

**ARGOMENTI DI SCIENZA RIABILITATIVA**

**Collana a cura della SIMFER**



**SIMFER**

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA  
The Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine

# Dolore e Riabilitazione

A cura di

**Raoul Saggini - Sandro Buoso - Germano Pestelli**



**EDIZIONI MINERVA MEDICA**

In copertina:

*Simultaneous Windows on the City* (1912)

by Robert Delaunay (Kunsthalle Hamburg)

Quest'opera è nel pubblico dominio in tutti i Paesi nei quali il copyright ha una durata di 70 anni dopo la morte dell'autore o meno.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dal CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 MILANO, e-mail [autorizzazioni@clearedi.org](mailto:autorizzazioni@clearedi.org) e sito web [www.clearedi.org](http://www.clearedi.org)

ISBN: 978-88-7711-813-4

© 2014 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino  
Sito Internet: [www.minervamedica.it](http://www.minervamedica.it) / e-mail: [minervamedica@minervamedica.it](mailto:minervamedica@minervamedica.it)

---

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

# Presentazione

Con il volume *Dolore e Riabilitazione* si conclude il trittico di approfondimento culturale, voluto e curato da SIMFER, che è stato inaugurato con il primo volume su *Ricerca e Riabilitazione*, presentato in occasione del Congresso Nazionale di Roma nel 2013, cui ha fatto seguito il testo su *Spasticità e Riabilitazione* che esce, come il presente, in occasione del 42° Congresso Nazionale a Torino.

Il tema del dolore, è noto, rappresenta un enigma di difficile soluzione per tutti gli specialisti che lo affrontano. Già la definizione del dolore adottata dallo IASP “Un’esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, associata ad un danno tissutale, in atto o potenziale”, avverte che chi si accosta al dolore incontra aspetti percettivi ma anche emotive e cognitivi, inestricabilmente connessi tra loro.

La stessa molteplicità delle classificazioni secondo criteri neurofisiologici (dolore nocicettivo, infiammatorio e neuropatico, ovvero secondo un criterio temporale (dolore acuto e cronico) o, ancora, i diversi tentativi di misura e, ovviamente, i numerosi approcci terapeutici rendono conto di della difficoltà di comprensione della “esperienza dolore”.

Di tutto questo, la Medicina Fisica e Riabilitativa ha sempre tenuto conto e, secondo il suo carattere di disciplina applicativa, cerca di intervenire sul dolore con strumenti propri come le tradizionali energie fisiche o le tecniche manuali. Si tratta perlopiù di terapie sintomatiche, peraltro efficaci, ma che possono rivestire in molti casi il valore di un trattamento causale.

Credo che questo volume confermerà il ruolo centrale del fisiatra nella cura del dolore (come non auspicare una modifica della legge 38/2010 che recuperi la Medicina Fisica e Riabilitazione tra le discipline decisive per un approccio integrato al dolore?) e devo ringraziare i Curatori Raoul Saggini, Sandro Buoso e Germano Pestelli, per aver fatto emergere con il contributo degli autorevoli Autori dei capitoli proprio questa specificità e centralità.

Vincenzo Maria Saraceni  
*Presidente SIMFER*

# Prefazione

Il sistema Uomo è un biosistema complesso in cui le funzioni statico-dinamiche regionali o segmentali sono inscindibili da quelle generali al fine del mantenimento della omeostasi, all'interno di un grande numero di circuiti di regolazione a carattere interattivo nei quali il dolore si inserisce, si integra ed è capace di determinare cambiamenti.

Il dolore, infatti, pur essendo un concetto anche con contenuti astratti e non definibile quale entità tissutale concreta, e quindi non direttamente collegabile con una struttura identificabile, è in grado di pervadere l'uomo, modificarne l'omeostasi in tutti i suoi aspetti, diventando così parte di esso: una "reale entità" costituita da ioni, molecole, tessuti, rappresentazioni corticali, comportamenti ed emozioni.

Il dolore, così, specie quando cronico, diventa esso stesso entità autonoma, da cui derivano, come detto, modificazioni somatiche, psichiche e comportamentali. Il dolore, allora, come malattia o, forse, come "domanda" per un intervento che conduca ad una nuova condizione omeostatica.

Cartesio lo definì "*un meccanismo di allarme che avverte l'anima di un pericolo imminente*", Jung nel considerare l'importanza dell'energia psichica, rilevò come questa potesse essere alterata e disturbata dalla presenza del dolore. Da parte nostra intendiamo il dolore quale "*meccanismo che induce una presa di coscienza integrata dalla sofferenza psichica per un segnale di danno reale o potenziale o descritto come tale*".

Ma ancora più, il dolore può essere inquadrato per la sua complessità come un sottosistema che condiziona la fenomenica semplice e raffinata dell'essere umano non solo nell'atto meccanico funzionale del moto, ma anche negli aspetti emozionali, intimi e spirituali dell'essere Uomo.

In definitiva, il dolore rappresenta un'esperienza complessa, biologicamente riconoscibile e affrontabile seppur nella sua indefinibile concretizzazione, dove si configurano sia la sensazione discriminativa sia la comportamentale, ovvero motivazionale.

Nel testo sono analizzati aspetti fondamentali del dolore nella prospettiva terapeutica del medico riabilitatore, e delle molteplici possibilità fino alla palliazione: il tutto teso a consentire la ricomposizione dei tasselli dell'omeostasi dell'unico e reale sistema complesso, l'uomo.

Si tratta di leggere questo testo con il desiderio di meditare sul divenire riabilitativo e sulle influenze legate al dolore, traendone linee da ribaltare nel percorso riabilitativo istituibile.

Raoul Saggini, Sandro Buoso, Germano Pestelli

# Curatori e Autori

## Curatori

### **RAOUL SAGGINI**

*Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitazione, Direttore Scuola di Specializzazione di Medicina Fisica e Riabilitativa, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara*

### **SANDRO BUOSO**

*Professore a Contratto, Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitazione, Università degli Studi, Padova*

### **GERMANO PESTELLI**

*Membro Comitato WHO per gli aiuti di riabilitazione nei disastri naturali e membro del Gruppo WHO per lo sviluppo della Riabilitazione basata sulla Comunità*

## Autori

### **MASSIMO ALLEGRI**

*Unità di Terapia del Dolore, Fondazione IRCCS San Matteo, Dipartimento Scienze Chirurgiche Diagnostiche e Pediatriche, Pavia - SIMPAR Group, Pavia*

### **ROSA GRAZIA BELLOMO**

*Professore Associato di Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara*

### **MASSIMILIANO BIANCO**

*Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Seconda Università di Napoli*

### **GIOVANNI BIASI**

*Sezione di Reumatologia, Dipartimento Assistenziale Integrato di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche Applicate, Università degli Studi, Siena*

### **GIOVANNI CANNAVIELLO**

*Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Seconda Università di Napoli*

### **SIMONA MARIA CARMIGNANO**

*Scuola di Specializzazione di Medicina Fisica e Riabilitativa, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara*

**ROBERTO CARNIEL**

*Professore a Contratto, Scuola di Specializzazione di Medicina Fisica e Riabilitativa, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara*

**ROBERTO CASALE**

*Unità di Riabilitazione del Dolore, Istituto di Riabilitazione di Montescano IRCCS, Fondazione Salvatore Maugeri, Montescano (PV) - Montescano Pain School*

**GIAMPAOLO DE SENA**

*Medico Fisiatra, Ambulatorio Patologia Vertebrale, Clinica Ruesch, Napoli*

**MASSIMO DI GIANNANTONIO**

*Professore Ordinario di Psichiatria, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara*

**PATRIZIA DI IORIO**

*Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara*

**BRUNO FORTE**

*Arcivescovo di Chieti-Vasto*

**BRUNO FREDIANI**

*Professore Associato di Reumatologia, Sezione di Reumatologia, Dipartimento Assistenziale Integrato di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche Applicate, Università degli Studi, Siena*

**MARIA ADELE GIAMBERARDINO**

*Professore Associato, Centro Cefalee, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara*

**FRANCESCA GIMIGLIANO**

*Ricercatore, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Seconda Università di Napoli*

**RAFFAELE GIMIGLIANO**

*Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa, Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Seconda Università di Napoli*

**LIVIO GIULIANI**

*Dirigente di Ricerca e Direttore di Dipartimento ISPEL, ICEMS spokesman*

**MAURIZIO IOCCO**

*Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa, Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Università "Magna Græcia", Catanzaro*

**GIOVANNI IOLASCON**

*Professore Associato di Medicina Fisica e Riabilitativa, Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Seconda Università di Napoli*

**PIERA MERLI**

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi, Torino*

**ANTIMO MORETTI**

*Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Seconda Università di Napoli*

**TERESA PAOLUCCI**

*Fisiatra, Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I, Roma*

**GERMANO PESTELLI**

*Membro Comitato WHO per gli aiuti di riabilitazione nei disastri naturali e membro del Gruppo WHO per lo sviluppo della Riabilitazione basata sulla Comunità*

**FABRIZIO SABATO**

*Professore Ordinario di Anestesia e Rianimazione, Università Tor Vergata, Roma*

**RAOUL SAGGINI**

*Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitazione, Direttore Scuola di Specializzazione di Medicina Fisica e Riabilitativa, Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara*

**CARLO SARACENI**

*Medico - Psicologo, Direttore della Scuola di Specializzazione in Psicoterapia e Psicosomatica dell'Ospedale CRISTO RE, Roma*

**VINCENZO MARIA SARACENI**

*Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitazione, Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Sapienza - Università di Roma*

**MARIA PIA SCHIERONI**

*Primario Emerito, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza – Molinette, Torino*

**ENNIO SPADINI**

*U.O.C. Riabilitazione Neuromotoria, Dipartimento di Neuroscienze e Organi di Senso, Ospedale San Filippo Neri, Roma*

**CLAUDIO TANA**

*Centro Cefalee, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara*

**FEDERICO ZANGRANDO**

*Fisioterapista, Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I, Roma*

# Indice

<b>Presentazione</b> .....	III
<b>Prefazione</b> .....	V
<b>Curatori e Autori</b> .....	VII
<b>1 DOLORE NOCICETTIVO, NEUROPATICO E INFIAMMATORIO</b> .....	1
<i>F. Sabato</i>	
<b>Dolore come risposta di tipo adattivo: il dolore nocicettivo</b> .....	4
<b>Forme dolorose di tipo non adattativo: dolore neuropatico e dolore     infiammatorio cronico</b> .....	11
<b>Bibliografia</b> .....	24
<b>2 IL SIGNIFICATO DEL DOLORE: IL DOLORE ACUTO E CRONICO</b> .....	29
<i>R.G. Bellomo</i>	
<b>Il dolore e la sua classificazione temporale</b> .....	34
<b>Il dolore come malattia</b> .....	36
<b>Bibliografia</b> .....	39
<b>3 LA MISURA DEL DOLORE</b> .....	43
<i>R. Casale, M. Allegri</i>	
<b>Bibliografia</b> .....	48
<b>4 PSICOLOGIA DEL DOLORE</b> .....	51
<i>C. Saraceni</i>	
<b>Bibliografia</b> .....	57
<b>5 FARMACI E DOLORE</b> .....	59
<i>P. Di Iorio</i>	
<b>La trasmissione del dolore</b> .....	60
<b>Il controllo farmacologico del dolore</b> .....	64



<b>Step 1 - dolore lieve di I grado (VAS 1-4)</b> .....	64
<b>Step 2 - dolore moderato (VAS 4-6)</b> .....	71
<b>Step 3 - dolore grave (VAS 6-10)</b> .....	72
<b>Bibliografia</b> .....	75
<b>6 MEZZI FISICI</b> .....	77
<i>S.M. Carmignano, R. Carniel, L. Giuliani, M. Iocco, R. Saggini</i>	
<b>LA MECCANOTRASDUZIONE E IL DOLORE</b> .....	77
<i>R. Saggini, S.M. Carmignano</i>	
<b>La vibrazione meccanica</b> .....	79
<b>Le onde d'urto</b> .....	85
<b>Bibliografia</b> .....	91
<b>ELETTROTHERAPIA E DOLORE</b> .....	96
<i>M. Iocco</i>	
<b>Storia</b> .....	97
<b>La corrente elettrica: nozioni di fisica</b> .....	97
<b>Gli effetti biologici della corrente elettrica</b> .....	98
<b>Correnti con effetto misto: analgesico ed eccitomotore</b> .....	99
<b>Correnti con effetto puramente antalgico/analgesico</b> .....	102
<b>Bibliografia</b> .....	105
<b>DOLORE E LASERTERAPIA</b> .....	106
<i>R. Carniel, S.M. Carmignano</i>	
<b>Parametri per l'utilizzo dei laser</b> .....	112
<b>Bibliografia</b> .....	122
<b>I CAMPI MAGNETICI E IL DOLORE</b> .....	129
<i>R. Saggini, L. Giuliani</i>	
<b>Meccanismi di interazione ad alta frequenza</b> .....	135
<b>Campi magnetici costanti</b> .....	139
<b>Campi magnetici variabili o pulsati</b> .....	139
<b>Campi pulsanti ad alta frequenza</b> .....	139
<b>Campi pulsanti a bassa frequenza</b> .....	139
<b>L'effetto sulle cellule</b> .....	142
<b>Bibliografia</b> .....	146

<b>7 DOLORE CRONICO E RIABILITAZIONE NEUROCOGNITIVA</b> .....	149
<i>V.M. Saraceni, T. Paolucci, F. Zangrando</i>	
<i><b>Bibliografia</b></i> .....	157
<b>8 PSICOTERAPIA E DOLORE</b> .....	159
<i>M. Di Giannantonio</i>	
<b>Fisiopatologia della nocicezione e patologie psichiatriche</b> .....	161
<b>Psicoterapia e dolore: il ruolo degli interventi di natura psicologica nel management del paziente con dolore</b> .....	164
<b>Principali tecniche psicologiche per il management del dolore</b> .....	164
<b>Tecniche psico-fisiologiche: il biofeedback</b> .....	165
<b>Tecniche di rilassamento ed analgesia</b> .....	165
<b>Tecniche cognitivo-comportamentali ed analgesia</b> .....	167
<b>Psicoterapia ipnotica ed analgesia</b> .....	167
<b>Psicoterapia, plasticità neuronale ed analgesia: nuove prospettive per approcci integrati</b> .....	169
<b>Conclusioni</b> .....	170
<i><b>Bibliografia</b></i> .....	170
<b>9 IL SENSO DELLA SOFFERENZA UMANA</b> .....	173
<i>B. Forte</i>	
<b>La domanda del dolore</b> .....	173
<b>La croce, storia dell'uomo, storia di Dio</b> .....	175
<b>Dove Dio fa suo il dolore dell'uomo e l'uomo può far suo l'amore di Dio</b> .....	176
<b>Una conclusione in forma di testimonianza</b> .....	179
<b>10 IL TRATTAMENTO MANUALE DEL DOLORE</b> .....	181
<i>G. De Sena</i>	
<b>La moderna babele nell'approccio alla terapia manuale</b> .....	182
<b>Il dolore e la rigidità oggetti comuni della terapia manuale</b> .....	182
<b>Il concetto di disfunzione e la sensibilizzazione spinale</b> .....	183
<b>La diagnosi in medicina manuale</b> .....	185
<b>Visita medica, esame fisiatrico e neurologico</b> .....	186

	<b>La tecnica terapeutica</b> .....	189
	<b>Applicazioni cliniche</b> .....	193
	<b>Bibliografia</b> .....	195
<b>11</b>	<b>LE GRANDI SINDROMI DOLOROSE: IL DOLORE MIOFASCIALE</b> .....	197
	<i>R. Saggini</i>	
	<b>Bibliografia</b> .....	213
<b>12</b>	<b>LA FIBROMIALGIA</b> .....	217
	<i>B. Frediani, G. Biasi</i>	
	<b>Eziopatogenesi</b> .....	218
	<b>Quadro clinico</b> .....	221
	<b>Diagnosi</b> .....	223
	<b>Indagini strumentali e di laboratorio</b> .....	224
	<b>Terapia</b> .....	224
	<b>Bibliografia</b> .....	227
<b>13</b>	<b>IL DOLORE VERTEBRALE</b> .....	229
	<i>E. Spadini</i>	
	<b>Aspetti auto-organizzativi delle patologie vertebrali</b> .....	230
	<b>Dolore acuto e cronico, difesa e isolamento</b> .....	232
	<b>Elementi di terapia riabilitativa</b> .....	234
	<b>Le superfici percettive</b> .....	236
	<b>Bibliografia</b> .....	238
<b>14</b>	<b>IL DOLORE ONCOLOGICO</b> .....	239
	<i>M.P. Schieroni, P. Merli</i>	
	<b>Il dolore in corso di chemioterapia</b> .....	242
	<b>Il dolore in corso di ormonoterapia</b> .....	242
	<b>Il dolore in corso di radioterapia</b> .....	243
	<b>Il dolore nelle "complicanze organo-specifiche"</b> .....	244
	<b>Il trattamento del dolore oncologico</b> .....	248
	<b>La sofferenza del paziente oncologico</b> .....	249

<b>Il dolore nel paziente oncologico terminale</b> .....	249
<b>Conclusioni</b> .....	250
<b>Bibliografia</b> .....	250
<b>15 IL DOLORE CEFALALGICO</b> .....	253
<i>M.A. Giamberardino, C. Tana</i>	
<b>Generalità ed impatto socio-economico</b> .....	254
<b>Classificazione e diagnosi</b> .....	254
<b>Cenni fisiopatologici</b> .....	257
<b>Trattamento</b> .....	258
<b>Conclusioni</b> .....	260
<b>Bibliografia</b> .....	261
<b>16 DOLORE E OSTEOPOROSI</b> .....	263
<i>G. Iolascon, F. Gimigliano, A. Moretti, M. Bianco, G. Cannaviello, R. Gimigliano</i>	
<b>La gestione del dolore nel paziente con frattura vertebrale da fragilità</b> .....	266
<b>La gestione del dolore nel paziente con frattura d'anca</b> .....	269
<b>La gestione del dolore da osteoporosi distrettuale e sindromi algoneurodistrofiche</b> .....	272
<b>Bibliografia</b> .....	274
<b>17 DOLORE E TERRITORIO</b> .....	279
<i>G. Pestelli</i>	

# DOLORE NOCICETTIVO, NEUROPATICO E INFIAMMATORIO

F. SABATO

## HIGHLIGHTS

1. Il dolore è un'enigma: differisce da tutte le altre sensazioni (vista, udito, tocco, gusto, odorato) poiché è sia una sensazione discriminativa che una motivazionale.
2. Il dolore è fisiologico, un sintomo vitale/esistenziale, un sistema di difesa, quando rappresenta un segnale d'allarme per una lesione tissutale, essenziale per evitare un danno. Diventa patologico quando si auto-mantiene, perdendo il significato iniziale e diventando a sua volta una malattia (sindrome dolorosa).
3. Il dolore non può essere descritto esclusivamente come un fenomeno sensoriale, bensì deve essere visto come la risultante di:
  - una parte percettiva (definita nocicezione), che costituisce l'aspetto neurobiologico del dolore, e prevede la modalità sensoriale che permette la ricezione ed il trasporto al sistema nervoso centrale di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo;
  - una parte esperienziale (quindi del tutto privata, la vera e propria esperienza del dolore), che è lo stato psichico collegato alla percezione di una sensazione spiacevole.
4. *Dolore come risposta di tipo adattativo: il dolore nocicettivo.* I nocicettori sono ampiamente distribuiti in tutto il corpo (pelle, muscoli, articolazioni, viscere e meningi, ossa a livello del periostio, muscoli) e comprendono sia le fibre A $\delta$  mielinizzate, di medio diametro, sia le fibre C di piccolo diametro non mielinizzate a lenta conduttanza.
4. La trasmissione eccitatoria sinaptica fra nocicettori e neuroni di secondo ordine del corno dorsale è mediata dal rilascio di glutammato. Le fibre afferenti nocicettive co-rilasciano anche peptidi neuromodulatori quali la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP).
5. I processi di trasduzione del dolore avvengono attraverso la trasformazione dei segnali biochimici in segnali elettrici in quanto le chinasi fosforilano proteine cellulari specifiche con attivazione di canali ionici di membrana voltaggio-dipendenti (Nav 1.8) e ligando-dipendenti (TRPV1).
6. Nell'ambito del dolore patologico possiamo distinguere:
  - dolore neuropatico: dolore associato ad un danno disfunzione del sistema nervoso periferico o centrale;
  - dolore infiammatorio: un dolore correlato all'istaurarsi di una cascata di eventi biochimici connessi alla lesione-infiemmazione che si autoalimenta.
7. Le chemochine pro-infiammatorie maggiormente coinvolte sia nel modello centrale e periferico di sensibilizzazione con genesi di un dolore patologico o cronico sono il TNF $\alpha$ , IL-1b, IL-6.
8. L'NGF è particolarmente attivo in condizioni di infiammazione. La sua azione si esplica sul 1° neurone afferente sensitivo, aumentandone la sensibilizzazione in modo sia diretto (abbassando la soglia di eccitazione dei recettori per il dolore), sia indiretto (incrementando la produzione di alcune molecole coinvolte, con varie funzioni, nella genesi degli stimoli dolorosi).
9. Il dolore neuropatico deriva da lesioni che affliggono direttamente il sistema nervoso, periferico o centrale, includendo i nervi o i centri nervosi deputati al trasporto del dolore.
10. È stato messo in evidenza come l'attivazione della microglia abbia un ruolo importante nel dolore neuropatico. La glia agisce dinamicamente regolando la comunicazione sinaptica neuronale e può incidere sulla via del dolore patologico con rilascio di una varietà di neurotrasmettitori, neuromodulatori, citochine proinfiammatorie e chemochine.

12. Alla base del dolore cronico e in particolare del dolore neuropatico, sono stati individuati meccanismi di plasticità neuronale spiccata localizzata nei circuiti midollari. I meccanismi implicati sono:
  - *Wind-up* o sensibilizzazione centrale;
  - *Long term potentiation* (LTP);
  - *Long term depression* (LTD);
13. Il sistema discendente di modulazione del dolore. Il punto di partenza del circuito è la sostanza grigia periacqueduttale (GPA) e raggiunge le corna posteriori del midollo spinale: attraverso il rilascio di un sostanze oppioide endogena (encefaline) che agisce bloccando la funzione dei neuroni raggiunti e impedendo, in questo caso, il transito dello stimolo doloroso proveniente dalla periferia.

Il dolore è un'enigma: differisce da tutte le altre sensazioni (vista, udito, tocco, gusto, odorato), poiché è sia una sensazione discriminativa che una motivazionale.

Insieme al piacere è una dei più complessi segnali che coinvolgono numerosi neuro-trasmettitori e fattori sia fisici che psicologici.

È un quadro clinico particolare che può presentare sintomi fuorvianti come l'allodinia (sensibilizzazioni a stimoli innocui) può essere riferito alle strutture interne della cute, può essere irradiato, può aumentare se perdura nel tempo (*wind up*) può persistere per un certo tempo dopo una particolare sensazione di dolore (*long term potentiation*) che può avere una variabilità emozionale o essere iperpatrico (risposta isteroide: ad uno stimolo ripetuto nell'aria di iperalgesia periferica si scatena un dolore fortissimo e prolungato).

La soluzione del puzzle dolore, come tutti i sistemi neuronali coinvolge sia specificità che integrazione, bisogna considerare il dolore come parte di un sistema somatosensoriale, ma piuttosto come rappresentativo di una improvvisa, nuova via nervosa, che è parte di un sistema gerarchico a servizio dell'omeostasi, il senso di una condizione fisiologica del corpo (interocezione) e la soggettiva perdita di consapevolezza di sensazioni ed emozioni.

La IASP (*International Association for the Study of Pain*), la società scientifica internazionale che si occupa di dolore, definisce come «un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, associata a danno tissutale in atto o potenziale». Si tratta di un'asserzione

che concentra in sé diversi aspetti: il dolore come esperienza che ognuno prova in termini personali e soggettivi, con caratteristiche di tipo sensoriale, che implica l'esistenza di un apparato di percezione del dolore, così come avviene per gli altri sensi, che si accompagna a una componente emozionale forte e di tipo prevalentemente negativo e che frequentemente è dovuta a un danno (lesione, ferita, ustione, corpo estraneo) in quella parte del corpo nella quale il dolore ha origine.

Il dolore rappresenta spesso una funzione utile per l'organismo quando rappresenta una corretta risposta di adattamento per evitare danni tissutali, diventa malattia quando oltre al dato temporale, ossia la persistenza, si associa all'incapacità da parte dell'organismo di riportare alla norma le afferenze sensoriali e gli eventi scatenati nel sistema nervoso centrale.

Il dolore, quindi, è fisiologico, un sintomo vitale/esistenziale, un sistema di difesa, quando rappresenta un segnale d'allarme per una lesione tissutale, essenziale per evitare un danno. Diventa patologico quando si automantiene, perdendo il significato iniziale e diventando a sua volta una malattia (sindrome dolorosa) (Mannion e Woolf, 2000).

Il dolore esiste perché esiste un'entità anatomico-funzionale complessa con una specifica attività neurologica, spazio-temporale, all'interno della corteccia cerebrale. Tuttavia il dolore è iniziato dall'attivazione di organi sensoriali periferici, i nocicettori, deputati alla rilevazione degli stimoli nocivi.

Per nostra fortuna il dolore è stato assolutamente indispensabile per la sopravvivenza in quanto ci ha reso in grado di evitare il pericolo. Questa capacità acquisita durante l'evoluzione, soprattutto attraverso lo sviluppo e specializzazione di apparati rivolti all'ambiente al fine di proteggerci.

Il dolore quindi ha un significato filogenetico specifico: evitare rapidamente con il movimento lo stimolo che porta al dolore, apprendere per il futuro e memorizzare il segnale nocicettivo.

Gli apparati neurofisiologici che l'uomo ha perfezionato nel corso delle tappe evolutive permettono di distinguere da una piccola alterazione, sensazione di fastidio, sino al proprio vero dolore.

Questi speciali apparati sono i nocicettori ossia terminazioni sensoriali amieliniche che segnalano attraverso recettori specifici un danno tissutale dalla periferia verso il sistema nervoso centrale.

L'input sensoriale che dalla periferia giunge al sistema nervoso centrale dipende criticamente dalla energia della trasmissione sinaptica a livello della prima sinapsi formatasi tra l'afferente primario della radice del gan-

glio dorsale e i neuroni superficiali del corno posteriore del midollo spinale.

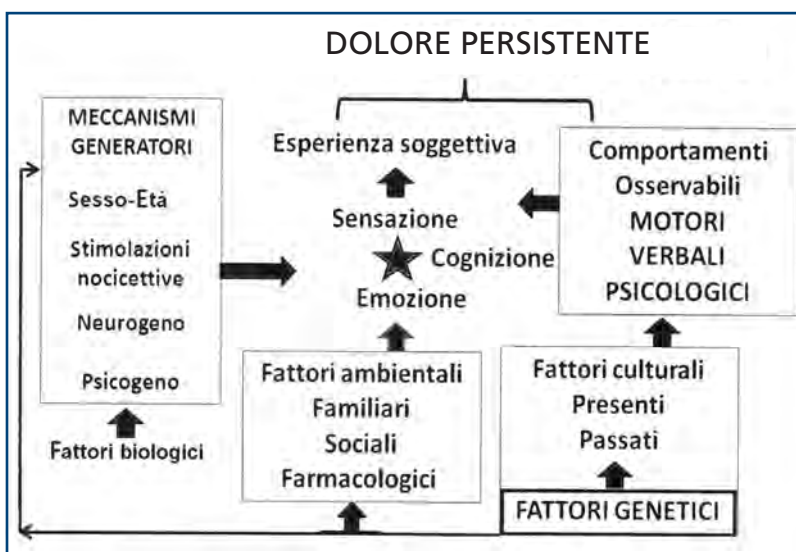
Generalmente il dolore è attivato da una lesione/flogosi dei tessuti periferici (dolore nocicettivo, ma può anche essere collegato o associato ad una lesione o disfunzione delle vie nervose di comunicazione (dolore neuropatico).

Può essere dovuto ad un'alterazione della via di trasmissione dell'impulso associato al sistema nervoso autonomo.

Il dolore non può essere descritto esclusivamente come un fenomeno sensoriale, bensì deve essere visto come la risultante di:

- una parte *percettiva* (definita nocicezione), che costituisce l'aspetto neurobiologico del dolore, e prevede la modalità sensoriale che permette la ricezione ed il trasporto al sistema nervoso centrale di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo;
- una parte *esperienziale* (quindi del tutto privata, la vera e propria esperienza del dolore), che è lo stato psichico collegato alla percezione di una sensazione spiacevole (Fig. 1.1).

Nell'uomo l'esperienza del dolore è perciò determinata anche dalla dimensione affetti-



**Figura 1.1** – Componenti che portano a percepire più o meno il dolore.

va e cognitiva, dalle esperienze passate, dalla struttura psichica e da fattori socioculturali.

Il dolore dunque è un sistema complesso.

Un secondo aspetto da considerare riguarda le basi biologiche del dolore, ossia l'insieme anatomico-funzionale-biochimico che permette l'identificazione di uno stimolo doloroso, il suo percorso lungo le vie del sistema nervoso fino ai centri che lo riconoscono e decodificano.

### DOLORE COME RISPOSTA DI TIPO ADATTATIVO: IL DOLORE NOCICETTIVO

Questa tipologia di dolore contribuisce alla sopravvivenza, proteggendo l'organismo da fattori lesivi e promuovendo la guarigione quando una lesione è comunque sopravvenuta.

Il dolore nocicettivo è un vero e proprio sistema d'allarme, che avverte della presenza di stimoli o eventi in atto, potenzialmente dannosi.

Riguarda stimoli provenienti sia dall'ambiente esterno (stimoli meccanici intensi,

termici d'intensità elevata, stimoli chimici da sostanze irritanti, sia dall'interno dell'organismo (trauma osseo o articolare, spasmi viscerali).

Si tratta in genere di un dolore acuto, di breve durata, che viene immediatamente identificato per quello che riguarda la sede, l'intensità e la tipologia dello stimolo doloroso, innescando, inoltre, meccanismi di sottrazione e di protezione (Fig. 1.2).

I nocicettori sono ampiamente distribuiti in tutto il corpo (pelle, muscoli, articolazioni, viscere e meningi, ossa a livello del periostio, muscoli) e comprendono sia le fibre A $\delta$  mielinizzate, di medio diametro, sia le fibre C di piccolo diametro non mielinizzate a lenta conduttanza. Il maggior numero di sottoclassi di nocicettori è rappresentato dai recettori polimodali delle fibre C, ovvero da recettori che rispondono ad una varietà di stimoli di natura fisica (caldo, freddo, pressione) e chimica.

A differenza dei recettori somatici, i nocicettori esistono come terminazioni nervose libere e sono costituiti dalle terminazioni periferiche di neuroni afferenti (o sensitivi) primari, che formano i nervi afferenti primari, i cui corpi cellulari sono situati nei gangli delle radici dorsali



**Figura 1.2** – Sono presenti tutti i mezzi attraverso i quali si manifesta la possibilità di dolore. Le fibre C, A $\delta$  e A $\beta$ , sollecitate da stimoli, rispondono con sintomi spontanei e provocati con caratteristiche diverse.



(Dorsal Root Ganglion, DRG), e nel ganglio di Gasser annesso al nervo trigemino. Le fibre afferenti nocicettive terminano nella sostanza grigia del corno dorsale del midollo spinale.

A livello del midollo spinale, le fibre A $\delta$  e C convogliano le informazioni a specifiche aree nocicettive all'interno delle lamine superficiali I e II delle corna dorsali oltre che ai neuroni ad ampio spettro dinamico nella lamina V, i quali codificano informazioni relative a stimoli innocui e nocivi.

Di contro, le grandi fibre mielinizzate A $\beta$  (fibre propriocettive non coinvolte nella nocicezione) trasmettono stimoli di bassa intensità come il tocco od una innocua pressione alle più profonde lamine III e IV.

I terminali afferenti primari, nella compagine del midollo spinale, comunicano con i neuroni di secondo ordine, mediante sinapsi.

La trasmissione eccitatoria sinaptica fra nocicettori e neuroni di secondo ordine del corno dorsale è mediata dal rilascio di glutammato. Le fibre afferenti nocicettive co-rilasciano anche peptidi neuromodulatori quali la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). Nell'insieme il rilascio di questi neurotrasmettitori crea una corrente cumulativa depolarizzante a livello post-sinaptico che viene ulteriormente rafforzata dall'attivazione del recettore glutammatergico N-Methyl-D-Aspartato (NMDA) (Malberg, 1992) mediata dalla rimozione degli ioni magnesio (Mg<sup>2+</sup>) che hanno funzione di bloccanti del recettore stesso. L'effetto netto di questi processi multipli nei neuroni di trasmissione nocicettiva del corno dorsale, è un rapido incremento nella scarica del potenziale d'azione e nella responsività dei neuroni: questo fenomeno è noto come windup (Mendell, 1966). Inoltre, in risposta a stimolazioni nocive, sono state rivelate anche modificazioni plastiche. Queste modificazioni sono rappresentate dalla espansione del campo di ricezione del neurone e dalla insorgenza di sensibilità verso stimoli non nocivi. Tale rete inizia da sottili filamenti nervosi che si arborizzano a livello della cute, delle mucose e, in

generale, di tutti gli organi e i tessuti; tali filamenti sono deputati a percepire stimoli dolorosi e nocivi e a trasformarli in un segnale elettrico che dai filamenti stessi s'incanala in specifiche fibre nervose (fibre mieliniche A $\delta$  e fibre amieliniche C), collocate nel contesto di molti nervi (sistema nervoso periferico), fino a entrare per via posteriore nel midollo spinale, struttura dove inizia il sistema nervoso centrale.

Lungo il decorso della fibra nervosa, all'altezza dei gangli delle radici posteriori del midollo spinale, si collocano il corpo cellulare e il nucleo del neurone periferico deputato al trasporto del dolore, che viene chiamato 1° neurone afferente.

Dopo il transito attraverso la prima sinapsi, gli stimoli dolorosi, fluiti sul 2° neurone afferente, salgono verso i centri nervosi più elevati per tutte le elaborazioni e integrazioni necessarie.

Le fibre passano, innanzitutto, contro lateralmente, per poi iniziare a salire collocate in fasci di fibre ben strutturati, di cui il più importante è il tratto spino-talamico (TST), così chiamato perché la sua stazione d'arrivo è il talamo, importante struttura sottocorticale. Ma lungo il percorso tra il midollo spinale e il talamo, un certo numero di fibre che trasportano gli impulsi dolorosi lascia la via maestra per contrarre connessioni con altri centri nervosi, che sono collocati in settori chiave del sistema nervoso centrale, chiamati bulbo (o midollo allungato) e ponte.

A livello del bulbo, le prime connessioni si realizzano con la formazione reticolare, un insieme di nuclei nervosi dai quali gli stimoli in arrivo vengono proiettati verso i centri superiori (talamo) oppure ritornano al midollo spinale, per connettersi con i motoneuroni delle corna anteriori. Questa connessione è alla base dei comportamenti che permettono di allontanare un'area del corpo dallo stimolo doloroso che su essa agisce. È esperienza comune che, se appoggiamo un piede su una scheggia di vetro, in pieno sincronismo proviamo dolore e tiriamo indietro l'arto colpito: quest'ultimo

comportamento è sostenuto dall'arco riflesso mediato dalla formazione reticolare.

Una seconda connessione bulbare viene realizzata con una struttura chiamata midollo ventrolaterale (MVL), che comprende il nucleo del tratto solitario e il locus coeruleus. Questi collegamenti sono fondamentali per le integrazioni con il sistema nervoso autonomo, che determinano l'aumento della frequenza cardiaca e respiratoria e della pressione arteriosa, comunemente osservabili subito dopo aver provato un dolore intenso. Un'altra importante connessione avviene con il nucleo del rafe magno (NRM). Questa stazione è il punto di partenza di un'importante via nervosa discendente, che ritorna a livello della prima sinapsi, nelle corna posteriori del midollo spinale, e che ha l'obiettivo di ridurre e modulare gli stimoli dolorosi provenienti dalla periferia. In sostanza, un feedback negativo che autolimita l'entità del dolore e che verrà descritto estesamente più avanti.

A livello del ponte una prima importante connessione è ottenuta con il nucleo parabrachiale (NPB), dove arrivano principalmente afferenze dolorose provenienti dai visceri (a seguito di spasmi, coliche).

Il nucleo parabrachiale (NPB) si connette a sua volta con altre strutture, ossia l'ipotalamo e l'amigdala. Al primo competono risposte neuroendocrine, mediate dall'ipofisi, consistenti nella liberazione di sostanze ad azione analgesica (oppioidi endogeni); l'amigdala, invece, rientra tra le strutture nervose deputate alle risposte emotive legate all'esperienza dolorosa, come rabbia, ansia, depressione.

Altri fasci nervosi si connettono con il grigio periacqueductale (GPA), così chiamato perché è un nucleo di sostanza grigia che circonda l'acquedotto silviano, ovvero il canale in cui scorre il liquido cefalorachidiano. Il GPA si connette con il nucleo del rafe magno (NRM) e partecipa al sistema di modulazione e controllo del dolore in entrata. Le cellule del GPA liberano  $\beta$ -endorfina, una sostanza che agisce in modo del tutto analogo alla

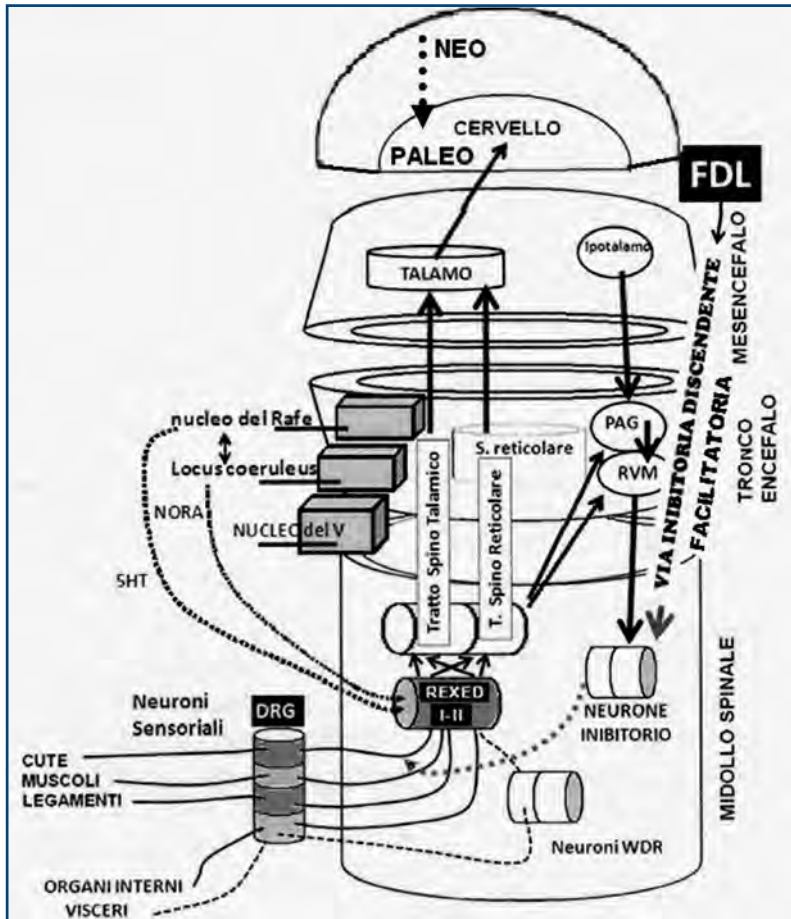
morfina e agli altri farmaci oppioidi, ottenendo, quindi, effetti analgesici.

Ritornando alla via ascendente principale che attraverso il TST connette il midollo con il talamo, gli stimoli vi giungono in sei distinti nuclei, dei quali i più importanti sono il nucleo ventromediale posteriore e il nucleo ventrale-caudale. Il talamo è una struttura del sistema nervoso centrale collocata sotto la corteccia cerebrale e che si sviluppa bilateralmente ai lati del terzo ventricolo. È un'importante stazione intercalata sulle vie sensitive ascendenti, che permette una serie di connessioni, principalmente con l'area sensitiva della corteccia cerebrale. Altre fibre in uscita dal talamo si irradiano verso il sistema limbico, deputato a elaborare i contenuti emozionali della percezione dolorosa, e verso l'ipotalamo che, connesso all'ipofisi, è addetto alle risposte neuroendocrine.

Dal talamo, gli stimoli dolorosi vengono infine proiettati verso alcune aree della corteccia cerebrale, che rappresentano il punto di arrivo delle afferenze sensoriali dolorose. La corteccia è la struttura più esterna del cervello, ed è costituita da uno spesso strato di sostanza grigia ad alto contenuto di cellule nervose.

In base alla sua funzione, la corteccia si divide in sensitiva, che riceve, via talamo, gli stimoli sensoriali, dolorosi e non, provenienti da tutto il corpo; motoria, punto di partenza delle vie discendenti ed efferenti, che proiettano ai motoneuroni spinali, a loro volta connessi con i muscoli al fine di determinare i movimenti; e associativa, la quale stabilisce una serie di connessioni con le altre aree corticali allo scopo di elaborare le funzioni più elevate della nostra coscienza, dell'ideazione, della volontà, della memoria e della capacità di giudizio.

Per quello che riguarda il dolore, i nuclei talamici proiettano verso alcune specifiche aree sensitive corticali, tra le quali principalmente la corteccia insulare posteriore (cognizione del dolore) e il cingolo anteriore (preposto alla memoria del dolore e alla elaborazione di feedback antinocicettivi) (Fig. 1.3).



**Figura 1.3** – L'impulso doloroso, dovuto ad una lesione o ad una flogosi, attraverso i nervi sensoriali che hanno il loro corpo cellulare (neurone) all'interno dei Gangli della Radice Dorsale (DRG, dorsal root ganglia) percepito il dolore, trasportano lo stimolo all'interno del midollo spinale, più precisamente alle lamine I-II-III e V lamina di Rexed. Dalle prime due lamine l'impulso doloroso sale verso l'alto, una parte mediante il Tratto Spino Talamico raggiungerà il talamo, una parte invece la sostanza reticolare attraverso il Tratto Spino Reticolare. Attraversando il tronco encefalo si attivano il nucleo del rafe, serotonergico, il locus coeruleus, noradrenergico due sistemi inibitori discendenti. L'altra via discendente inibitoria viene attivata direttamente dalla periferia del corno posteriore via PAG e RVM che vanno a costituire in periferia il neurone inibitorio; questa via è attivata anche dalle strutture cerebrali superiori, via ippocampo e a livello dell'ippocampo (sede dell'elaborazione della memoria). Negli ultimi dieci anni, molte nuove strutture proteiche coinvolte nel processo di trasduzione del dolore sono state identificate come, ad esempio, i recettori termici *Transient Receptor Potential* (TRP), recettore potenziale transitorio, con i rispettivi canale/i ionici e famiglia/ecc.

## La nocicezione

La percezione del dolore origina dall'eccitazione dei nocicettori da parte di specifici stimoli nocivi (Gold, in *The paths of pain* 1975-2005, 2005; Meyer, Ring-kamp, Campbell, Raja, in *Wall and Melzack's textbook of pain*,

2006). Il processo nocicettivo, che coinvolge l'intero primo neurone afferente, consta di tre fasi successive: la trasduzione, la conduzione del segnale e la trasmissione sinaptica.

La trasduzione consiste nella conversione di stimoli nocivi: meccanici (termici o chimici) in impulsi elettrici, che costituiscono la

modalità di propagazione di un segnale lungo le vie del sistema nervoso.

È stato identificato un certo numero di strutture recettoriali che, collocate sulle membrane delle terminazioni nervose, vengono selettivamente attivate dalle diverse tipologie di stimoli nocivi.

Di particolare interesse è l'analisi del sistema recettoriale somatosensoriale in grado di distinguere gli stimoli di tipo fisico, come quelli termici e meccanici. Per quanto riguarda, per es., il discernimento della temperatura (Koltzenburg, in *The pain system in normal and pathological states*, 2004; Meyer, Ringkamp, Campbell, Raja, in *Wall and Melzack's textbook of pain*, 2006), inclusa la capacità di distinzione tra gli stimoli dolorosi e quelli non dolorosi, esistono sei sottoclassi di recettori termosensibili (definiti TRP, *Transient Receptor Potential*), i quali vengono attivati da differenti gradazioni di caldo/freddo. Mentre il recettore TRPA1 risponde in modo selettivo a temperature molto fredde, comprese tra 0 e 10 °C, e di fatto è un nocicettore che identifica uno stimolo nocivo termico da freddo, altri recettori, tra i quali TRPM8, TRPV4 e TRPV3, sono attivati da temperature tra i 20 e i 40 °C, e vanno quindi considerati come termocettori non correlati a stimoli dolorosi.

All'estremo opposto, per temperature tra 45 e 60 °C, entrano in azione i recettori TRPV1 e TRPV2, che segnalano stimoli termici nocivi da caldo. Insomma, la temperatura esterna interagisce con il nostro organismo attraverso una serie di termocettori quasi fosse una mano applicata a una tastiera musicale, segnalando la presenza di caldo e freddo sia patologici e dolorosi sia fisiologici e non dolorosi.

L'attivazione dei recettori per gli stimoli dolorosi (Drew, Wood, in *The pain system in normal and pathological states*, 2004) comporta l'immediata apertura di canali del sodio, collocati a breve distanza sulla stessa membrana cellulare. Tali canali sono strutture proteiche di forma più o meno cilindrica, che a seguito dell'attivazione dei suddetti recettori fanno defluire lo ione sodio da una parte all'altra della membrana in base al gradiente di concentrazione (dall'ambiente dove la concentrazione è più elevata a quello dove è più bassa).

Nel caso del sodio, che è uno ione in prevalenza extracellulare, l'apertura del canale comporta una sua massiccia entrata all'interno della cellula. Da tale evento deriva la depolarizzazione del primo neurone afferente, ovvero l'avvio di un impulso elettrico (Fig. 1.4).



**Figura 1.4** – Potenziale d'azione caratterizzato dal susseguirsi di una fase di depolarizzazione e una fase di ripolarizzazione/iperpolarizzazione che persiste per alcuni millisecondi e infine una fase che riporta i valori alla condizione iniziale.

La conduzione è il passo successivo, in cui l'impulso si propaga lungo l'intero decorso delle fibre A $\delta$  e C, analogamente a quanto avviene per una corrente elettrica lungo un cavo di rame o di altro conduttore. Tecnicamente, la depolarizzazione si ripete in ogni successivo tratto della fibra nervosa, consentendo la trasmissione dell'impulso elettrico da un estremo all'altro, fino a giungere alla sinapsi a livello delle corna posteriori del midollo spinale. Qui ha luogo la trasmissione del segnale. La sinapsi è la struttura anatomofunzionale deputata al trasferimento del segnale da un neurone all'altro attraverso la mediazione chimica di appositi neurotrasmettitori. Nel caso degli stimoli dolorosi le molecole attive nella trasmissione sinaptica sono soprattutto la sostanza P (SP) e il glutammato (Glu). SP e Glu, attraversato l'intervallo sinaptico, si legano a specifici recettori postsinaptici, alcuni dei quali, come i recettori AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole-Propionic Acid) e kainato, a cui si lega il Glu, agiscono immediatamente favorendo la depolarizzazione del secondo neurone e, di conseguenza, il proseguimento dello stimolo da quel punto in avanti, in direzione dei centri superiori precedentemente descritti. Gli altri recettori postsinaptici (recettore NK 1, NeuroKinina 1, specifico per la SP, e recettori NMDA, N-Methyl-D-Aspartate, e mGlu, ai quali si lega il Glu) entrano in azione più tardivamente, in caso di dolore persistente, per mantenere o potenziare a lungo la trasmissione dello stimolo, fino a produrre in determinati casi, come a seguito di alcune neuropatie dolorose periferiche, uno stato eccitatorio permanente del secondo neurone che prende il nome di sensibilizzazione centrale (Dubner, in *The paths of pain 1975-2005*, 2005; Woolf, Salter, in *Wall and Melzack's textbook of pain*, 2006).

La stimolazione dei nocicettori dopo danno tissutale o infiammazione avviene per rilascio di mediatori chimici che agiscono sia direttamente via canali ionici ligando-dipendenti sia via recettori metabotropici, collegati

ai secondi messaggeri, nell'attivare e/o sensitizzare i nocicettori. Molti di questi recettori sono recettori accoppiati ad una proteina G (GPCRs) (Hepler J.R. *et al.*, 1992; Cabrera-Vera, T.M., *et al.* 2003), che trasmettono il segnale attraverso il rilascio di un secondo messaggero: adenosin monofosfato ciclica (cAMP), guanosina monofosfato ciclica (cGMP) diacilglicerolo e fosfolipasi C, accoppiate sul versante citoplasmatico con la proteina chinasi (PKA e diversi isotipi di PKC).

I processi di trasduzione avvengono attraverso la trasformazione dei segnali biochimici in segnali elettrici in quanto le chinasi fosforilano proteine cellulari specifiche con attivazione di canali ionici di membrana voltaggio-dipendenti (Nav 1.8) e ligando-dipendenti (TRPV1).

Sono i neuroni sensoriali primari specializzati (unimodali, polimodali e/o silenti) attivati attraverso stimoli intensi di tipo termico, chimico o meccanico e i canali ionici coinvolti in questo processo sono:

- *canali del sodio*: toxin-tetradotoxin resistant (TTX, Nav1.8, Nav1.9); Degenerin -epithelial (MDEG); acid-sensing ion channels (ASIC);
- *canali del calcio*: transient receptor potential vanilloid: ion canne (TRPV2, TRPV3, TRPV1, TRPM8, TRPA1);
- *ATP sensitive purine receptors* (P2X3).

Tra i canali ionici, uno dei più importanti, è il recettore vanilloide TRPV1, un canale cationico non selettivo attivato dal principio attivo del peperoncino, la capsaicina (Jung *et al.*, 1999), dall'endocannabinoide anandamide, dalla resiniferatossina (RTX) derivato del lattice di una pianta simile al cactus (*Euphorbia resinifera*), dal calore ( $46 < T < 50^{\circ}\text{C}$ ) (Caterina *et al.*, 1997) e dai protoni (Jordt *et al.*, 2000), che sembra avere un ruolo preminente nell'eccitabilità dei nervi periferici.

Il recettore TRPV1 e TRPV2 sono recettori che rilevano stimoli termici, TRM8 e il TRPA1, sono correlati agli stimoli di freddo.



Recentemente sono stati identificati recettori TPRV1, a livello del SNC che sembrano essere correlati alla plasticità sinaptica a livello dell'ippocampo; ciò ha aperto nuove strade per la terapia del dolore.

Tra i più importanti regolatori dell'eccitabilità dei nocicettori ci sono le neurotrofine. Questi polipeptidi si suddividono in due classi generali: la famiglia dei fattori di crescita nervosa (NGF, BDNF, NT3, NT4/5) e la famiglia delle neurotrofine derivate dalla linea cellulare delle cellule gliali (GDNF, artemeina, persefrina, neurturina). Ciascuna di queste due classi di neurotrofine si lega a una corrispondente classe di neurotrofine proteine recettori dalla superficie cellulare di più subunità.

L'attivazione risultante dei domini della tirosin-chinasi su questi recettori porta alla stimolazione coordinata di diversi enzimi intracellulari, inclusa la fosfolipasi C e il fosfatidilinositolo 3-chinasi.

Attraverso questi percorsi di segnale, le neurotrofine giocano un ruolo critico nello sviluppo e nella sopravvivenza dei neuroni nocicettivi. D'altra parte, tuttavia, esse possono aumentare acutamente l'eccitabilità dei nocicettori e la trasduzione del segnale nocicettivo.

Anche le citochine della famiglia delle interleuchine, i cui recettori attivano le molecole intracellulari di segnalazione del percorso JAK/STAT, possono sensibilizzare acutamente i neuroni nocicettivi.

La sensibilizzazione è caratterizzata da uno spostamento a sinistra della funzione stimolo-risposta che correla la magnitudine della risposta all'intensità dello stimolo e quindi da un aumento dell'eccitabilità di fondo neuronale (*fring*) con aumento delle risposte sopra soglia (stimolo nocivo) e diminuita soglia per stimoli termici e meccanici.

La sensibilizzazione dei nocicettori afferenti primari viene indotta dall'iperalgia primaria che occorre nel sito della lesione e nelle aree circostanti. La sensibilizzazione nel SNC,

invece, è da relazionare all'iperalgia secondaria che avviene nel tessuto non lesionato che circonda il sito della lesione (Raja *et al.* 1999).

L'iperalgia primaria sembra essere principalmente dovuta alla sensitizzazione dei nocicettori afferenti primari. Per esempio, entro pochi minuti da una lesione da bruciatura sulla pelle si sviluppa una marcata iperalgia per gli stimoli caldi. Una lesione da bruciatura produce inoltre una marcata sensitizzazione al calore da parte delle fibre A e delle fibre C nocicettive. A seguito di iniezione di mediatori infiammatori all'interno dei loro campi recettivi, sia le fibre A che le fibre C nocicettive iniziano a sensibilizzarsi per gli stimoli meccanici. I maggiori cambiamenti di soglia si hanno per gli afferenti meccanicamente insensitivi (MIAs), i quali possono non essere responsivi agli stimoli meccanici prima dell'infiammazione, ma marcatamente sensibilizzati ad essi con il suo instaurarsi.

L'iperalgia secondaria è una risposta ritardata la cui origine è complessa ed ancora non perfettamente chiarita, che coinvolge sia la sensibilizzazione periferica che le modificazioni nel SNC.

Hardy *et al.* furono i primi ad ipotizzare che l'iperalgia secondaria riflettesse modificazioni avvenute a livello del midollo. Essi hanno ipotizzato che la trasmissione dell'informazione nocicettiva, dall'area lesa alle corna posteriori, porti ad una "sensibilizzazione" anche dei neuroni che ricevono afferenze dalle zone non direttamente coinvolte dalla lesione. Tale sensibilizzazione potrebbe essere mediata da una riduzione dell'inibizione tonica e dalla creazione di nuovi contatti sinaptici.

Come risultato dalla persistenza della sensazione dolorosa anche dopo la cessazione dello stimolo algico si ha "sensibilizzazione centrale" poiché a livello dei neuroni delle corna dorsali si possono verificare modificazioni trascrizionali come l'attivazione della cascata MAPK/pCREB (CRE binding) che media l'espressione del proto-oncogene