanda studente: nelle sindromi talamiche in generale possiamo avere differenzialmente questi dati clinici o possono susseguirsi? Risposta prof: susseguirsi e poi nell'iperpatia analgesica si combinano perchè hai contemporaneamente anestesia e anche il dolore. Come per la motilità al livello corticale naturalmente le cose diventano molto più complicate, noi abbiamo una percezione ma non abbiamo soltanto la percezione con la capacità discriminativa, noi al livello corticale parietale facciamo anche il riconoscimento, quella che si chiama gnosiologia cioè diventa una consapevolezza di ciò con cui siamo venuti in contatto, di ciò che avviene dentro di noi cioè c'è conoscenza e riconoscimento. E allora noi se abbiamo una patologia del lobo parietale a questi che sono i disturbi più frequenti, più importanti: la topoagnosi (incapacità di localizzare il punto di applicazione dello stimolo) è che se io tocco l'alluce del tuo piede destro e ti chiedo: "a occhi chiusi, dimmi che cosa ti ho toccato" tu mi rispondi se stai bene: "l'alluce del piede destro" ma questa capacità la perdi se hai una patologia del lobo parietale cioè non sa più dire

casomai appunto hai una sensazione grossolana a livello talamico ma non hai la capacità di dire dove e noi siamo molto precisi nel saper dire dove così come la capacità di discriminare tra due punti, noi la possiamo perdere. Se io pungo una persona con due punte contemporaneamente sul polpastrello delle dita, in genere questo si fa con il compasso di Weber, a questa distanza tutti voi sapreste dire se io vi sto pungendo con due punte ma anche a questa distanza, solo se io entro in un millimetro quadrato con tutte e due le punte voi mi direste che sentite una punta ma se andate sulla coscia dovete mettere le due punte a questa distanza per sentirne due, all'interno di questi molti centimetri quadrati voi ne sentite solo una anche se sono due. Questa è una conoscenza importante della fisiologia della sensazione per poter dire se tu sei patologico, se hai un'alterazione perchè al livello del polpastrello delle dita basta che tu non senta ad esempio a 1cm di distanza due punte che ti toccano sicuramente hai avuto la perdita della capacità di discriminare tra due punti. Noi quando tocchiamo le cose, le riconosciamo con il polpastrello ad occhi chiusi e sappiamo descrivere le caratteristiche e questa si chiama gnosis tattile o digitale. La gnosis tattile noi la possiamo perdere e quindi noi dobbiamo semplicemente mettere nella mano di un malato, che ha gli occhi chiusi, un oggetto e chiedere che cos'è. Una persona sana descriverà le caratteristiche dell'oggetto ad esempio la forma (rotonda ecc..), la dimensione, ci può dire che ha la temperatura che è quella della plastica ecc ecc... insomma ce lo descrive ma in un malato si può perdere questa capacità. Se io scrivo una lettera o un numero sul palmo della vostra mano, voi sicuramente mi sapete dire ad occhi chiusi che cosa ho scritto e questa è anche una forma corticale di percezione che viene perduta in caso di patologia parietale. Dal momento che tu hai una sensibilità talamica persistente quando hai una lesione parietale, tu puoi anche sentire una puntura da un lato del corpo anche se è controlaterale alla lesione parietale. Se però dai uno stimolo contemporaneo nello stesso punto dai due lati quindi dal lato controlaterale al lobo parietale sano e dall'altro invece al lobo parietale malato, il malato sentirà soltanto la puntura controlaterale al lobo parietale sano cioè c'è estinzione sensitiva per una lesione parietale cioè la capacità di dire di essere stimolati in due punti che appartengono ad un emicorpo diverso.

Bene adesso parliamo del dolore:

Con molto enfasi ve lo introduco perchè il dolore centra con gli obiettivi principali della medicina. Gli obiettivi principali della medicina sono la prevenzione e la cura delle malattie e il sollievo dalla sofferenza. Noi dobbiamo proteggere le persone perchè conservino una buona salute, se perdono la salute le dobbiamo curare ma indipendentemente dalle cure, perchè noi abbiamo tante malattie incurabili, dobbiamo sollevarle dalle sofferenze. E noi abbiamo avuto un ritardo enorme con il cristianesimo perchè il cristianesimo esalta il sacrificio, esalta la sofferenza per cui è come se soffrendo tu acquisissi dei meriti e questo ha influenzato la medicina in una maniera enorme nel senso di non curare il dolore. La medicina di oggi è una medicina che sta cambiando, si parla finalmente molto di cure palliative, di cure che servono per alleviare la sofferenza. I malati a un certo punto, soprattutto quelli affetti da certi malattie incurabili, hanno delle sofferenze atroci ed è un grandissimo successo del medico se riesce ad alleviargli le sofferenze anche se non può curare la malattia. Conoscere il dolore è utile per raggiungere tutti gli obiettivi perchè il dolore somatico vi aiuta nella diagnosi, se io ho una colica renale il medico se ne accorge dal mio dolore diversamente se io ho una colica epatica, diversamente se io ho un'emorragie subaracnoidea, diversamente se io ho una meningite ecc ecc... cioè il dolore aiuta il medico enormemente nella diagnosi e anche il dolore psichico o esistenziale, il mal del vivere, la sofferenza che nei tempi che viviamo diventa uno dei dolori più frequenti più pesanti. È un'epoca di depressione, nella nostra epoca c'è un'alta frequenza di depressione e il dolore del vivere è la depressione cioè tu vivi le stesse esperienze dell'altro ma l'altro le vive senza provare un dolore eccessivo e invece un altro sente un dolore psichico che gli fa pensare che è meglio chiuderla questa vita così dolente, così sofferente. Quindi noi non dobbiamo soltanto pensare in medicina al dolore somatico, al dolore viscerale ma anche al dolore psichico naturalmente e spesso i due vanno

insieme perchè vivere con un dolore somatico perchè hai un cancro del fegato ovviamente ti determina anche un dolore psichico per cui spesso le cose vanno insieme. Quindi il dolore è molto importante come spia di malattia, è molto utile per orientare la diagnosi del medico ed è un sintomo insopportabile che bisogna assolutamente curare per sollevare il malato dalle sofferenze. Come lo definiamo il dolore? Il dolore è un'esperienza sempre spiacevole. Sempre è un'esperienza non solo sensitiva ma anche emozionale cioè il dolore ti determina tutta una serie di reazioni emotive. È un'esperienza che può essere legata a un danno tissutale (es. mi dai un pugno e sento dolore) ma posso sentire dolore anche senza danno, posso sentire dolore come se stessi avendo un danno (es. ernia del disco che comprime una radice, non ti ha un determinato un danno della radice però ti fa male come se ti avessero infilato un coltellaccio nella coscia o nel piede). È parte integrante della nostra esistenza, questo è vero e che non c'è nessun vantaggio a patire il dolore, puoi anche dire che il carattere si forma soffrendo però una cosa è il dolore indotto da una punizione (es. comportamento sbagliato nei confronti di un'altra persona) ma è una cosa completamente diversa dal dolore di cui stiamo parlando cioè un dolore legato a una patologia non è un dolore educativo, formativo ma è un dolore legato a una patologia. E questo dolore legato ad una patologia può essere acuto e transitorio quindi legato a uno stimolo fondamentale cioè tu ti scotti oppure ti dai una martellata sul dito e senti dolore però questo dolore è legato a un danno sicuramente ma è acuto e poi passerà. Oppure il dolore può essere cronico: Cronico persistente o invece cronico ricorrente che è il caso tipico del dolore nevralgico. Chi soffre di una nevralgia sa che il dolore non è fisso ma il dolore ora c'è e ora non c'è, è ricorrente però è cronico perchè anche la ricorrenza fa cronicità. Il dolore cronico rappresenta uno stato patologico. Noi abbiamo diversi esempi di dolore acuti: Dolore chirurgico e post-operatorio; dolore da frattura; dolore da colica; dolore da parto; dolore ischemico miocardico; dolore ad un arto se hai un'ischemia acuta in territorio di un'arteria periferica; cefalee acute (per esempio da emorragia subaracnoidea). E poi i dolori invece cronici: dolori degenerativi dell'artrosico; dolore neuropatico del malato neuropatico oppure del mielopatico oppure del malato con lesione talamica; il dolore da ischemia cronica cioè il dolore di chi ha un'arteriopatia periferica e ogni volta che cammina dopo 10 passi si deve fermare perchè gli fanno male le gambe; cefalee croniche o ricorrenti come l'emicrania o la cefalea quotidiana; dolore esistenziale.

Il dolore fisiologicamente è percepito da nocicettori e noi riconosciamo una serie di nocicettori che distinguiamo essenzialmente in meccanicocettori, in termocettori e in chemiocettori. Adesso le sostanze chimiche che provocano dolore sono di vario tipo, quindi saranno sostanze acide per esempio della medusa oppure l'acido solforico se ci cade su un dito ecc... Quindi ci sono recettori diversi anche recettori per il caldo rispetto a recettori per il freddo ma anche per l'eccessivo caldo o l'eccessivo freddo e quindi il dolore da congelamento rispetto al dolore da ustione e poi tanti insetti producono dolore (l'ape, la vespa, lo scorpione ecc...) così come la martellata sul dito. E tutto questo avviene attraverso una modificazione di canali indotta da un certo stimolo specifico e poi se si raggiunge un potenziale di recettore tale che parta un potenziale propagato e allora poi viene portato lungo le fibre nervose verso il centro. La via dolorifica è questa che conoscete bene, il ganglio spinale, il corno posteriore, la via spino-talamica. La via spino-talamica manda delle informazioni sia alla sostanza reticolare che sta nel troncoencefalo che poi manda sempre al talamo sia direttamente al talamo. La corteccia parietale serve per discriminare, interpretare il dolore però poi c'è questa connessione con l'insula che è responsabile della componente emozionale del dolore. Ci sono delle persone che diventano delle bestie per uno stimolo dolorifico anche minimo, proprio hanno un'emozione esagerata. Quello che è importante è che esiste anche una via discendente, di controllo del dolore cioè noi abbiamo che sia al livello corticale, che al livello ipotalamico, che al livello della sostanza reticolare tutta una serie di influenze che vanno al livello dei vari mielomeri a modulare la nostra sensibilità allo stimolo nocicettivo cioè c'è una modulazione. E questo se voi guardate alla vostra esperienza

sicuramente lo riconoscete. Ci sono delle persone che sentono dolore per uno stimolo che per un altro non è dolorifico, ci sono dei momenti della vita in cui uno, perchè è depresso, sente più dolore se va dal dentista che in altri momenti della vita perchè c'è una diversa sensibilità al dolore. E questa modulazione si fa essenzialmente al livello del mielomero di ingresso delle fibre del neurone sensitivo di primo ordine per il dolore. L'osservazione è un'osservazione empirica che tutti possiamo fare, ci sono delle persone che urlano per un'iniezione intramuscolare anche se della stessa età, della stessa cultura ecc ecc... ma un bambino piccolo piangerà sempre molto di più di un adulto perchè c'è una componente emozionale di previsione del dolore che rende quel dolore molto più insopportabile. La scoperta di che cosa c'è dietro questa modulazione del dolore è relativamente recente ed importante. E la storia della modulazione del dolore si collega con la storia della morfina perchè la morfina con il suo effetto analgesico è conosciuta da millenni ma si sapeva empiricamente che la morfina aveva un potere analgesico straordinario ma non si sapeva assolutamente come avesse questo effetto. Poi studiando la via del dolore cioè la via termo-dolorica, utilizzando degli isotopi radioattivi della morfina nell'animale si è potuto vedere che la morfina si legava lungo la via del dolore e solo lungo la via del dolore in tutte le stazioni del dolore. E questo ha fatto capire che la morfina agisce come analgesico in quanto ha un effetto evidentemente inibitorio sulla trasmissione sinaptica lungo la via del dolore ma se noi possiamo spiegare così bene il potere analgesico della morfina non possiamo spiegare come mai ci sono persone che sono capaci di sostenere sorridendo dei violentissimi dolori e altre persone che invece piangono per un minimo dolore. Questa variabilità si è capita quando si è visto che gli stessi recettori per la morfina alle varie stazioni sinaptiche lungo la via del dolore erano condivisi con dei trasmettitori endogeni che sono stati chiamati oppiati endogeni cioè noi abbiamo lungo la via del dolore sinapsi che funzionano con oppiati che non sono identici alla morfina ma utilizzano gli stessi recettori e producono esattamente gli stessi effetti analgesici. Oggi di peptidi che possono essere utilizzati da questi interneuroni ce ne sono molti, almeno sette, ma insomma i più conosciuti, quelli che io mi ricordo sono le encefaline e le endorfine. In ogni caso queste sono delle molecole, sono dei peptidi diversi dalla morfina però utilizzano gli stessi recettori lungo la via del dolore e determinano esattamente gli stessi effetti. Ma non sono neuroni indipendenti ma sono neuroni la cui attività viene regolata soprattutto dal tono dell'umore di una persona. Se noi siamo gratificati proviamo un senso di felicità o per lo meno di gioia e sentiamo di meno il dolore, se noi siamo frustrati proviamo un senso di depressione e proviamo più dolore. Quindi tutte queste vie soprasspinali, così si chiamano cioè in alto si percepisce il dolore ma dall'alto si modula il dolore e tu puoi avere la completa inibizione delle sinapsi lungo la via del dolore per cui puoi avere la completa perdita della sensazione di dolore anche per uno stimolo nocicettivo, questa è fisiologia. Oggi si sa che noi abbiamo una combinazione di tante sinapsi lungo la via del dolore per ogni stazione e che sono molte le sostanze che mediano l'attività della via del dolore e quindi mediano la nostra percezione di dolore, l'intensità con cui sentiamo il dolore. Quindi sono divisi in questa diapositiva nella metà superiore trovate tutte le sostanze inibitorie per la trasmissione sinaptica al livello della via del dolore e in basso invece quelle eccitatorie. È chiaro che noi sentiremo o non sentiremo, percepiremo o non percepiremo un dolore se prevalgono le sinapsi inibitorie o se prevalgono le sinapsi eccitatorie e questo è un discorso relativo. E allora gli oppioidi hanno una grande importanza l'abbiamo detto ed hanno un'azione locale, sono interneuroni locali mentre invece altri per esempio abbiamo anche recettori per la cannabis, i cannabinoidi hanno dei recettori lungo la via del dolore e noi abbiamo dei cannabinoidi endogeni così come la marijuana, come l'hashish cioè condividono gli stessi recettori. Poi il GABA che utilizza due tipi di diversi di recettori lungo la via del dolore e poi la glicina. Queste sono le vie conosciute di tipo inibitorio che quindi iperpolarizzano i neuroni di secondo ordine della via del dolore. Mentre invece eccitatorie e che quindi depolarizzano, aumentano l'eccitabilità sono il glutammato e la sostanza P. (Mostra la successiva diapositiva e spiega) questa è una diapositiva un po' vecchia ma perchè adesso si sa qualcosa in più sull'interneurone encefalinergico o endorfinergico che non sta solo nel midollo spinale nei mielomeri ma sta anche al livello

delle stazioni superiori. Questa è la rappresentazione dell'inibizione presinaptica che è quella conosciuta da più tempo e anche più rilevante cioè la morfina blocca la via del dolore attraverso un'inibizione presinaptica quindi del neurone sensitivo presinaptico che può essere quello di primo ordine se siamo al livello del midollo spinale o del tronco encefalico, può essere presinaptico del neurone sensitivo di secondo ordine se siamo al livello talamico. Come fa a determinare questa inibizione presinaptica? Riducendo la quantità di calcio che entra nella presinapsi quando arriva il potenziale d'azione che proviene dalla periferia. Dal momento che la quantità di neurotrasmettitore liberata è una quantità stochiometricamente legata alla quantità di calcio che è entrata, se tu riduci la quantità di calcio che entra, riduci la quantità di neurotrasmettitore che esce e di conseguenza la quantità di neurotrasmettitore che esce può essere insufficiente per determinare un potenziale d'azione nel neuro di secondo ordine o di terzo ordine e di conseguenza tutto si ferma là e non senti dolore cioè non percepisci lo stimolo come dolore. Adesso si sa e in questa diapositiva non si vede che in realtà l'inibizione non è soltanto presinaptica ma è anche postsinaptica cioè ci sono dei recettori anche postsinaptici che riducono il potenziale di placca e quindi ci vogliono più stimoli per raggiungere quella depolarizzazione postsinaptica necessaria per fare partire un potenziale d'azione nel neurone postsinaptico.

Quando ci troviamo di fronte ad una persona che soffre di dolore queste sono le domande che possono aiutare di più per la diagnosi: Cosa rende il tuo dolore meno intenso? Per esempio se lo chiediamo a una persona con un'ernia del disco lombo-sacrale, ci risponderà che il dolore è meno intenso quando sta con l'anca e il ginocchio semiflesso; Che cosa lo rende peggiore? La stessa persona ci risponde quando stendi il ginocchio e fletti l'anca ossia nella manovra di Lasègue (pronuncia Lasèg); A che cosa assomiglia? Cioè somiglia a una scossa elettrica? somiglia a una pugnalata? questo può aiutare perchè per esempio il dolore neuropatico in genere somiglia o a una corrente elettrica o a un formicolio; Si diffonde in altre sedi? Se tu hai un dolore radicolare, casomai la spina irritativa è al livello della schiena ma il dolore ce l'hai al piede; Quanto è forte? È molto importante saperlo perchè in base alla forza del dolore tu devi calibrare anche la forza del tuo intervento analgesico; È un dolore cronico persistente? Come può essere per esempio il dolore di uno che ha una cefalea quotidiana o invece è ricorrente come è tipico del dolore di uno con nevralgia. Quindi queste domande sono utili per la diagnosi.

Veniamo al dolore neuropatico che è il dolore che interessa di più il neurologo perchè noi distinguiamo due tipi di dolore. Il dolore infiammatorio che naturalmente interessa anche il neurologo però interessa tutti perchè il dolore infiammatorio è un dolore comune perchè le noxae patogene producono dolore il più spesso attraverso l'infiammazione. Oppure invece il dolore neuropatico che è collegato con un danno, una patologia del SN, più spesso del SNP ma anche del SNC quindi non sono solo le neuropatie periferiche a determina dolore neuropatico. Il dolore neuropatico può essere urente, a scossa elettrica, a pugnalata e la sua caratteristica che ti serve per riconoscerlo è che ha una topografia che si correla con la sede di patologia del SN, periferico o centrale. Allora se sarà, esattamente come per le anestesi, sarà un dolore in un dermatomero corrispondente a un nervo periferico se è una neuropatia di quel nervo, sarà nel territorio sottostante la parestesia se è una malattia del midollo, del talamo sarà di un'emisoma controlaterale insomma rappresenta un territorio nervoso. Noi abbiamo nel dolore neuropatico due tipi di sintomi: sintomi positivi che sono il dolore senza stimolo che naturalmente nessuno di noi conosce, il dolore senza stimolo è che all'improvviso una persona con nevralgia trigeminale ha un violentissimo dolore tipo scossa elettrica che trafigge una branca del trigemino (senza nessuno stimolo appunto). Questo insieme con le parestesie dolorose è legato sul piano della fisiopatologia ad autogenerazioni di potenziali. L'esempio più tipico del dolore senza stimolo è il dolore dell'arto fantasma ed è tanto senza stimolo che tu senti dolore in una mano che non hai più perchè hai avuta la mutilazione dell'arto e questo è dovuto all'autogenerazione di potenziali nel moncone nervoso, lì dove c'è stata l'amputazione. Si forma un territorio che si chiama

neuroma di amputazione dove si ha autogenerazione di potenziali. Ma non è l'unica condizione che ti può dare dolore senza stimolo cioè autogenerazione di potenziali cioè un meccanismo fisiologico completamente sovvertito, non c'è una stimolazione dei recettori periferici ma nella fibra nervosa si autogenera un potenziale e il cervello viene ingannato. Disestesia e allodinia: che cosa succede nell'allodinia che già vi ho detto che cos'è? Succede che se tu hai una denervazione cronica del corno posteriore del midollo spinale perchè hai una neuropatia periferica si determina un rimodellamento sinaptico al livello dei neuroni sensitivi di secondo ordine per cui quei neuroni sensitivi di primo ordine della sensibilità dolorifica che erano gli unici che facevano sinapsi con i neuroni sensitivi di secondo ordine della via del dolore adesso hanno denervato totalmente o parzialmente questi neuroni sensitivi di secondo ordine. Questa denervazione dei neuroni sensitivi di secondo ordine, come sempre succede quando c'è una denervazione, in qualche modo mandano dei segnali per cui vengono reinnervati adesso da neuroni sensitivi di primo ordine che trasportano sensibilità tattile superficiale. Per cui il neurone sensitivo di secondo ordine del dolore innervato da arborizzazioni collaterali di neuroni sensitivi di primo ordine della sensibilità tattile attiveranno, ecciteranno questi neuroni della via del dolore quando tu li tocchi ed è così che il lenzuolo può provocare dolore perchè si formano delle nuove sinapsi e così hai l'allodinia. Poi hai anche iperalgesia e iperestesia perchè c'è una disinibizione sinaptica cioè tutte quelle influenze inibitorie sul neurone sensitivo di secondo o di terzo ordine che abbiamo visto prima (il gaba, gli interneuroni, gli oppiati endogeni e la glicina ecc...) diventano nettamente meno efficaci, meno attivi rispetto invece a quelli stimolanti e questo determina una disinibizione sinaptica sia fra primo e secondo che fra secondo e terzo neurone della via del dolore. Poi naturalmente abbiamo anche sintomi e segni negativi e cioè la ipoestesia e la ipoalgesia. Tu puoi avere contemporaneamente un malato che ha ipoalgesia in territorio trigeminale e nevralgia trigeminale cioè dolore senza stimolo, lì puoi avere contemporaneamente l'una cosa non esclude l'altra. Quello che noi vediamo è che se tu hai una nevralgia trigeminale idiopatica cioè non legata ad una lesione non hai ipoalgesia ma hai soltanto nevralgia, dolore. Se invece hai una compressione radicolare da ernia del disco, hai contemporaneamente dolore e ipoalgesia perchè senti di meno, se ti toccano senti di meno. Noi abbiamo molte neuropatie periferiche che possono accompagnarsi a dolore neuropatico, ma non ho il tempo di leggervele (sta mostrando la diapositiva), comunque sono molte, quasi tutte. Il dolore neuropatico richiede interventi terapeutici mirati in base a quello che sappiamo sulla fisiopatologia. Raramente usiamo la morfina nel dolore neuropatico mentre invece la morfina è il farmaco principe se tu hai una colica renale per esempio oppure se hai un dolore da carcinoma, nel dolore neuropatico per lo meno non è la prima linea di scelta. Quali sono le prime linee di scelta? Quelle che interferiscono con i meccanismi del dolore neuropatico stesso. Autogenerazione di potenziale, che cosa c'è dietro? C'è una upregulation che significa una sovraregolazione, una sovraespressione di canali per il sodio che hanno anche un livello di attivazione con soglia più bassa quindi sono più attivabili rispetto ai canali del sodio che stanno lungo il nervo regolarmente. Per cui basta uno stimolo anche soltanto una propagazione laterale per determinare un'eccitazione e quindi una depolarizzazione, la partenza di un potenziale d'azione e allora usi inibitori dei canali per il sodio. Farmaci di canali che sono alcuni anche antiepilettici come ad esempio la carbamazepina che è un farmaco che agisce sui canali per il sodio. Poi abbiamo questo meccanismo legato ai canali per il calcio cioè la inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti può permettere di ridurre quell'entrata di calcio che poi favorisce l'eccitazione e quindi favorisce il passaggio transsinaptico del potenziale e quindi farmaci che inibiscono i canali del calcio e oggi quelli che noi usiamo che sono abbastanza efficaci sono soprattutto il pregabalin e il gabapentin che poi però agiscono anche ad un altro livello cioè potenziando la trasmissione gabaergica in particolare il gabapentin ma possiamo usare anche il valproato che pure è un farmaco che potenzia la trasmissione gabaergica. E poi i farmaci serotoninergici e noradrenergici che potenziano l'inibizione soprasspinale che proviene dal cervello limbico quindi sono gli antidepressivi, quindi i farmaci serotoninergici e noradrenergici potenziano l'inibizione diciamo corticale

ma in realtà non è solo corticale, è anche ipotalamica, è anche mesencefalica, sulla via del dolore e quindi riducono l'intensità della sensazione perchè bloccano tutta una serie di potenziali che non passano più.

Domanda studente: (non si capisce la domanda) probabile che chiede se a dosi basse i farmaci sono utili per il dolore mentre ad alte dosi funzionano come antidepressivi.

Il prof risponde: A basse dosi sono utili per il dolore? Non me la sentirei di fare questa affermazione, ma secondo me la dose giusta è quella che fa passare il dolore a una persona. Lo studente dice : "il concetto è che ad alte dosi funzionano come antidepressivi" e il prof risponde: "che male c'è? il dolore somatico, il dolore viscerale sono deprimenti per cui se tu hai anche un effetto antidepressivo non guasta assolutamente.