



# 1

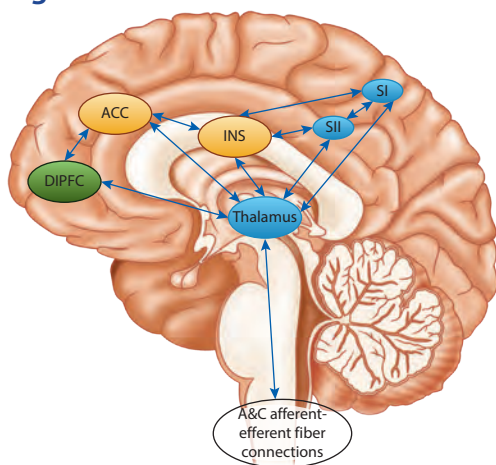
## FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

Maria Caterina Pace, Fannia Barletta, Pasquale Sansone

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore, nella sua prima definizione, descrive il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a un danno tissutale reale o potenziale"; attualmente, in una versione più recente, specifica che "è un'esperienza multidimensionale soggettiva, che ha un impatto fisiologico e psicologico sulla persona".<sup>1</sup> Abbiamo così evidenziato due punti fondamentali che sottendono alla difficoltà nell'affrontare questo argomento: la soggettività e il coinvolgimento della sfera emotiva, che poi non è altro della differenza, ormai nota, tra dolore (meccanismo) e nocicezione (coinvolgimento della *pain matrix*) (Figura 1.1).<sup>2</sup>

Generalmente, il dolore è suscitato da qualsiasi stimolo in grado di danneggiare i tessuti; inoltre, è difficile da misurare e valutare, a causa della soggettività che lo contraddistingue, in un complesso "puzzle" tra corpo e mente. Di fatto, il dolore fisiologico è un fenomeno sensoriale protettivo, essenziale per la sopravvivenza, in quanto consente di evitare l'agente patogeno o lo stimolo offensivo; tuttavia, quando la segnalazione diventa aberrante e cronica, diventa dannosa per l'individuo, sia fisicamente, che psicologicamente.<sup>3</sup>

Figura 1.1. Pain matrix.



## Classificazione del dolore

Il dolore può essere classificato in base al meccanismo neurofisiologico, agli aspetti temporali, all'eziologia o alla regione interessata. Per il meccanismo neurofisiologico, il dolore è stato classificato come “nocicettivo” e “non nocicettivo”.

### *Classificazione in base al timing*

Il dolore acuto è, generalmente, un dolore fisiologico, in risposta a uno stimolo chimico, termico o meccanico ad alta intensità, e risulta dall'attivazione dei recettori del dolore o nocicettori, nel sito del danno tissutale. Questo tipo di dolore svolge un ruolo fondamentale, perché è un campanello d'allarme, un segnale di avvertimento; pertanto, esso rappresenta una “protezione” per la persona. È un dolore autolimitante, che si risolve nel giro di giorni o di settimane, e che, nella maggior parte dei casi, termina con la scomparsa dello stimolo che lo ha determinato.<sup>4</sup> Il dolore acuto può attivare il sistema nervoso autonomo e produrre risposte sistemiche, quali ipertensione arteriosa, tachicardia, irrequietezza, comportamento di guardia, pallore e sudorazione. Se non adeguatamente controllato, tale dolore può contribuire allo sviluppo di dolore cronico. Il dolore cronico è un dolore patologico e intrattabile che dura per tre o più mesi, e non si risolve in risposta al trattamento.<sup>5</sup> Ma quello temporale non è l'unico parametro per parlare di cronicizzazione; di fatto, questo fenomeno è dovuto anche alla profonda alterazione dei normali meccanismi di regolazione e alla plasticità maladattativa. In questi casi, si può affermare che la nocicezione è “ammalata”. Tale condizione può diventare di per sé malattia e non essere più inquadrata come sintomo, impattando fortemente sulla qualità della vita e sulle capacità lavorative. Nel dolore cronico, infatti, non si verifica un adattamento positivo, poiché, con il passare del tempo, il “sistema del dolore” si altera con fenomeni di sensibilizzazione e di maladattamento, venendo meno il rapporto di proporzionalità con la gravità o la diretta correlazione con il tipo di lesione. Il dolore cronico non si risolve da solo, richiede un approccio interdisciplinare e multimodale, conoscenze specialistiche, e la comprensione della prospettiva biopsicosociale e della neuroplasticità neuronale. Il trattamento del dolore cronico richiede una gestione farmacologica complessa e coadiuvata, possibilmente, da terapia psicologica e comportamentale, efficaci per il miglioramento della qualità della vita.

### *Classificazione in base al meccanismo neurofisiologico*

Con il termine “dolore nocicettivo” si intende un dolore evocato dalla stimolazione dei nocicettori e dalla conseguente attivazione delle fibre afferenti primarie. Nel dolore cronico possiamo parlare di dolore “primario”, se fortemente

centralizzato (dolore nociplastico), o “secondario”, se l’evento primario è identificabile (come nel caso del dolore neuropatico, prodotto dal danno), a diversi livelli, del sistema nervoso centrale e periferico.<sup>6</sup> Il dolore nocicettivo è a sua volta suddiviso in dolore somatico e viscerale.<sup>7</sup>

## Terminologia del dolore

Di seguito viene elencata la terminologia inerente al dolore, con relative definizioni:

- ❖ iperalgesia – aumento della risposta a uno stimolo normalmente doloroso;
- ❖ ipoalgesia – ridotta risposta a stimoli normalmente dolorosi;
- ❖ analgesia – assenza di dolore in risposta alla stimolazione che normalmente è dolorosa;
- ❖ iperestesia – aumento della sensibilità alla stimolazione;
- ❖ ipoestesia – ridotta sensibilità alla stimolazione;
- ❖ disestesia – una spiacevole sensazione anormale, spontanea o evocata;
- ❖ parestesia – una sensazione anormale, spontanea o evocata;
- ❖ allodinia – dolore risultante da uno stimolo (come un tocco leggero) che normalmente non provoca dolore.<sup>5</sup>

## Anatomia del dolore

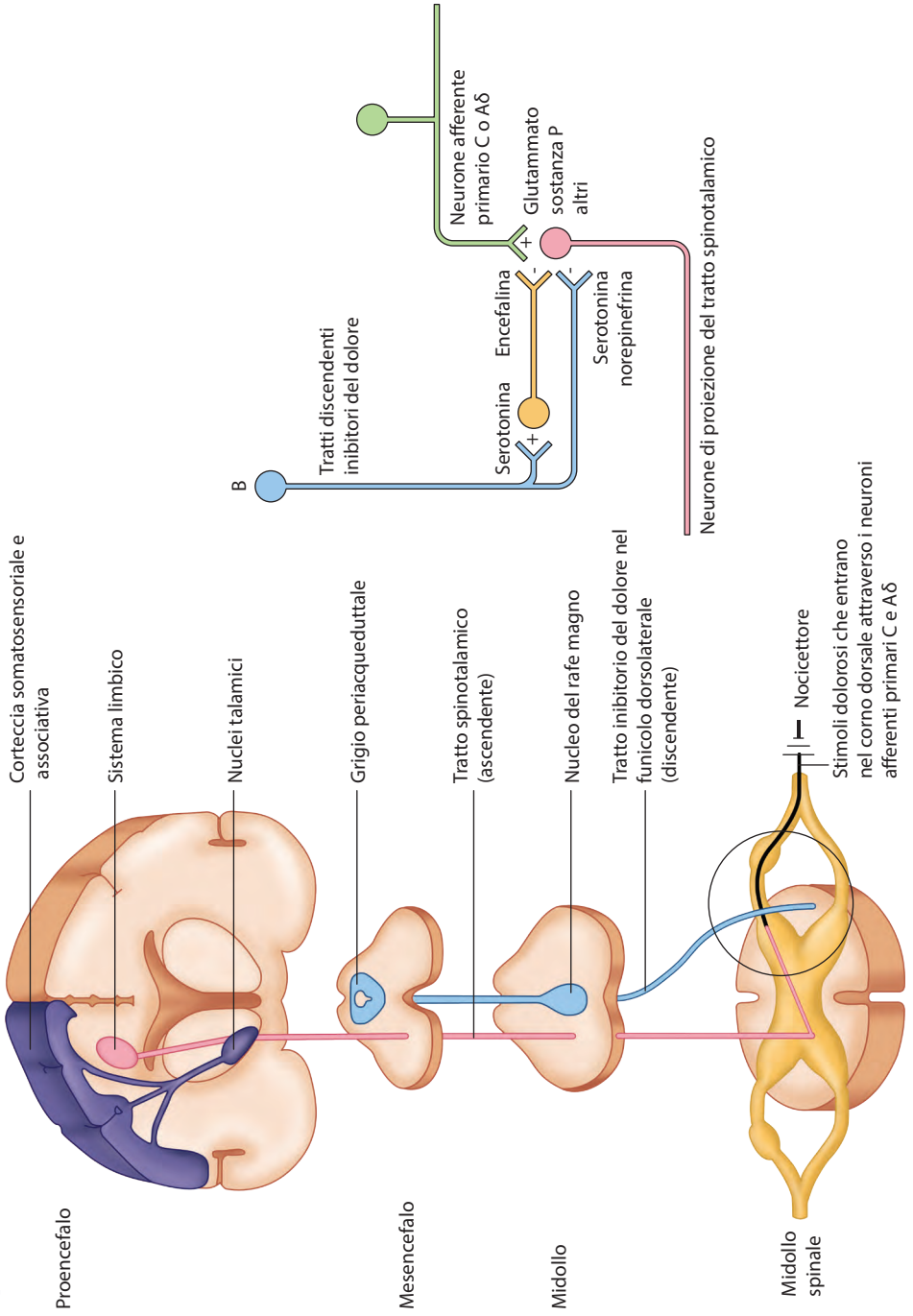
Per comprendere il funzionamento del delicato meccanismo del dolore, è indispensabile capire la normale anatomia e fisiologia del dolore. Le vie ascendenti del dolore hanno tre ordini di neuroni e, presso ogni snodo, avviene una modulazione della trasmissione del segnale del dolore.<sup>8</sup> I tre ordini di neuroni sono:

- ❖ primo neurone – parte dalla periferia (cute, ossa, legamenti, muscoli e altri visceri), viaggia attraverso il nervo periferico, raggiunge il corno dorsale del midollo spinale;
- ❖ secondo neurone – dal corno dorsale decussa e poi risale nel midollo spinale fino a raggiungere il talamo e altre aree cerebrali come il ponte dorsolaterale;
- ❖ terzo neurone – dal talamo alla corteccia cerebrale.

Le vie del dolore iniziano, pertanto, dai recettori periferici, denominati “nocicettori”, rappresentati da terminazioni nervose libere localizzate alla periferia del corpo, in genere polimodali; le informazioni raccolte dai nocicettori vengono poi trasportate dalle fibre afferenti primarie al midollo spinale (Figura 1.2).

Esistono tre tipi di fibre nervose sensoriali afferenti primarie, classificate in base alla loro velocità di conduzione e agli stimoli che ne determinano

**Figura 1.2.** Vie del dolore.



l'attivazione: le fibre A-beta, le fibre A-delta e le fibre C.<sup>9</sup> Di seguito la loro classificazione:

- ✧ fibre A-beta – sono fibre mielinizzate con un diametro di 6-12  $\mu\text{m}$ , la velocità di conduzione è di 30-50 m/s, la soglia di stimolazione è bassa e viene attivata dal tatto e dalla vibrazione. Tipicamente, queste fibre non portano sensazione di dolore; tuttavia, nel dolore neuropatico possono condurre dolore e sensazioni spiacevoli;
- ✧ fibre A-delta – sono fibre finemente mielinizzate, del diametro di 2-5  $\mu\text{m}$ , e hanno una velocità di conduzione di 2-25 m/s. La soglia di stimolazione è alta e vengono attivate da stimoli nocivi; esse sono in grado di trasmettere il dolore più velocemente delle fibre C, che non sono mielinizzate, e innescano la risposta riflessa;
- ✧ fibre C – sono fibre amieliniche, ad alta soglia di attivazione, del diametro di 0,2-1,5  $\mu\text{m}$ , con velocità di 0,2 m/s. Sono attivate da stimoli nocivi, e portano la sensazione di dolore dalla periferia al centro. La stimolazione provoca una percezione ritardata del dolore, descritta come un bruciore diffuso.

Sia le fibre A-delta che le fibre C, definite “polimodali” e possono rispondere a stimoli termici, meccanici e chimici ad alta soglia.<sup>10</sup> Oltre alle vie ascendenti, esistono anche delle vie discendenti inibitorie, che partecipano alla modulazione del segnale doloroso; queste vie prendono origine nell'area cerebrale del sistema limbico, nell'area parabrachiale (PBA), nel nucleo grigio periaqueduttale (PAG) del Raphe Magnus e nel midollo ventromediale rostrale (Tabella 1.1).<sup>11</sup>

## Fisiologia del dolore

Dopo aver compreso come sono anatomicamente disposte le vie del dolore, bisogna comprendere come questo fine meccanismo possa funzionare. La maggior parte dei meccanismi di rilevamento del dolore si verifica nella cute, che rappresenta il passaggio dal mondo esterno all'omeostasi dell'organismo vivente. L'attivazione del recettore periferico viene trasmessa dalle fibre A-delta e C, attraverso i nervi periferici, al midollo spinale, dove la sinapsi spinale è la stazione fondamentale di trasmissione del segnale di danno periferico al SNC (Figura 1.3).<sup>12</sup> Le fibre A-delta e C possiedono un'ampia gamma di recettori sui loro terminali. Questi recettori sono responsabili della traduzione di eventi potenzialmente dannosi in segnali neurali, che percorrono la strada delle informazioni del sistema nervoso, per raggiungere la coscienza e produrre una risposta comportamentale appropriata. I canali ionici del recettore sono di diversi sottotipi, ognuno dei quali si attiva in presenza

**Tabella 1.1.** Nel processo di nocicezione sono coinvolti tutti i meccanismi di trasmissione dello stimolo doloroso: l'interazione delle diverse aree cerebrali che elaborano il segnale nocicettivo, ne consente la presa di coscienza, così si ha la percezione del dolore. Gli stimoli algogeni (dolorifici, nocicettivi) vengono integrati e smistati nel talamo per raggiungere la corteccia cerebrale dove si ha la percezione cosciente. Una parte, la principale, giunge alla corteccia somatoestesica primaria e crea la base della sensazione, un'altra parte si porta nel sistema limbico, dove la sensazione, confrontata con i ricordi (inconsci), influisce sul comportamento e sull'umore. La corteccia gestisce gli eventi coscienti, si interfaccia con la corteccia prefrontale che aggiunge sfumature emotive all'esperienza dolorosa. La percezione è caratterizzata da: 1) una componente sensitivo-discriminativa, che consente di localizzare lo stimolo e di quantificarne qualità e intensità; 2) una componente affettivo-emozionale, che consiste all'individuo di reagire al dolore affettivamente parlando; e 3) una componente cognitivo-valutativa, che consta nella capacità di valutazione del dolore (variabile soggettiva).

### Sistemi sopraspinali

	<p>Corteccia somatosensoriale primaria SI: è divisa in 3 zone, ovvero area 3a, area 3b e area 2. L'area 3a e 3b hanno la tipica distribuzione <i>ad omunculus</i>. Hanno un ruolo parziale nella percezione del dolore, ma una maggior capacità nell'individuare e discriminare gli stimoli termici meccanici e le sensazioni di bruciore, crampo spasmo e pulsazione.</p>
Corteccia cerebrale	<p>Corteccia somatosensoriale secondaria SII: possiede un'alta rappresentazione somatotopica del corpo all'interno del lobo parietale. È attivata da stimoli dolorosi meccanici termici ed elettrici e dolorosi acuti. Essa è coinvolta nell'allodinia.</p> <hr/> <p>Corteccia insulare: sia la corteccia insulare sia l'area 7b ricevono distinte proiezioni talamo corticali e mantengono proiezioni cortico-corticali che conferiscono un ruolo sulla decodificazione dell'intensità dello stimolo doloroso termico e meccanico.</p> <hr/> <p>Corteccia orbitale ventro-laterale: mantiene rapporti con il talamo e la corteccia somatosensoriale. I neuroni di tale corteccia rispondono in maniera quasi esclusiva agli stimoli dolorosi meccanici, viscerali e del freddo.</p>
Sistema limbico	<p>Regola la soglia del dolore e le reazioni emozionali. Partecipa a diversi aspetti, quali la natura affettiva degli stimoli dolorosi, la risposta, l'apprendimento associato alla precisione e alla capacità di evitare gli stimoli dolorosi. La corteccia cingolata anteriore rappresenta la zona cardine dell'integrazione emozionale della percezione nocicettiva cronica.</p>

	Gruppo posteriore: vi è assenza di organizzazione somatotopica, riceve la maggior parte delle fibre del tratto spino-talamico e una minore dal lemnisco mediale, campi recettivi bilaterali.
Talamo	Nucleo ventro-postero-laterale (VPL): riceve in modo topografico la parte laterale del tratto spino-talamico (sensazioni tattili lievi e sensazioni articolari). Esso è coinvolto nella sensibilità discriminativa; produce analgesia transitoria. Infine, proietta sulla corteccia primaria somato-sensitiva.
	Complesso intralaminare (parafascicolare, nuclei centrali-laterali del talamo): coinvolto nelle risposte <i>arousal</i> , affettive, e vegetative associate al dolore. Riceve fibre dal tratto spino-reticolo-talamico. Ha una proiezione diffusa sottocorticale e una proiezione diffusa al lobo frontale e al sistema limbico.
Ipotalamo	Coinvolto nel dolore cronico attraverso la stimolazione dell'asse ipotalamo ipofisi surrene. L'ipotalamo è suddiviso in 3 parti distinte: 1) periventricolare; 2) mediale (controllo funzione simpatica e parasimpatica); e 3) laterale. Grazie alle connessioni con corteccia cingolata, ippocampo, amigdala, sostanza reticolare periacqueduttale, esso ha un ruolo nelle risposte emozionali autonome e neuroendocrine agli stimoli meccanici e termici, con capacità discriminativa dell'intensità della stimolazione viscerale.
Mesencefalo	I collicoli superiori sono le strutture più importanti. Le proiezioni ascendenti entrano nel controllo di comportamenti sensoriali motori (viso della testa e del collo) in risposta a stimoli dolorosi, meccanici e termici.
Formazione reticolare	Si occupa della modulazione della coscienza ed è localizzazione dal midollo al diencefalo alla corteccia cerebrale. Le afferenze nocicettive influenzano i neuroni del nucleo gigantocellulare NGC e subnucleo reticolare dorsale SRD coinvolti nella localizzazione della stimolazione dolorosa. Le proiezioni ascendenti mediano la dimensione affettiva-motivazionale del dolore.

di differenti stimoli, freddo, caldo, pH acido o basico, stimolazione meccanica.<sup>13</sup> L'attivazione di questi recettori genera un potenziale d'azione, quindi lo stimolo si trasforma in corrente elettrica (trasduzione), grazie ai trasduttori (canali ionici al Na voltaggio dipendenti tipo TRP), per poter trasportare l'informazione alle corna dorsali del midollo, dove viene nuovamente convertita

8 **Figura 1.3.** Sinapsi.

