

FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE ACUTO

Sabato A.F., Serafini G.*, Leonardis F.

Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Cattedra di Anestesia Generale e Speciale Odontostomatologica.

* Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione (Dir. Prof. G. Leonardis)

INTRODUZIONE

Il dolore acuto è quel sintomo che deriva dall'attivazione di un sistema sensoriale che segnala un danno tessutale potenziale o attuale, ad esordio recente e di probabile durata limitata. Solitamente è identificabile un rapporto di causalità con una lesione o una patologia.

Si è diffusamente enfatizzato che il dolore è un'esperienza multidimensionale e, secondo il modello sviluppato da Melzack e Casey, si articola in 3 dimensioni: sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva e cognitivo-valutativa. Questo evento, cioè, determina, nel soggetto in cui si verifica, un'esperienza complessa e diversificata che include:

- identificazione dello stimolo sensoriale in termini di localizzazione e di proprietà fisiche (sistema sensoriale-discriminativo);
- attivazione dei riflessi autonomici sopraspinali (ventilazione, circolazione, funzioni neuroendocrine), tonalità affettiva sgradevole e spinta motivazionale dell'organismo a reagire (sistema motivazionale-affettivo);
- attivazione del sistema motorio (atteggiamenti antalgici, reazione di allontanamento, fuga, ecc.);
- elaborazione della stimolazione dolorosa (nocicezione) in termini di memorizzazione, comparazione con esperienze passate, apprendimento, capacità di astrazione (interpretazione e significato), attenzione e vigilanza, capacità di giudizio, intellettive, culturali, capacità di verbalizzazione (sistema cognitivo-valutativo).

Laddove i primi 3 livelli (sensoriale, motivazionale, motorio) concorrono a determinare quello che potremmo definire "il corpo" dell'evento doloroso, l'intervento delle reazioni o dei substrati emotivi e dei processi cognitivi ne caratterizzano l'aspetto dinamico, "il movimento", specifico per quel soggetto in termini psichici e di modulazione fisiopatologica.

Gli stati emotivi e le attività mentali possono, infatti, modulare il dolore attraverso la loro capacità di agire selettivamente sui processi sensoriali o sui meccanismi motivazionali o su entrambi. C'è di più: il tratto delle colonne dorsali (fascicolo gracile e cuneato) e il sistema post-sinaptico delle colonne dorsali formano quello che Melzack e Wall hanno chiamato "central control trigger", un sistema, cioè, di vie a rapidissima conduzione che va ad attivare i processi cognitivi corticali prima ancora che l'input sia trasmesso ai sistemi sensoriali e motivazionali. Questo implica che lo stimolo doloroso può essere localizzato, identificato, valutato e modificato (attraverso il tratto cortico-spinale laterale) a livello corticale, prima che l'input attivi i sistemi discriminativi e affettivi e lo stesso sistema inibitorio discendente. Tali sistemi a conduzione rapida ascendenti (tratto delle colonne dorsali e sistema post-sinaptico delle colonne dorsali) e discendenti (tratto cortico-spinale laterale) possono ben spiegare l'importanza che rivestono i processi cognitivo-valutativi nel determinare la qualità e l'intensità del dolore.

Tutto ciò rende conto del fatto che l'esperienza dolorosa è facilmente riproducibile nei suoi tratti primari dal punto di vista sperimentale, ma con estrema difficoltà può indagare sui meccanismi di apprendimento e le strutturazioni mentali che ne modificano sostanzialmente la percezione e la risposta.

Quello che gli studi sperimentali riportano è sicuramente la risposta alla nocicezione, con i concomitanti riflessi nocidifensivi, ma nulla ci possono informare sulla valutazione prognostica, sulla risposta al dolore acuto in un soggetto umano (sofferenza).

Tra una stimolazione dolorosa (noxa) a livello tissutale e l'esperienza soggettiva del dolore è interposta una serie di complessi eventi chimici ed elettrici e vengono coinvolti quattro distinti meccanismi: la trasduzione e la trasmissione dell'impulso, la modulazione e la percezione.

Trasduzione : meccanismo attraverso il quale una noxa dopo aver scatenato un evento chimico, questo viene trasdotto, a livello delle specifiche terminazioni nervose sensitive o nocicettori, in una attività elettrica.

Trasmissione : meccanismo neurologico attraverso il quale l'impulso elettrico raggiunge il cervello via nervi sensitivi (periferia - midollo), rete di neuroni di connessione (midollo - tronco encefalo - talamo) e via talamo corticale.

Modulazione: il segnale doloroso può essere modificato, in amplificazione o inibizione, a vari livelli del circuito algico, sia prima che dopo la proiezione dello stimolo alle aree corticali specifiche, dando luogo ad una varietà di possibili risposte. La modulazione viene attivata dallo stesso input doloroso, da sostanze endogene, dagli stati emotivi, dallo stress, dai processi cognitivi, da alcuni farmaci e da diverse tecniche antalgiche.

Percezione : è il meccanismo ancora oscuro attraverso il quale l'evento nocicettivo diventa un fenomeno soggettivo (la percezione è uno dei meccanismi che si studiano in psicologia), e ciò porta ad una diversificazione notevole della risposta nei vari soggetti studiati.

FONTI DI VARIABILITÀ NELLE RISPOSTE ALLA NOCICEZIONE	
EVENTO	RISULTATO
Lesione del sistema di trasmissione del dolore	Intensità dolorifica inferiore
Attività del sistema di modulazione	Intensità dolorifica inferiore
Attività neurologica anormale	Intensità dolorifica aumentata Dolore senza stimolo
Differenze psicologiche individuali	Intensità dolorifica normale; risposta non prevedibile

(da Fields H.L. : Il dolore: meccanismi di insorgenza e trattamento terapeutico)

IL SISTEMA NOCICETTIVO PERIFERICO

Tutti i neuroni somatosensoriali afferenti primari presentano alcune proprietà comuni: tutti sono neuroni pseudo-unipolari con la loro cellula sita a livello dei gangli delle radici dorsali o trigeminali; tutti posseggono dei dendriti modificati, ovvero l'assone periferico sito nel fascio nervoso periferico comunemente denominato "nervo". Questo assone periferico può terminare in varie strutture. Per i nervi cutanei la struttura bersaglio è la cute, per altri nervi saranno i vasi sanguigni, i tessuti connettivi, i visceri o le ossa. Il terminale periferico termina in zone specializzate definite recettori. I nocicettori sono dei recettori specializzati che vengono depolarizzati da meccanismi che provocano un danno tissutale (noxa o stimolo nocivo) o da stimoli potenzialmente nocivi. I nocicettori per lungo tempo furono considerate delle strutture specifiche, ma oggi sono riconosciuti soprattutto in fibre di piccolo calibro mieliniche e amieliniche predisposte alla decodificazione degli stimoli dolorosi.

NOCICETTORI : caratteristiche

Classe	Nocicettori	
Sottoclasse	Mielinici	Amielinici
<i>Nome</i>	Nocicettore mielinizzato	Nocicettore C-polimodale
<i>Morfologia</i>	Cellula di Schwann con neurite non mielinizzato	Sconosciuta presumibilmente terminaz. libere

<i>Stimolo adeguato</i>	Deformazione dolorosa cute (11-13 g/mm ² nei primati)	Deformazione dolorosa cute Calore nocivo S. chimiche nocive 6-26g/mm ² primati 2-44 g/mm ² Von Frey
<i>Velocità conduzione</i>	A δ - A $\alpha\beta$ (5-40 m/s scimmie)	C (media 0.7 m/s)
<i>Sensazione</i>	Dolore acuto, tagliente	Dolore urente acuto o sordo, dà sofferenza?

I nocicettori

I recettori del dolore sono chiamati anche nocicettori ed hanno le seguenti caratteristiche:

a) sono strutture istologicamente non identificabili, come abbiamo detto sono terminazioni nervose libere;

b) sono recettori ad alta soglia, infatti solo stimoli di forte intensità sono in grado di attivarli.

I recettori del dolore possono essere distinti in: nocicettori cutanei, muscolari e viscerali.

Nocicettori cutanei. Si distinguono in unimodali, che sono eccitati solo da stimoli meccanici di alta intensità, sono correlati a fibre piccole mieliniche A delta e amieliniche C. Hanno il campo recettoriale molto piccolo. I nocicettori polimodali, invece sono eccitati da stimolazioni meccaniche, termiche e/o chimiche (ad es. soluzioni ipertoniche di NaCl o KCl, sostanze endogene quali la 5-idrossitriptamina o serotonina, le prostaglandine o altro) e sono in connessione con fibre piccole mieliniche A delta e amieliniche C. La loro soglia è elevata ed hanno un campo recettoriale piuttosto ampio.

Nocicettori muscolari. Parte di questi nocicettori sono eccitati solo da una pressione violenta per cui sono detti anche recettori per la pressione dolorosa e sono collegati con fibre mieliniche A.

Parte, invece, sono recettori ad alta soglia, in connessione con fibre amieliniche C (gruppo IV) e sono eccitati solo da una pressione portata direttamente sull'area recettoriale e sono più facilmente eccitabili se la temperatura del muscolo va incontro a variazioni eccessive.

Nocicettori viscerali. Le conoscenze a tal proposito sono scarse. Essi si distinguono in:

a) recettori di tensione dello strato muscolare

b) recettori della mucosa

c) recettori della sierosa

I recettori della mucosa vengono eccitati da sostanze acide e sostanze alcaline e questi chemocettori secondo molti AA potrebbero anche funzionare da nocicettori.

NOCICETTORI CUTANEI

Da un punto di vista teleologico, i nocicettori cutanei svolgono una funzione protettiva che tutela l'organismo da minacce attuali o potenziali, non manifestando attività spontanea (potenziali d'azione) in condizioni ambientali usuali. A differenza di tutti gli altri sistemi sensoriali, inoltre, proprietà unica del sistema nocicettivo è quella di, in seguito a ripetute applicazioni di stimoli adeguati o all'esposizione a stimoli di lunga durata, invece che ridurre l'intensità della sensazione evocata (adattamento), potenziare le successive risposte agli stimoli nocivi (sensibilizzazione, iperalgesia).

La **sensibilizzazione** è un fenomeno neurofisiologico caratterizzato da:

- un abbassamento della soglia di attivazione;
- un aumento della intensità di risposta agli stimoli sopraliminari, che si realizza attraverso una riduzione del tempo di latenza o un maggior numero di impulsi, o entrambi;
- lo sviluppo di "attività spontanea" con impulsi a bassa frequenza;
- la presenza di "attività residua", scariche, cioè, di impulsi dopo che lo stimolo è cessato.

Gli afferenti nocicettivi, oltre a ciò, sono coinvolti nei processi di guarigione, svolgendo, così, una funzione trofica, com'è evidenziato dalla loro presenza nell'epidermide rigenerante e iperplastica, e nei ritardi di riparazione tessutale delle ferite su tessuto denervato.

- **Nocicettore cutaneo con assone afferente mielinizzato**

- a) **Meccanocettore**

Sia negli animali che nell'uomo è stata dimostrata la presenza di una consistente popolazione di nocicettori. Questi hanno un ampio range di velocità di conduzione e ciò suggerisce che si tratti di nocicettori mielinici e non di nocicettori A δ come precedentemente si pensava. La più importante caratteristica di questi nocicettori è che essi hanno una notevole capacità di decodificare gli stimoli nel range della noxa. Così questi aumentano la loro frequenza di scarica con l'aumentare dell'intensità degli stimoli nocicettivi.

L'assone a tale riguardo possiede un campo cutaneo recettoriale che consiste nella somma di un certo numero di piccole aree ("spot"), che variano da 7 a 50 per ogni singolo assone per un diametro di 50-180 μ m e coprono un'area che va da 10 a 250 mm². Ogni spot risponde solo ad una pressione meccanica intensa.

La sensibilizzazione, di cui abbiamo già parlato, è un fenomeno esclusivo del recettore. Un fenomeno meglio identificato è la sensibilizzazione del nocicettore meccanico mielinico al danno da calore. Talvolta alcune fibre mieliniche rispondono inizialmente soltanto allo stimolo meccanico e non rispondono al calore, esse diventano responsive alla noxa da calore dopo che c'è stato il danno da calore del campo recettoriale. Così questi recettori sono in grado di decodificare gli inputs termici nocicettivi quando sono sensibilizzati. Si è visto che l'assone dei nocicettori mielinici non risponde al danno diretto, in questo modo non è in grado di per se di riconoscere gli stimoli nocicettivi. E' a livello del terminale assonico che si sviluppa la "regione" recettoriale specifica che riconosce gli stimoli nocicettivi. Infatti le branche periferiche mieliniche perdono la loro guaina vicino all'epidermide e raggiungono la lamina basale.

- b) **Altri nocicettori cutanei mielinizzati**

Altri nocicettori mielinici sono stati riscontrati. alcuni rispondono alla noxa provocata dal caldo altri dal freddo. Sembrano avere una velocità di conduzione più lenta rispetto ai meccanoceffettori. Non si è ancora giunti alla soluzione se essi siano una classe separata di recettori o rappresentino un gruppo di meccanoceffettori che rispondono invece alla noxa termica. Alcuni studi hanno dimostrato che alcuni meccanoceffettori che rispondono alla noxa chimica non rispondono alla noxa termica, mentre tutti i termocettori rispondono alla noxa chimica. In conclusione alcuni nocicettori mielinici rispondono a tipi di stimoli nocicettivi che normalmente eccitano le fibre nocicettive polimodali-C.

- Proiezione midollare

Le fibre A che hanno nocicettori sono le A δ e le A β , con un range di velocità di 4-60 m/s, che entrano nel midollo spinale a livello lombosacrale attraverso la parte laterale delle radici dorsali, giungono nel tratto di Lissauer dove si biforcano a T con direzione rostrocaudale non superando però i questa loro proiezione più di 3-5 segmenti. durante il loro percorso emettono delle fibre collaterali che entrano nella sostanza grigia terminano in 3 regioni principali: la lamina I-II, la lamina V e la lamina X. Il modello di terminazione è di tipo somatotopico. Gli studi ultramicroscopici hanno dimostrato che i terminali collaterali dei nocicettori mielinici sono non-mielinici. Lungo le parti non-mieliniche dell'assone compaiono delle espansioni, con vescicole sinaptiche, che mostrano specializzazioni sinaptiche detti bottoni sinaptici. Questi bottoni prendono contatto con 3-5 profili dendritici e 1 o 2 profili assonici. Gli assoni che prendono contatto con i bottoni nocicettivi contengono delle vescicole chiare con caratteristiche sinaptiche che sono tipiche delle sinapsi inibitorie. Il neurotrasmettitore contenuto nelle terminazioni presinaptiche a bottoni dei nocicettivi afferenti primari, sembra essere il GABA. Talvolta i bottoni nocicettivi mielinici sono in contatto con dendriti simili a quelli contenenti vescicole sinaptiche. Ciò ha suggerito che questi assoni e dendriti che prendono rapporto con i bottoni nocicettivi possono rappresentare il substrato anatomico per l'inibizione presinaptica

- Nocicettore cutaneo con assone afferente amielinico**

- **Nocicettori Polimodali C**

Studi sui nervi periferici cutanei di molte specie animale hanno dimostrato la presenza di una consistente popolazione di assoni non-mielinici o amielinici che possiedono recettori a livello cutaneo e che rispondono a diversi stimoli nocicettivi: meccanici, termici ($T > 45\text{ }^{\circ}\text{C}$), chimici. Poiché rispondono a diverse forme di nocicezione fisica queste fibre vennero definite "nocicettori polimodali". Queste sono fibre a lenta velocità di conduzione ($0.6 - 0.8\text{ m/s}$) molto più bassa di quella delle fibre cutanee C. Nei nervi cutanei sono state trovate anche delle fibre C non nocicettive, che però rispondono a piccole variazioni della temperatura cutanea. Queste fibre hanno una velocità di conduzione maggiore delle fibre polimodali-C nocicettive e le percentuali dei vari tipi di fibre variano di specie in specie (nell'uomo circa il 90% sono polimodali C nocicettive). Queste fibre nocicettive hanno un campo recettoriale di meno di 1 mm^2 e tendono ad avere una maggiore soglia agli stimoli meccanici rispetto ai nocicettori mielinici. Anche in questi nocicettori polimodali-C la risposta è graduata con l'aumento dell'intensità degli stimoli, la loro soglia termica oscilla tra i 24 e $56\text{ }^{\circ}\text{C}$, e al contrario di quelli mielinici la risposta al calore compare con la prima presentazione. La frequenza di scarica aumenta in modo graduale quando la temperatura ha superato la soglia e la scarica massimale compare tra i 50 e i $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. In seguito ad uno stimolo doloroso segue una ridotta responsività (secondi) alla quale segue un periodo durante la quale la responsività è aumentata (minuti). Il fenomeno della sensibilizzazione avviene sia per gli stimoli meccanici che termici.

- **Altri nocicettori cutanei C**

Sono nocicettori che rispondono a stimoli meccanici ma non termici o chimici. Sono stati osservati lungo il decorso dei vasi sottocutanei, hanno un campo recettoriale inferiore ai 2 mm^2 . Esistono poi nocicettori cutanei C che rispondono solo allo stimolo del freddo.

Proiezioni midollari

Si è visto che i siti di terminazione dei nocicettori C sono differenti in varie specie animali. A livello lombare i nocicettori C entrano attraverso la parte laterale delle radici posteriori, attraversano il tratto di Lissauer e si biforcano decorrendo in direzione rostrocaudale per un segmento. I rami collaterali terminano nelle lamine I e II. Pochissime fibre si approfondano nelle lamine II. Nella regione cervicale (C2) i nocicettori polimodali terminano profondamente nella lamina I. Ciò fa pensare ad una diversa organizzazione del tratto cervicale rispetto a quello lombare del midollo spinale.

NOCICETTORI MUSCOLARI

A differenza degli afferenti cutanei quelli muscolari vengono designati con numeri romani. Il gruppo I è quello con fibre a più alta velocità di conduzione pari a $72-130\text{ m/s}$ ed è connesso alla decodificazione dello stiramento muscolare non doloroso (Ia) e la tensione muscolare innocua (Ib). Il gruppo II ha una velocità di conduzione di $36-72\text{ m/s}$ e i suoi recettori decodificano lo stimolo dello stiramento innocuo. Il gruppo III ha una velocità ancora più lenta pari a $3-30\text{ m/s}$ che corrisponde alle fibre $A\delta$ cutanee. Nel gruppo II e III sono stati rilevati nocicettori mielinici muscolari. Il gruppo IV ha velocità di conduzione di $0.2-2\text{ m/s}$ e sono fibre amieliniche, queste corrispondono alla popolazione di fibre lente cutanee C. Non tutte le fibre afferenti del gruppo IV sono nocicettive.

- **Nocicettori muscolari mielinici**

Si trovano nei gruppi II e III e rappresentano la maggior componente delle fibre del gruppo III, rispondono meglio agli stimoli che al danno tessutale muscolare meccanico. Quando il muscolo è stimolato attraverso la cute, è necessaria una pressione fissa per un certo tempo per ottenere una eccitazione di alcuni recettori. Altri recettori sono meglio eccitati dalla spremitura del muscolo nel punto in cui si inserisce al tendine. Il muscolo esposto chirurgicamente invece presenta un piccolo campo recettoriale di un singolo recettore mielinico composto da multipli piccoli campi, che spesso seguono il decorso dei vasi sanguigni muscolari o il tessuto connettivo. Dieci di questi piccoli campi possono essere ritrovati in un'area di 50 mm^2 , con una soglia che va da 20 a 100 g/mm^2 . Molti recettori muscolari mielinici rispondono allo stiramento

solo quando si supera il range normale o quando viene applicata una tensione di tipo tetanica. Altri recettori muscolari iniziano a rispondere a lunghezze e tensioni più moderate. queste fibre aumentano la loro frequenza di scarica quando sono applicati stimoli più intensi. I nocicettori muscolari mielinici rispondono bene a stimoli algici chimici come la bradichinina, l'istamina e la serotonina. Questi nocicettori, come anche quelli cutanei, si sensibilizzano quando il tessuto da loro innervato è danneggiato. Questa sensibilizzazione può essere parzialmente bloccata dall'acido acetilsalicilico.

Proiezione midollare

Gli assoni afferenti mielinici entrano nella parte laterale delle radici posteriori e poi, come quelli delle fibre cutanee, si dividono in 2 branche a T con direzione rostrocaudale nel tratto di Lissauer. Anche queste emettono collaterali ad intervalli regolari e terminano anch'esse nelle lamine I, e nella parte più esterna delle lamina II, V e X. Sembra che gli assoni afferenti primari nocicettivi muscolari abbiano una maggiore estensione spinale sia in direzione rostrocaudale che sui piani mediolaterali.

- **Nocicettori muscolari non mielinici**

Fanno parte del gruppo IV delle fibre nervose che innervano i muscoli. Non sono tutte nocicettive e rispondono a noxe di pressione sul muscolo, sui vasi sanguigni, tendini e tessuto connettivo. Il migliore stimolo è la spremitura del tessuto con una pinza piatta o premendo su di un campo recettoriale mediante un ago affilato. Il 50% di queste fibre è sensibile alla bradichinina e molte lo sono all'ischemia. Alcuni nocicettori di questo gruppo mostrano un meccanismo di sensibilizzazione dopo stimolazione chimica o meccanica che come per il gruppo precedente può essere bloccata dall'assunzione di acido acetilsalicilico.

Nota

Il dolore del muscolo scheletrico è particolarmente intenso durante la contrazione in condizioni di ischemia. In tale circostanza c'è una scarica di massima intensità da parte di un gruppo di fibre afferenti primarie amieliniche, che probabilmente sono quelle che contribuiscono al dolore muscolare.

NOCICETTORI DELLE ARTICOLAZIONI

LA maggior parte degli assoni che innervano le articolazioni fanno parte dei gruppi di fibre III e IV a conduzione veloce. Il gruppo III che ha un'ampio range di velocità di conduzione (2-20 m/s), decodifica meglio gli stimoli pressori profondi e nocicettivi. La maggior parte delle fibre dei 2 gruppi descritti sono attivate dai movimenti articolari che provocano una noxa a livello dell'articolazione. Anche queste fibre hanno dei campi recettoriali che consistono in piccole aree (spot), che possiedono una soglia di 0.3-22.5 g/mm², che è più alto di quello dei nocicettori cutanei. Anche questi recettori possiedono la possibilità di una sensibilizzazione parzialmente bloccata dalla somministrazione preventiva di indometacina.

NOCICETTORI VISCERALI

E' controversa, ancora oggi, l'esistenza di veri nocicettori viscerali.

- **Nocicettori cardiaci**

Sono simili a quelli individuati nel muscolo scheletrico e appartengono ai gruppi di fibre III e IV, che decorrono insieme alle fibre simpatiche del cuore e confluiscono con i nn. splanchnici che penetrano a livello del S.N.C. a livello toracico. alcune fibre sensitive sono state trovate all'interno del X paio dei nn. cranici e sono quelle che discriminano gli eventi dannosi da quelli innocui, ma non sono nocicettori. Alcuni recettori rispondono al normale ciclo cardiaco e sono recettori che rispondono allo stiramento e sono concentrati nell'atrio sinistro. E' controverso se questi recettori individuati a livello cardiaco siano dei nocicettori. Comunque i recettori cardiaci sono eccitabili da una forte stimolazione meccanica della parete atriale o ventricolare. Molti dei campi recettoriali si pongono lungo i vasi coronarici e molti rispondono all'occlusione dell'arteria coronarica. durante e dopo l'occlusione gli altri recettori risponderanno ai movimenti

del ciclo cardiaco come se fosse avvenuta una sensibilizzazione che è avvenuta in seguito all'ischemia.

Nota

Questo tipo di dolore deve essere considerato a parte perché in parte si comporta come un dolore viscerale e in parte deve considerarsi come un dolore muscolare. È noto come una soluzione ipertonica di NaCl 5-6%, iniettata nei muscoli scheletrici provoca dolore, se invece la iniettiamo nel ventricolo sinistro di un gatto provocherà una leve "scarica" delle fibre A δ .

Ariado e Schmidt ipotizzarono allora che altri dovrebbero essere gli stimoli algogeni a livello cardiaco:

- 1) una ridotta pressione arteriosa coronarica distalmente ad una occlusione agisce su pressocettori arteriosi coronarici,
- 2) l'ischemia stimola i pressocettori miocardici,
- 3) liberazione di sostanze chimiche dei tessuti lesi o dalla disintegrazione piastrinica,
- 4) l'ischemia stimola i recettori viscerali del dolore,
- 5) la distensione delle camere cardiache e forse anche dei grossi vasi (Galletti e Teodori 1962).

Questo ultimo meccanismo probabilmente prevale per il dolore posteriore del torace nella prima fase della stenosi mitralica e nei casi di cor pulmonale, patologie valvolari aortiche etc.

Il meccanismo 1) fu ipotizzato dopo studi sperimentali di ipotensione localizzata, infatti si provocava dolore dopo 1 secondo di occlusione coronarica (tempo troppo breve per ipotizzare il rilascio di sostanze algogene). Questo meccanismo probabilmente è il primo che interviene nell'insorgenza di dolore cardiaco. Questa ipotesi fu sopportata dai lavori di Malliani (1978) che evidenziò una "scarica" a livello delle fibre afferenti C dopo stimoli meccanici e biochimici a livello del Ventricolo sinistro.

L'angina pectoris generalmente è accompagnata da un aumento delle pressioni di fine diastole del ventricolo sinistro (LVEDP) causata da una ridotta compliance diastolica del miocardio. Un salasso riducendo la LVEDP causerà una scomparsa del dolore toracico che si ripresenterà dopo la reinfusione della medesima quantità di sangue. Khaja (1971) dimostrò che l'infusione di dextran in animali con patologia ischemica causava angina. Oggi si pensa che l'aumento della LVEDP causi angina per un aumento della domanda di ossigeno, altri (Procacci 1983) pensano che l'aumento della LVEDP provochi una scarica dei nervi vago e simpatici connessi con i meccanicocettori ventricolari.

- **Nocicettori intestinali**

Gli assoni efferenti dell'intestino decorrono nel n. vago e nei nervi simpatici. Alcuni hanno proprietà dei gruppi di fibre III e IV. Alcuni recettori rispondono alla tensione della parete gastrica, altri solo quando l'intestino è disteso oltre le dimensioni fisiologiche. Tutti i recettori però rispondono alla forte compressione della parete e per nulla alla pressione debole o media. Ci sono inoltre dati che dimostrano che l'intestino non è sensibile ai traumi meccanici. Studiando le afferenze primarie che innervano gli organi pelvici si è visto che queste hanno i loro campi recettoriali, consistenti da 2 a 9 piccole aree sensitive, nei mesenterici e nei legamenti che spesso seguono i nervi periarteriosi. con una soglia di 10 mV o meno. Quasi tutti sono assoni di fibre A δ e C. A causa della loro bassa soglia si ritiene che essi siano delle fibre che rispondono di continuo sia a stimoli fisiologici che nocivi è ciò porta ad affermare che non esistano veri nocicettori viscerali. Comunque molte fibre afferenti presenti nei nn. ipogastrici, che innervano i visceri pelvici, rispondono solo a forti stimoli meccanici che provocano ischemia negli organi stessi, e forse questi possono esser riconosciute come nocicettori.

- **Altri nocicettori viscerali**

Studi sperimentali hanno permesso di caratterizzare dei recettori afferenti nella colecisti, rene, vescica e organi riproduttori. Nella colecisti sarebbero presenti almeno 2 classi di afferenti primari, uno risponde solo a stimoli fisiologici e l'altro a stimoli nocivi, ciò suggerisce che in questa sede esistano delle vere e proprie strutture nocicettive. Nei nervi spermatici del cane sono state trovate numerose afferenze di assoni A δ e C che rispondono a bassa frequenza a

stimoli innocui, ma aumentano la loro frequenza di risposta entro il range della nocicezione. Queste afferenze furono dette polimodali dato che rispondono sia a stimoli innocui che nocivi, ma sono diversi dai nocicettori polimodali cutanei che invece rispondono a tutti i tipi di stimoli fisici sia innocui che nocivi. Secondo Kuwosava questi neuroni sarebbero in grado di discriminare gli stimoli nocivi da quelli fisiologici e così possono trasmettere inputs nocivi al S.N.C.

- **Nocicettori "biforcantisi"**

Recenti studi hanno evidenziato la presenza di nocicettori che si biforcano e raggiungono strutture in diversi siti e di diverso tipo, Probabilmente questo tipo di assone è raro.

Proiezione midollare

Studi recenti hanno dimostrato che le fibre C afferenti delle strutture viscerali hanno un modello molto esteso di terminazione nel midollo spinale a livello toracico. Queste terminazioni decorrono per molti segmenti ed hanno collaterali che terminano nelle lamine I, II, V, X e nelle colonne intermedio laterali.

Nota

A livello viscerale c'è una differente proporzione di rapporto tra fibre A di piccolo calibro rispetto alle C, infatti c'è un'alta concentrazione di fibre C. Infatti mentre a livello dei nn. somatici sensitivi il rapporto tra fibre A e C è approssimativamente di 1:4, questo rapporto si riduce a 1:8 - 1:9 a livello viscerale (Aδ:C). Inoltre sappiamo (sperimentalmente) che solo il 10% di tutte le fibre che entrano nelle corna posteriori sono fibre di tipo viscerale.

Proprio per questa scarsità di fibre veloci, il dolore viscerale sarà descritto come "profondo", urente, mal definito e mal localizzabile, accompagnato da un particolare malessere, e differentemente descritto da ciascun paziente. Studiare questo tipo di dolore poi' è difficile anche per la particolare anatomia degli organi, infatti i nervi di molti visceri decorrono in prossimità di vasi ematici, ciò crea una seria difficoltà del loro studio, dato che i vasi ematici sono ricoperti da un ricco plesso di assoni afferenti di piccolo diametro (nocicettivi), perciò nello studio di un dolore viscerale non si sa mai a dissociare il dolore del viscere da quello vascolare.

Inoltre questo tipo di dolore provoca una forte reazione riflessa del Sistema Autonomo: nausea, risposta vasomotoria, modificazione della PA e della F.C., forte reazione di allarme. Questo tipo di dolore fu definito da Wolff (1963): vero dolore viscerale.

Cervero (1982) lavorando sperimentalmente sulle vie biliari distendendole con un palloncino messo all'interno del loro lume, dimostrò la presenza di 2 classi di afferenti viscerali:

- una classe che risponde alle basse pressioni

- una invece che incomincia a rispondere a pressioni alte, quando si associava anche una risposta di aumento della pressione arteriosa (segno patognomonico di dolore viscerale vero).

Come abbiamo visto non sono stati evidenziati recettori specifici ed ancora è applicata per questo tipo di dolore l'antica teoria della "sensazione comune" (sensorium commune, Aristotele), che considerava il dolore solamente come un aumento della sensazione tattile. Ciò è stato applicato per i visceri: se lo stimolo per urinare, ad esempio, diviene troppo intenso (ritenzione urinaria), questo si trasformerà in un dolore crescente.

Per questo tipo di dolore Keele ed Armstrong (1964) proposero il termine di **metaestesia**.

Secondo Cervero (1980) le differenze fra dolore viscerale e somatico profondo sono dovute più a differenze embriologiche che anatomiche o fisiologiche: c'è un dolore di origine ectodermica (cute e mucose) caratterizzato da un'ottima capacità di localizzare la sede, poi c'è un dolore di origine mesodermica (che corrisponde al dolore profondo), infine uno di origine endodermica (canale alimentare) che dovrebbe essere quello viscerale.

Gli stimoli capaci di mediare dolore nelle strutture viscerali differiscono da quelli che provocano dolore a livello cutaneo e muscolare. Ciò spiega come AA considerino i visceri insensibili al dolore. Infatti a livello gastroenterico studi sperimentali hanno dimostrato che stimoli come il tagliare, bruciare o premere sono scarsamente adatti ad evocare dolore, mentre questo può essere provocato facilmente da uno stiramento della parete.

Gli stimoli più adeguati a provocare dolore viscerale sono:

- 1) intensa distensione e contrazione dei mm lisci e stiramento o lacerazione dei visceri
- 2) stiramento rapido e intenso della capsula di organi viscerali (fegato, milza, pancreas)
- 2) brusca anossia dei mm viscerali
- 4) accumulo e formazione di sostanza algogene
- 5) azione diretta di stimoli chimici (esofago, stomaco)
- 6) trazione o compressione di legamenti o di vasi
- 7) stati infiammatori
- 8) necrosi di alcune strutture (miocardio, pancreas)

Questi fattori spesso sono concomitanti. Inoltre la contrazione isometrica elicitata un dolore molto più grave di quella isotonica.

Per quanto riguarda lo stomaco (studi su pazienti con stoma gastrico) si è visto che se la parete mucosa era pinzettata non si aveva dolore, come anche con l'applicazione di alcool al 95% o di HCl 1N o NaOH 0.1N. Invece quando la parte gastrica era infiammata tutte queste manovre o sostanze algogene provocavano dolore di una certa intensità. Così un paziente con esofagite avrà dolore intenso retrosternale se ingurgiterà acqua anche a 5 o 30° C.

Così avviene anche per la pleura dove una situazione infiammatoria provocherà una esaltazione di stimoli (dolore) che altrimenti sarebbero facilmente sopportabili.

Sicuramente perciò il ruolo di sostanze che producono dolore è molto importante nello svilupparsi di questo tipo di dolore anche se molto è ancora da ricercare a riguardo.

L'innervazione viscerale ha due origini:

- dalle pareti delle cavità corporee, tramite rami che innervano soprattutto strutture somatiche;
- da nervi che hanno principalmente funzione autonoma (nn. splancnici) e che trasportano la componente sensitiva.

Gli afferenti del n. splancnico penetrano nel midollo spinale a livello toracico e lombare alto proiettandosi nelle lamine superficiali I e V e profonde VII e VIII delle corna posteriori, contrariamente a quanto avviene per le afferenze cutanee, infatti le afferenze alle lamine II, III e IV sono scarsissime o non esistono affatto.

Però i neuroni delle lamine VII e VIII oltre a ricevere afferenze splancniche, ricevono anche afferenze somatiche e ciò a portato a pensare che non esistono neuroni spinali specifici solo per le afferenze viscerali. Ciò spiegherebbe, oltre al fatto dello scarso rapporto di fibre A:C, la scarsa capacità di localizzare il dolore viscerale. Inoltre certamente non sappiamo se le afferenze che si proiettano su queste lamine siano effettivamente nocicettive. Le afferenze viscerali attiverebbero perciò neuroni delle vie ascendenti implicate nella trasmissione del dolore somatico: la via spinotalamica e la via spinoreticolare. La classificazione di Wolff (1963) del dolore viscerale anche se non esaustiva è ancora la più completa:

Dolore viscerale vero

Dolore riferito - con iperalgesia superficiale e/o profonda

- senza iperalgesia superf. e/o profonda
- causato da contrattura dei mm scheletrici

Il dolore viscerale vero è un dolore viscerale profondo, tipico è quello dell'infarto acuto del miocardio, un po' meno quello dell'angina pectoris.

È scarsamente localizzato, spesso riferito al centro, substernale ed epigastrico, talora interscapolare. Quando non si parietalizza viene talora associato ad una sensazione di stomaco pieno. Ha caratteristiche di spiacevolezza ed è descritto come gravativo, che preme, che soffoca, che stringe ed è frequentemente accompagnato da nausea, vomito, sudorazione profusa, ma non c'è iperalgesia cutanea e/o profonda. In molti casi è accompagnata da una intensa reazione d'allarme.

Il dolore riferito avviene quando un processo algogeno colpisce i visceri frequentemente o con intensità o con tempi prolungati, avviene così che il punto di localizzazione diviene più preciso,

così la sensazione dolorosa gradualmente si superficializza in strutture più superficiali (parietalizzazione), talora molto più lontane dal luogo viscerale di origine.

Questo dolore è definito dagli AA anglosassoni "referred pain", mentre dagli AA tedeschi come Ubertragener Schmerz o "transferred pain" (dolore trasferito).

Bisogna stare attenti che talora alcuni AA si riferiscono al dolore riferito chiamandolo proiettato (projected pain degli AA anglosassoni), ma ciò è errato perché con questo termine si indica un dolore che viene avvertito nella zona di distribuzione di una via sensitiva, periferica o centrale; il classico esempio è quello provocato dalla compressione di una radice spinale (ad es. sciatalgia).

Il dolore riferito con iperalgesia superficiale e/o profonda (o dolore riferito di primo tipo degli anglosassoni) è generalmente provocato quando l'input algogeno raggiungere un numero ristretto di metameri. Infatti la sensazione riferita è limitata ad un numero preciso di metameri. Questo dolore è accompagnato da iperalgesia cutanea e da dolore muscolare se questi vengono sottoposti ad una lieve pressione. Talora si associa una contrazione riflessa dei mm addominali. Caratteristica di questa iperalgesia cutanea e muscolare è che se queste strutture vengono infiltrate da un anestetico locale il dolore cessa immediatamente.

Se poi l'area iperalgesica viene graffiata con uno spillo si osserva una reazione di dermatografismo rosso, questo segno può servire per delimitarla. Queste aree corrispondono alle aree di trigger points addominali (punti colecistico, appendicolare, ureterale etc). Le aree di ipersensibilità cutanea associata a dolenzia muscolare, sono chiamate anche aree di Head (1893) e sono evidenziabili in zone molto simili in tutti i pazienti.

Anche il dolore da angina è un classico dolore riferito e può essere attenuato iniettando anestetici locali nelle zone di iperalgesia.

Il dolore riferito senza iperalgesia cutanea e/o profonda (o dolore riferito di secondo tipo) si realizza quando più metameri vengono coinvolti e stimolati dalle afferenze nocicettive viscerali. Non si osserva iperalgesia cutanea e talora la palpazione profonda muscolare (es. dell'addome) può provocare una reazione di difesa (contrazione).

Questo tipo di dolore è difficile da interpretare. Si reperta spesso nei processi estensivi di alcuni tumori intestinali o polmonari. Non si attenua con l'iniezione in situ di anestetici locali, mentre è facilmente controllabile con la somministrazione di antispastici associati a FANS.

Il dolore riferito da contrattura muscolare è causato da spasmi riflessi muscolari, in genere dovuto a stimolazione diretta di recettori della sierosa peritoneale, esaltati dallo stato infiammatorio (reazione addominale in pz. con appendicite acuta).

NEUROTRASMETTITORI E NEUROMODULATORI ASSOCIATI CON I NEURONI AFFERENTI PRIMARI.

Molti neurotrasmettitori aminoacidi putativi e peptidi neuromodulatori/neurotrasmettitori sono stati associati con i nocicettori afferenti primari. Questi sono:

Aminoacidi : Glutammato, Aspartato, NAAG (N-acetil-aspartil-glutammato)

Purine: ATP

Peptidi: SP, CGRP (calcitonina gene correlata), Galanina, somatostatina, VIP, dinorfina B, neurochinina A, neuromedina B.

Con molti metodi neurochimici si è visto che i neuroni che contengono purine si trovano maggiormente nella parte più profonda della lamina II, poiché l'ATP sembra essere associata con la trasmissione sinaptica dei meccanicocettori a bassa soglia, sembra verosimile che l'ATP non sia coinvolta con i nocicettori afferenti primari. I peptidi invece sono distribuiti nelle terminazioni dei nocicettori afferenti primari nella lamina I e parte più superficiale della II. Questi peptidi sembrano coesistere anche in diversa percentuale negli stessi nocicettori. Si è visto che la SP si trova in maggior quantità nella lamina I e nella parte più esterna della II, mentre la somatostatina si trova maggiormente nella parte più profonda della lamina II. E' stato evidenziato inoltre che alcune terminazioni afferenti primari nella sostanza gelatinosa contengono sia il GLU che la SP. Il GLU sembrerebbe, almeno in parte, partecipare alla

neurotrasmissione delle afferenze primarie. Visto che inputs sinaptici al midollo spinale delle fibre di piccolo diametro, in vitro, possono essere bloccate da specifici antagonisti quali il quisquilato e l'ac. chinurenico.

LAMINE

Le informazioni trasmesse attraverso le fibre A delta e C raggiungono le corna dorsali del midollo spinale e qui sono significativamente modificate prima di essere trasmesse al cervello.

Rexed nel 1952 ha descritto nel gatto dieci lamine disposte una di seguito all'altra in senso dorso ventrale.

Anatomicamente nell'uomo la sostanza grigia del midollo spinale è divisa in nove lamine, la lamina X va riconosciuta in una piccola zona disposta intorno al canale centrale.

Studi fisiologici hanno dimostrato che le differenti cellule delle diverse lamine avevano differenti caratteristiche e che l'organizzazione laminare fisiologica corrispondeva alla organizzazione anatomica.

Per quanto concerne il dolore le lamine più interessate sono le lamine I, II, III, IV e V.

• Lamina I

Questa sottile lamina è la parte marginale delle corna dorsali e contiene cellule distribuite in maniera molto sparsa, corrisponde alla Zona Marginale di Waldeyer. Nel gatto lo spessore di questa lamina ha una grandezza media di 5-25 micron. Studi fisiologici sui gatti e sulle scimmie hanno dimostrato che le cellule di questa zona sono predominanti quelle che vengono eccitate da stimoli dolorosi meccanici e termici. Queste cellule hanno un'alta soglia e si proiettano anterolateralmente verso il talamo (tratto spino-talamico). Queste evidenze sperimentali non devono portare a definire la zona marginale come la "lamina specifica nocicettiva", infatti molti autori hanno trovato in questa zona anche neuroni a bassa soglia di stimolazione, sensibili quindi a stimoli di varia natura che potrebbero assumere connotazioni nocicettive. I suoi limiti con la sostanza bianca non sono ben distinti ed essa appare percorsa da un numero di fibre longitudinali sottili, più o meno riccamente provviste di guaina mielinica.

Si trovano terminazioni Noradrenergiche, e : Sostanza P, Encefalina, Somatostatina, Colecistochinina, Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP), Dinorfina, Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)

PROPRIETÀ CELLULE LAMINA I			
Cellule	%	Cellule	%
Nocicettive	63	Nocicettive meccaniche	28
		Nocicettive Polimodali	35
Termocettive	16		
Meccanocettive innocue	14		
Multirecettive	5		

• Lamina II

Corrisponde alla Sostanza Gelatinosa di Rolando. Questa lamina deve essere considerata in due entità funzionali, la parte più esterna (lamina IIo e la più interna o lamina Ii). La lamina IIo ha dei margini non proprio netti con la lamina I e i suoi neuroni sono molto simili a quelli della lamina I.

PROPRIETÀ CELLULE LAMINA IIo			
Cellule	%	Cellule	%
Nocicettive	70	Nocicettive meccaniche	48
		Nocicettive Polimodali	32
Termocettive	5		
Meccanocettive innocue	5		

Multirecettive	20		
----------------	----	--	--

La lamina II si propaga per tutta la lunghezza del midollo spinale. Le cellule sono piccole, molto concentrate, compresse in uno spazio di circa 7 micron. Sono dette cellule del 2° tipo di Golgi, largamente diffuse a livello della sostanza grigia ma soprattutto nella Sostanza Gelatinosa e nel Corno posteriore. Il loro neurite non abbandona mai la sostanza grigia ed ha pertanto una funzione associativa a breve distanza. Le cellule del 2° tipo di Golgi, come elementi internuciali, operano inoltre nella ridistribuzione spaziale e temporale degli impulsi periferici e centrali. Solo pochi neuroni proiettano assoni verso il talamo.

Rispetto alla lamina I, oltre ad avere numerosi neuroni eccitatori, questa lamina contiene molti neuroni che agiscono in senso inibitorio.

- **Lamina III**

La lamina III contiene neuroni strettamente impacchettati, ma orientati in senso trasversale rispetto alla superficie della lamina, le cellule di questa regione sono leggermente più grandi rispetto a quelle della lamina II con uno spessore di circa 9 micron. La zona intermedia di questa lamina è costituita dalla parte dorsale del Nucleo centrodorsale, raggruppamento di neuroni, identificabile nella zona di passaggio tra la testa ed il collo del corno posteriore, che si estende per tutta la lunghezza del midollo spinale, con il massimo sviluppo a livello del rigonfiamento lombare.

Allo strato più esterno della Sostanza Gelatinosa fanno sicuramente capo fibre amieliniche C, per quanto riguarda le fibre mieliniche A-delta non vi è accordo fra i ricercatori, alcuni riconoscendovi un numero elevato di queste terminazioni, contraddetti da altri che vedono le fibre A-delta proiettate esclusivamente alla lamina I.

Gli studi fisiologici hanno caratterizzato la Sostanza Gelatinosa come un pool di neuroni inibitori con caratteristiche di neuromodulazione sulla trasmissione dello stimolo nocicettivo. Le cellule di questa regione rispondono al calore intenso, al tatto, alla digito-pressione e alla stimolazione nocicettiva. Molte di queste cellule prendono contatto con le cellule della lamina IV, inoltre le indagini più recenti hanno permesso di identificare neuroni pedunculati con il corpo cellulare nella lamina II, i dendriti nella lamina II e gli assoni proiettanti alla lamina I.

Si trovano terminazioni Noradrenergiche, serotoninergiche, e: Sostanza P, Somatostatina, Encefalina, Acido Glutammico- decarbossilasi (GAD → GABA), Neurotensina (a livello trigeminale), Colecistochinina, Angiotensina, CGRP.

- **Lamina IV**

È ancor più spessa della lamina III e non giunge lateralmente a porsi in contatto con la sostanza bianca, dalla quale resta separata da porzioni delle lamine I, II e III. È costituita da neuroni di dimensioni molto variabili, disposti estesamente tra numerosi fascetti di fibre mieliniche, con diametro medio di 45 micron e il suo spessore medio è di circa 15 micron.

È stata accertata la convergenza alla lamina IV di un numero molto elevato di fibre mieliniche di varie modalità sensoriali caratterizzate da largo diametro (A-beta).

Le lamine II, III e IV costituiscono un territorio che è da mettere in relazione con la sensibilità esterocettiva, particolarmente per quanto concerne le sue componenti termica e dolorifica, oltre allo stimolo tattile di pressione leggera. La lamina IV contiene neuroni che vanno a costituire il contingente maggiore della via spinotalamica.

Si trovano: Encefaline

- **Lamina V**

Occupava una parte abbastanza estesa del corno posteriore. È costituita da cellule funicolari di associazione intersegmentale di grandezza simile a quelle della lamina IV .

Fisiologicamente le cellule della lamina V hanno un campo recettivo maggiore rispetto a quelle della lamina IV. I neuroni della lamina V ricevono impulsi da fibre che per le loro caratteristiche istofunzionali sono annoverabili sia come mieliniche Aβ (largo diametro), Aδ, sia amieliniche del

tipo C. Questi neuroni sono pertanto attivabili sia da stimoli innocui che nocivi di varia natura provenienti dalla periferia cutanea, muscolare e viscerale. I neuroni delle lamine IV e V possono essere attivati oltre che dalle fibre sopraddette anche indirettamente, grazie all'estendersi dei loro dendriti nel contesto delle altre lamine in particolare la III.

Si trovano: Enkefalina, Dinorfina

- **Lamina VI**

Parte dei neuroni di questa lamina, simili a quelli della lamina V, danno origine alla via spinotalamica.

Fisiologicamente rispondono al tatto e alla pressione. Una importante differenza rispetto alla lamina V è che questi neuroni, della parte posteriore, rispondono ai movimenti delle articolazioni (e fusi muscolari) e rappresentano il campo recettoriale molto ampio della sensibilità profonda. La soglia neuronale di risposta è simile a quella dei neuroni della lamina V.

LAMINA	A β	A δ	C
I	?	Si	Afferenti
II	Si	Si	Afferenti
III	Si	?	Afferenti
IV	Si	--	Afferenti
V	?	?	Afferenti
VI	Fusi Muscolari	Afferenti	

- **Lamina VII**

I più importanti nuclei contenuti in questa lamina sono: la Colonna dorsale di Clarke in posizione dorso-mediale ed il nucleo intermediolaterale e intermediomediale.

Da alcuni di questi neuroni si originano anche fibre che costituiscono la via spinotalamica.

- **Lamina VIII**

A giusta ragione la lamina VIII è considerata una fra le lamine più importanti perché:

- mette in rapporto i motoneuroni delle due parti;
- i suoi motoneuroni presentano connessioni particolarmente numerose con i sistemi discendenti extrapiramidali (fascio vestibolo-spinale, fascio reticolo-spinale, fascicolo longitudinale mediale) che esercitano un'azione di stimolo sui motoneuroni midollari.

- **Lamina IX**

Occupava la testa del corno anteriore, dove si ritrovano i motoneuroni somatici alfa (predisposti alla rapida contrazione di mm scheletrici) e gamma.

Nei motoneuroni del rigonfiamento cervicale e di quello lombare si distinguono cinque o più colonne, di cui quelle poste anteriormente innervano i muscoli estensori, quelle poste posteriormente i muscoli flessori.

La lamina IX riceve collaterali di fibre dalla radice posteriore, nonché afferenze monosinaptiche provenienti dal fascio piramidale.

- **Lamina X**

Corrisponde alla commessura grigia, contiene pochi neuroni che sono elementi funicolari di associazione

Nota

L'identificazione a livello delle corna posteriori dei neuroni nocicettivi è in teoria abbastanza semplice, questi neuroni dovrebbero scaricare in modo massimale in seguito ad impulsi nocivi periferici, o in seguito ad una stimolazione elettrica del loro assone e bloccarsi in seguito a blocco anestetico. I neuroni che rispondono a questi requisiti sono distribuiti soprattutto nelle lamine I, II e V. La maggior parte dei neuroni della lamina I risponde con l'intensità massimale alle stimolazioni algogene. Le cellule attivate solo da afferenti primari nocicettivi vengono definite neuroni "nocicettivi specifici" o "a soglia elevata", e questi rappresentano la maggioranza fra i neuroni della

lamina I. Tuttavia alcuni neuroni della lamina I ricevono impulsi anche da meccanocettori a bassa soglia non-nocicettivi; essi vengono definite neuroni WDR (Wide Dynamic Range o neuroni ad ampio range dinamico), perché rispondono ad un range di intensità dello stimolo che va dall'innocuo al nocivo.

Analogamente alla lamina I, le cellule della lamina V rispondono in modo massimale agli stimoli algogeni, tuttavia mostrano un grado maggiore di convergenza. I campi recettivi tendono ad essere più ampi di quelli della lamina I, e ci sono molte più cellule di tipo WDR. La quantità di terminazioni afferenti nocicettive con neuroni ad alta soglia è inferiore rispetto alle lamina I e II.

La discussione dei neurofisiologi oggi è rivolta soprattutto a considerare quale sia la relativa importanza delle varie popolazioni cellulari presenti a livello delle corna posteriori. Questo diverbio è sulla divisione dei neuroni nocicettivi " Wide Dynamic Range" in confronto agli specifici "Nocicettivi" e quale lamina, se la I o la V, sia più importante. Per semplicità si è giunti a considerare infine che i neuroni della lamina V siano tutti WDR e quelli invece della I neuroni nocicettivi specifici, e che queste due regioni cellulari sono quelle che attivano il tronco cerebrale e i neuroni talamici. Questa semplificazione ha portato ad una serie di domande:

1) la sensazione di dolore è mediata dai neuroni WDR o dai neuroni specifici nocicettivi?

2) I neuroni della lamina I e V sono responsabili della sensazione di dolore?

Rispondendo alla prima domanda gli studi sperimentali hanno suggerito che i neuroni WDR abbiano la capacità di mediare gli aspetti sensoriali/discriminativi del dolore.

Sono il punto nodale di tutta l'inibizione discendente; il neurone WDR, come già visto, è un sistema nocicettivo aspecifico cioè non riceve impulsi solo dal sistema nocicettivo ma anche da quello tattile e termico non nocicettivo (su questo convergono sia afferenze nocicettive che non nocicettive cutanee ma anche muscolari e viscerali). Sullo stesso neurone possono convergere afferenze di diverso tipo con un campo periferico specifico recettivo.

Il campo recettivo dei WDR è estremamente particolare perché ha una area centrale in cui può ricevere sia stimoli dolorifici che non; quest' area è circondata da una mal definita area periferica più grande in cui il neurone può ricevere soltanto impulsi nocicettivi, il tutto circondato da un'ampia area che va a costituire un campo recettivo inibitorio per quel neurone.

E' stato dimostrato che la stimolazione di fibre A β alla periferia del campo recettivo facilitatorio ha una azione inibente sul neurone di convergenza: questa è modulazione.

E' evidente che uno stimolo nocicettivo nel momento in cui attiva una popolazione ne disattiva una molto più ampia in altre sedi, questo si chiama: **DNIC** (controllo inibitorio diffuso indotto da stimoli nocicettivi) che è un sistema inibitorio discendente modulato a livello sovraspinale.

Il campo recettoriale di un neurone WDR ha alcune caratteristiche che lo rendono assolutamente peculiare rispetto a tutti gli altri neuroni. La sua collocazione è cruciale nel sistema di trasmissione e modulazione del dolore: è il punto di inizio e di fine dei sistemi nocicettivi e antinocicettivi, ha un campo recettoriale situato nella lamina V.

Quindi nel momento in cui applico uno stimolo nocicettivo esso stesso ha una funzione modulatrice, cioè l'organismo nel momento stesso in cui mi fa percepire il dolore mi annulla la sensibilità dolorifica in tanti altri punti; tale funzione è legata al fatto di poter percepire uno stimolo molto ben localizzato.

Si annullano così i rumori di fondo, consente una localizzazione precisa e sicura: nell'iperalgia e nel dolore riferito vi è scarsa localizzazione, come pure nel dolore profondo o il viscerale.

Ma va detto pure che piccole popolazioni di neuroni nocicettivi specifici pare abbiano proprietà di rispondere come i neuroni WDR. Inoltre è possibile che solo una piccola parte di questi neuroni possa operare quando ci si avvicini alla "soglia" del dolore, e che invece la maggior parte sia responsabile invece dell'esperienza dolore in generale.

Rispondendo alla seconda domanda, noi sappiamo certamente che una lesione del midollo ventrolaterale (cordotomia anterolaterale) riduce o abolisce nell'uomo la sensazione dolorosa, al contrario una lesione dorsolaterale non provoca alcuna analgesia. Comunque questo capitolo della fisiopatologia non è ancora stato completamente chiarito.

VIE MIDOLLARI

Le fibre A delta e C dei nocicettore decorrono frammiste alle altre fibre del nervo periferico. A livello del ganglio della radice dorsale si trova il corpo cellulare di tutte le fibre sensitive . Istologicamente sono stati descritti nel ganglio della radice dorsale due tipi di cellule: le cellule larghe (60 - 120 u) da cui originano le fibre mieliniche A β e le cellule piccole (14 - 30) soma delle fibre A δ e C. L'assone di queste cellule è convoluto e solo dopo un breve tragitto si divide in due processi uno periferico, l'altro centrale.

I rami centrali entrano nel midollo attraverso le radici posteriori o dorsali, solo una piccola percentuale entra nel midollo attraverso le radici anteriori, essa è costituita da fibre amieliniche. Secondo taluni autori queste fibre non raggiungono il midollo, ma altri autori sono stati in grado di seguire tali fibre fino alla lamina I e II del midollo.

Le fibre A delta e C , giunte in prossimità della radice posteriore si raggruppano disponendosi medialmente e dorsalmente rispetto alle altre fibre sensitive. Queste ultime penetrate nel midollo si dirigono verso la sostanza bianca posteriore e danno origine ai fasci gracile e cuneato di Goll e Burdach. Tali fasci risalgono fino al bulbo senza interruzione e conducono la sensibilità epicritica discriminativa.

Le fibre A delta e C, al contrario, hanno il loro contatto con il deutoneurone a livello delle corna posteriori. Prima di raggiungere le diverse lamine a cui sono "destinate", alcune di esse si dividono in rami collaterali discendenti e ascendenti che terminano nella sostanza grigia omo ed eterolaterale, formando dei fasci di collegamento tra i diversi metameri del midollo.

Una quota di fibre afferenti che confluisce nel midollo dà origine al tratto di Lissauer, un piccolo fascio che è situato nella parte più laterale della radice dorsale.

Le fibre poi terminano a seconda della dello stimolo e della loro provenienza (esterocettiva o viscerocettiva) nelle lamine di Rexed. Ricordiamo solo che nella lamina I giungono le fibre A δ esterocettive (viene definita anche lamina specifica nocicettiva), nella lamina II e III (sostanza gelatinosa del Rolando) giungono sicuramente le fibre C e forse anche le A delta) .Qui ci sono anche " elementi di connessione ", cellule che avrebbero un ruolo modulatorio.

Le lamine IV e V hanno neuroni per fibre mieliniche, ma possono essere attivate anche da altre lamine (la lamina III) avendo neuroni che inviano e ricevono collegamenti assoassonici e asso-dendritici con queste.

Le interconnessioni tra le lamine danno origine a "legami eccitatori " ed "inibitori" per la modulazione del dolore (gate control).

Le fibre ascendenti nocicettive che partono a livello segmentale raggiungono il talamo sia direttamente (sistema spinotalamico) che indirettamente, interrompendosi a vari livelli.

Le vie ascendenti si possono dividere in extra-lemniscali e lemniscali.

Il SISTEMA EXTRA-LEMNISCALILE (VIE ASCENDENTI PARAMEDIALI) comprendono:

- il tratto paleo-spino-talamico
 - il tratto spino-reticolare
 - il tratto spino-mesencefalico
 - il sistema ascendente multisinaptico
- } ⇒ Sistema paleospinotalamico

per quanto riguarda il capo, in questo stesso sistema, con le stesse interconnessioni, vi sono:

- il tratto paleo-trigemino-talamico
- il tratto trigemino-reticolo-mesencefalo-talamico.

Il sistema extra-lemniscale è un sistema d'informazione discriminativa tonica, vale a dire è un sistema di vigilanza; queste vie sono caratterizzate dal fatto di essere polisinaptiche più lente, non organizzate somatotopicamente, e sembrano svolgere la funzione di un flusso tonico continuo rispetto al danno attuale del tessuto e rispetto ad una vigilanza sulla lesione, per tutto il tempo in cui la lesione può essere suscettibile di un ulteriore danneggiamento.

E' un sistema che prende collegamento sia con le formazioni reticolari sia con il nucleo grigio periacquoduttale sia con l'ipotalamo, con il talamo mediale/intralaminare (aspecifico), il lobo limbico e con tutta la corteccia associativa. Porta a modificazioni della circolazione, della

ventilazione, delle funzioni neuroendocrine, crea cioè una finestra con un continuo invio d'informazioni, monitor centrale di vigilanza, che corrisponde al sistema motivazionale-affettivo. Il sistema motivazionale affettivo vigila, inoltre, sui processi di riparazione e sulla protezione della parte.

Nel **SISTEMA LEMNISCALE** (*VIE ASCENDENTI LATERALI*), invece, le vie sono:

- Il sistema neospinotalamico
- il tratto delle colonne dorsali -----



(central control trigger)



- il sistema post-sinaptico delle colonne dorsali -----
- il tratto spino-cervicale (quando c'è nell'uomo)
- il tratto neotrigeminotalamico

Il sistema lemniscale, che anatomicamente è posto lateralmente, ha una funzione d'informazione fasica che ha il compito dell'analisi spazio-temporale (che cosa sta accadendo? - dove sta accadendo e da cosa è provocato?). Per cui dato uno stimolo si riesce a percepire la localizzazione, l'intensità, la modalità, quindi il sistema sensoriale-discriminativo, che mi consente di discriminare le componenti dolorose nei suoi stati essenziali, ed è un sistema fasico, invia cioè informazioni finché c'è lo stimolo nocicettivo.

Il sistema lemniscale è un sistema rapido con meno relais e meno stazioni intermedie, le fibre sono più grosse e hanno meno contatti, il lemnisco va al talamo ventrobasale (VPL-VPM) e da qui alla corteccia somatosensoriale, organizzate somatotopicamente perché c'è una necessità di discriminare sensorialmente lo stimolo.

La percezione finale non è la conseguenza dell'espletamento di un percorso, lemniscale o extralemniscale, come pure la percezione dolorosa non è la semplice conseguenza di uno stimolo doloroso applicato in periferia che attraverso le vie di trasmissione arriva a livello cerebrale e viene percepito, ma è l'interazione di due sistemi: quello di trasmissione nocicettivo e quello di modulazione antinocicettivo.

Un dolore è sintomatico nel momento in cui la percezione è legata allo squilibrio tra questi due sistemi, per cui c'è una prevalenza delle vie nocicettive sulla inibizione anti-nocicettiva; questo squilibrio viene risolto con la rimozione della causa riportando in equilibrio il sistema.

IL SISTEMA SPINOTALAMICO

• Sistema neospinotalamico

Questo sistema è costituito dalla parte ascendente laterale del Tratto Spinotalamico.

Filogeneticamente più recente, ha fibre che si incrociano (90-95%) a livello della commissura grigia anteriore e fibre che non decussano (5-10%) e giungono al talamo ipsilaterale.

Il fascio spinotalamico laterale ascendendo prosegue spostandosi leggermente verso la linea mediana ed è organizzato somatotopicamente.

Del sistema spinotalamico, sebbene molto studiato nell'uomo attraverso le cordotomie anterolaterali, ancora oggi però non si conosce bene l'origine laminare, anche se sembra che la maggior parte dei corpi cellulari sia localizzata nella lamina V e anche in lamina I. Comunque i suoi assoni terminano nella parte laterale del talamo ventrobasale e nei nuclei posteriori.

Il fascio spinotalamico trasporta gli impulsi nocicettivi legati alla trasmissione rapida (dolore fulmineo) e si attribuisce ad esso l'informazione discriminativa del dolore.

• Sistema paleospinotalamico

È un sistema ascendente del quadrante anterolaterale del midollo formato da 3 grandi fasci o tratti: il Tratto paleospinotalamico (parte ascendente mediale del tratto spinotalamico), lo Spinoreticolare e lo Spinomesencefalico.

Il Tratto paleospinotalamico ha i suoi corpi cellulari concentrati soprattutto nelle lamine VI-IX, e alcuni in lamina I. Gran parte degli assoni ascendenti si decussano, mentre altri restano ipsilaterali, terminando, comunque, nel n. centrolaterale del complesso talamico intralaminare e nel n. Submedio del talamo mediale.

Il Tratto spinoreticolare ha fibre sia ipsi che controlaterali, decorre nella zona anterolaterale del midollo e si proietta nei nuclei laterali del sistema reticolare. Le sue proiezioni sono a livello del nucleo gigantocellulare, reticolo laterale e del raphe magno. L'origine è sconosciuta.

Le fibre del Tratto spino mesencefalico decorrono in parte ipsilateralmente e in parte si incrociano nel midollo spinale.

Questo fascio risale lungo il midollo e si proietta nella formazione reticolare mesencefalica a livello del collicolo superiore, del grigio periacqueduttale, coinvolgendo perciò tutta la formazione. Nella scimmia origina dalle lamine I e V. La sua origine nell'uomo è ancora discussa.

La formazione reticolare con molta probabilità è preposta all'attenzione e contribuisce agli aspetti affettivi e motivazionali del dolore. Inoltre modula l'attività relativa ai riflessi motori somatici e vegetativi presenti nelle situazioni di dolore.

Si ritiene inoltre che il sistema reticolare abbia un influsso inibitorio sulle formazioni nocicettive attraverso i fasci reticolo spinali discendenti.

Il Sistema Paleospinotalamico (o Sistema Mediale Ascendente), nel suo complesso, proietta al sistema limbico, attraverso complessi circuiti, e diffusamente a tutta la corteccia associativa.

• **ALTRE VIE**

Il fatto che, in un'alta percentuale di soggetti, il dolore ritorni 1-2 anni dopo una cordotomia inizialmente efficace, e che una successiva cordotomia non necessariamente ottenga una analgesia, in aggiunta all'osservazione che intensi dolori viscerali non sono aboliti neanche da cordotomie bilaterali, hanno evidenziato un possibile ruolo di vie alternative nella percezione del dolore, che abitualmente possono non avere questa funzione.

Via spinocervicale. Ha le sue fibre situate lateralmente al corno dorsale. È stata dimostrata nel gatto dove è ben sviluppata, è meno presente nella scimmia, ed è rudimentale nell'uomo.

Sistema post-sinaptico delle colonne dorsali. Nel tratto delle colonne dorsali, all'interno del percorso tra le fibre di questo tratto, si è scoperto che circa il 10 % della materia anatomica da cui sono formati sono nuclei di neuroni da cui partono degli assoni, che seguono poi lo stesso percorso, per terminare, organizzate somatotopicamente, nei nuclei delle colonne dorsali (gracile e cuneato), da cui ascendono, all'interno del lemnisco mediale, al n. VPL e al talamo posteriore.

Circa metà di questi neuroni rispondono sia a stimoli innocui che dolorosi. Va ricordato che essendo, insieme alle colonne dorsali, il sistema ascendente a più rapida velocità di conduzione dell'impulso dolorifico, sono state indicate, come già menzionato, come "central control trigger".

Il sistema multisinaptico ascendente. L'esistenza di fibre che camminano all'interno del corno posteriore è stata ipotizzata sin dal XIX secolo. Il sistema sarebbe composto da una lunga catena formata da neuroni con assoni molto corti, che si decussano e riincrociano continuamente, che contraggono sinapsi multiple in modo da garantire un sistema di connessioni ascendenti polisinpatiche nocicettive, che assumerebbe importanza nelle cordotomie anterolaterali bilaterali.

Questa via multisinaptica, detta anche tratto intercornuale, proietta rostralmente alla formazione reticolare del tronco e da là al talamo mediale/intralaminare.

IL TALAMO

Dal talamo partono le fibre che giungono alla corteccia sensitiva e associativa (frontale).

Gli studi elettrofisiologici sulle vie nocicettive hanno permesso di rilevare a livello talamico 3 principali aree di proiezione:

IL COMPLESSO VENTROBASALE (VPL-VPM)

I NUCLEI MEDIALI/INTRALAMINARI

I NUCLEI DEL GRUPPO POSTERIORE.

• **Il complesso ventrobasale**

I nuclei VPL e VPM sono i nuclei che hanno una fitta rete di comunicazione con la corteccia somatosensitiva, in particolare con le aree SI-SII della corteccia, dove viene elaborata una fine discriminazione dello stimolo.

Gli assoni del deutoneurone che giungono a livello dei nuclei ventrobasali hanno una distribuzione somatotopica e provengono probabilmente dalle porzioni controlaterali della lamina I, IV e V.

- **I nuclei mediali/interlaminari**

Ricevono afferenze nocicettive sia dalla porzione omo che controlaterale del midollo anterolaterale e dalla formazione reticolare del tronco encefalico.

Le proiezioni corticali sono diffuse e non hanno una vera distribuzione topografica, ma sono fortemente legati con le aree con attività motoria (corteccia precentrale e cervelletto).

- **I nuclei del gruppo posteriore**

Eterogeneo gruppo di nuclei che ricevono afferenze dal sistema spinotalamico, dai nuclei delle colonne dorsali e dal tratto spinocervicale. Proietta alla corteccia retroinsulare, adiacente all'area SII, andando, così, a formare un'area somatosensoriale addizionale e indipendente da SI e SII. Più significative, in termini di numeri, sono le proiezioni che questi nuclei ricevono dalle aree corticali.

LA CORTECCIA SOMATOSENSITIVA

La circonvoluzione parietale ascendente situata dietro la scissura centrale di Rolando rappresenta l'area di proiezione delle fibre talamiche del fascio talamo corticale. Essa può essere divisa in sottocentri disposti "in piani": è la rappresentazione somatotopica dell'area postcentrale.

La proiezione della mano occupa gran parte dell'area e in particolar modo sono rappresentate le dita. Esiste secondo alcuni AA un'area sensitiva supplementare posta sulla faccia mediale dell'emisfero.

Le vie del dolore

