

Il dolore che origina dai nocicettori (dolore tessutale)

Per cominciare a parlare di Algologia partiamo dalla condizione più intuitiva dove il dolore è prodotto dall'attivazione dei nocicettori e quindi con il fisiologico dolore nocicettivo che comprende la maggior parte delle evenienze cliniche dove si ha dolore.

Ricordiamo che i nocicettori corrispondono alle terminazioni libere delle fibre A δ e C (Fig.

1-1) e sono particolari recettori presenti in tutti i tessuti somatici, viscerali e nei tronchi nervosi la cui caratteristica principale è l'alta soglia di eccitazione, senza selettività nei confronti dello stimolo attivante, che convertono ("trasducono") gli stimoli di elevata intensità (nocicettivi) in un'attività elettrica che si propaga nella fibra nervosa (vedi Appendice a pag. 123).

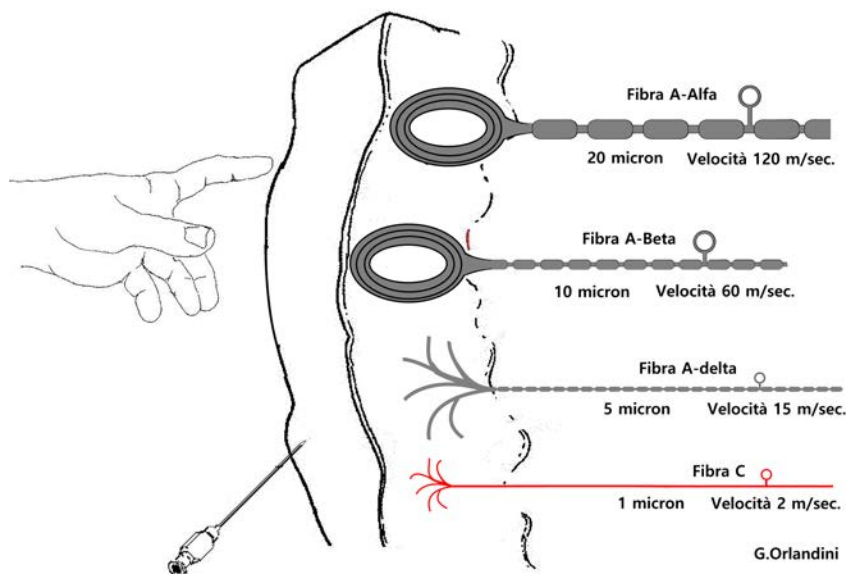


Figura 1-1 – Caratteristiche morfologiche e funzionali delle fibre nervose (diametro e velocità sono valori medi utili ai fini mnemonici).

Va osservato che l'attivazione dei nocicettori comporta sempre il dolore nocicettivo ma non sempre è collegata al danno dei tessuti. In realtà (Fig. 1-2), vi sono tre diverse condizioni: 1) la situazione dei nocicettori normoeccitabili; 2) la situazione dei nocicettori ipereccitabili a seguito del danno tissutale; 3) la situazione dei nocicettori ipereccitabili per cause non correlate direttamente al danno tissutale (persistente apertura dei canali del sodio, incremento dei ligandi $\alpha 1$ -adrenergici, incremento dei canali del sodio Nav1.7, danno del reticolo sarcoplasmatico, accumulo di acido lattico). Lungi dall'essere artificiosa, la distinzione fra queste diverse situazioni è importante dal punto di vista terapeutico perché (escludendo la prima che, al di fuori dell'ambito anestesilogico, non richiede terapia), alcune rispondono al trattamento con FANS e steroidi ed altre no.

SITUAZIONE DEI NOCICETTORI NORMOECCITABILI

Quando uno stimolo particolarmente intenso e potenzialmente lesivo per il tessuto sul quale è applicato attiva i nocicettori normalmente ecci-

tabili, si ha il "dolore transitorio" [Woolf e Coll. 1998] che insorge prima che si verifichi il danno dei tessuti, è precisamente localizzato, evoca i riflessi flessori di allontanamento ed autonomici e recede con la sospensione dello stimolo, funzionando da segnale d'allarme (Fig. 1-2 A).

Notare che in condizioni normali il tatto può essere indifferente, piacevole o spiacevole, mentre la nocicezione provoca sempre un'emozione che per la sua sgradevolezza non può essere ignorata: il dolore. È in virtù di questa sua marcata connotazione affettiva che il dolore induce efficacemente ad evitare gli stimoli che lo provocano. Questo configura la funzione protettiva del dolore transitorio, finalizzato ad evitare e a condizionare ad evitare gli stimoli nocivi.

SITUAZIONE DEI NOCICETTORI IPERECCITABILI A SEGUITO DEL DANNO TESSUTALE

In presenza del danno tissutale (Fig. 1-2 B), si hanno localmente l'accumulo dei prodotti del disfacimento cellulare e la flogosi (vedi Appendice a pag. 123) che, principalmente con il contributo dell'attivazione delle prostaglandine,

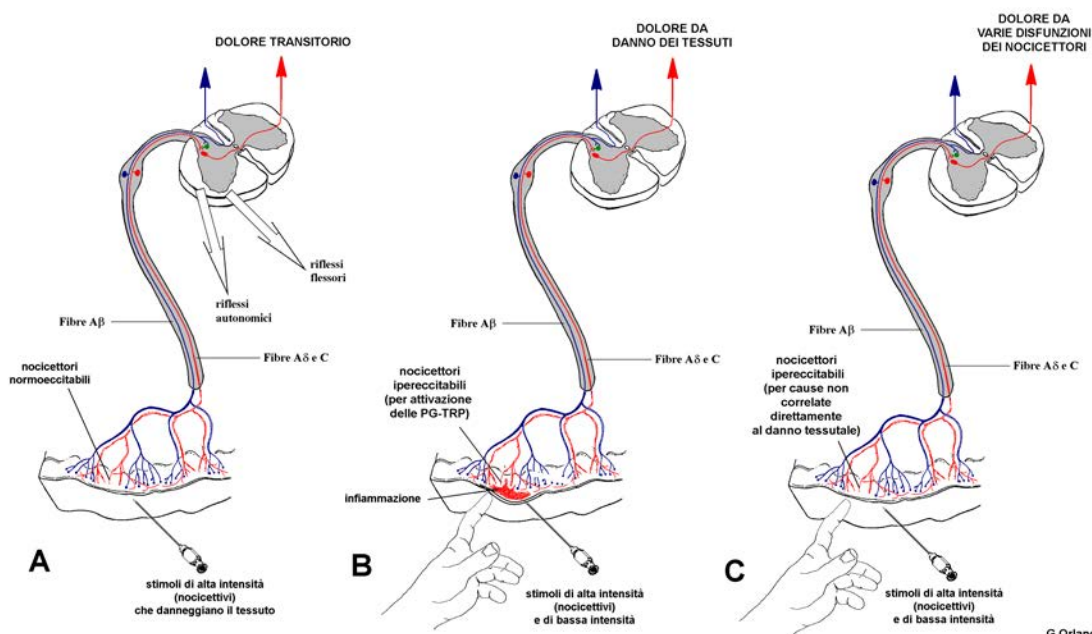


Figura 1-2 – **A:** il dolore transitorio in presenza di nocicettori normoeccitabili; **B:** il dolore da danno dei tessuti in presenza della flogosi e di nocicettori ipereccitabili che configura il caso più frequente di dolore tissutale; **C:** il dolore associato all'ipereccitabilità dei nocicettori prodotta da cause non correlate direttamente al danno tissutale.

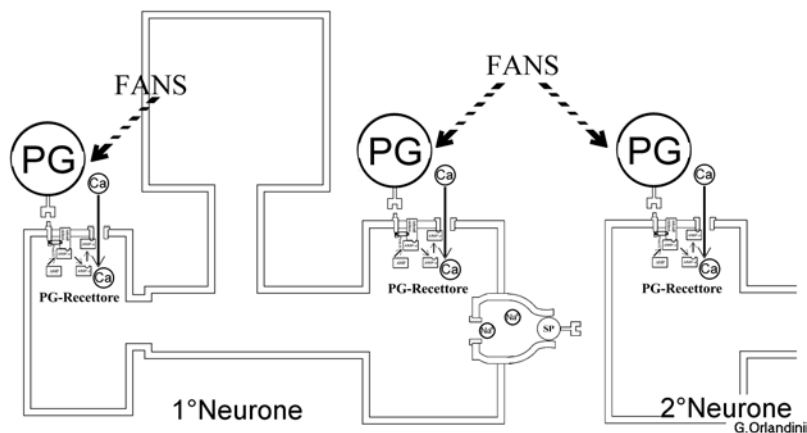


Figura 1-3 – Ruolo delle prostaglandine nella produzione dell'ipereccitabilità dei nocicettori e meccanismo di azione dei FANS come inibitori della sintesi delle prostaglandine.

causa la sensibilizzazione dei nocicettori, corrispondente alla loro ipereccitabilità che li rende in grado di essere attivati anche da stimoli di intensità non elevata, eludendo la loro caratteristica di essere attivati dagli stimoli intensi.

Ipereccitabilità dei nocicettori causata dalle prostaglandine e dai TRP-channels

Le prostaglandine (Fig. 1-3) presenti nell'esudato infiammatorio prodotto dal danno tessutale, interagendo con specifici recettori metabotropi (vedi Appendice a pag. 127) della membrana cellulare dei nocicettori, provocano l'ingresso del calcio nella cellula con un effetto depolarizzante che, pur senza indurre direttamente il potenziale transmembrana di azione (PTA) (vedi Appendice a pag. 124), produce un certo grado di depolarizzazione (potenziale generatore) corrispondente ad una sensibilizzazione dei nocicettori che, a sua volta, facilita l'avvio del PTA prodotto dall'ingresso del sodio attraverso i rispettivi canali ionici: si pongono in questo modo le premesse per il dolore tessutale.

Questo meccanismo patogenetico spiega il ruolo terapeutico dei FANS come inibitori della sintesi delle prostaglandine. Notare che oltre che nella membrana cellulare dei nocicettori dove i FANS esercitano il loro effetto principale, i recettori delle prostaglandine si trovano anche sui terminali centrali del primo neurone e sulla membrana cellulare del secondo neurone per cui un effetto

terapeutico, sia pure clinicamente poco rilevante, è esercitato dai FANS anche sulla trasmissione del messaggio nocicettivo dal primo al secondo neurone e persino direttamente sul secondo neurone.

Un ruolo altrettanto importante di quello delle prostaglandine potrebbe essere svolto dall'attivazione dei "Transient Receptor Potential-channels" (TRP) ma, mentre il primo è chiaramente dimostrato dall'efficacia dei FANS che inibiscono la sintesi delle prostaglandine, nonostante l'entusiasmo degli ultimi anni, lo stesso non si può affermare con certezza per i TRP perché al momento (esclusa la poco maneggevole capsaicina) non ci sono farmaci per contrastarne l'attivazione.

I TRP sono una famiglia di canali ionici voltaggio-dipendenti che operano con un recettore incorporato (ionotropo) (vedi Appendice a pag. 127), sono presenti in molte parti del sistema nervoso (inclusi i nocicettori) e, non essendo selettivi, danno passaggio a diversi cationi ma soprattutto al Ca nei confronti del quale sarebbero otto volte più permeabili. Alla famiglia dei TRP appartengono i TRP-C (canonici o classici), i TRP-V (vanilloidi) [Moran e Clapham 2004], i TRPA1 (TRPaskyrin-1) e molti altri (in tutto 28 tipi). Di particolare importanza sono i TRP-V che sono particolarmente numerosi nei nocicettori cutanei collegati alle fibre C. Normalmente, l'attivazione dei TRP-V da parte della bradichinina liberata dalla flogosi conseguente al danno tessutale determina la loro "transitoria" apertura con l'ingresso degli ioni Ca e Na e l'avvio di una parziale depolarizzazione

Il dolore che origina da una anomalia-disfunzione della prima sinapsi nella DREZ

A livello della prima sinapsi si ha il trasferimento dell'informazione nocicettiva dal primo al secondo neurone, governato da una serie di neurotrasmettitori (principalmente glutammato e sostanza P) che, liberati dal terminale centrale del primo neurone e attraversata la fessura sinaptica, interagiscono con specifici recettori della membrana cellulare del secondo neurone.

Forse non è corretto parlare di dolore che origina da una anomalia-disfunzione della prima sinapsi nella DREZ perché essa non è responsabile di un vero e proprio tipo patogenetico di dolore e al massimo rappresenta soltanto una delle sedi della disfunzione dell'apparato nocicettivo (Cap. 5): questa sede però è importante sia perché è il target di molti farmaci che si usano per il trattamento del dolore e sia perché in essa operano molti meccanismi responsabili di vari tipi patogenetici di dolore, come la patologica eccitazione del secondo neurone ad opera delle fibre A α e A β al posto delle C (Fig. 2-4), il meccanismo definito microglia-neuron crosstalk (Fig. 2-5) e la disinibizione dell'interneurone inibitorio che consente il dirottamento sul SAM dell'anomala eccitazione neuronale nel dolore da neuropatia assonale (Fig. 2-7).

ANATOMOFISIOLOGIA DELLA DREZ

Sia nel midollo spinale che nel tronco encefalico la prima sinapsi corrisponde alla dorsal root entry zone (DREZ).

La DREZ spinale

Nella DREZ spinale le cellule della materia grigia sono organizzate in 10 lamine sovrapposte (lamine di Rexed) che si contano dal lato dorsale verso quello ventrale (la lamina X circonda il canale endidiale centrale). Tali lamine (Fig. 3-1) corrispondono a zone di materia grigia contenenti i prolungamenti centrali del primo neurone, le cellule di origine del secondo neurone e gli interneuroni eccitatori e inibitori [Rexed 1954]. Le cellule di ciascuna lamina convergono su quelle della lamina successiva [Bowsher 1977] secondo un'organizzazione anatomica che ha importanti conseguenze funzionali per quel che riguarda la conduzione del dolore nelle vie lemniscali ed extralemniscali.

La lamina I (zona marginale) riceve afferenze nocicettive A δ e C e contiene i neuroni di origine del fascio neospinotalamico. La lamina

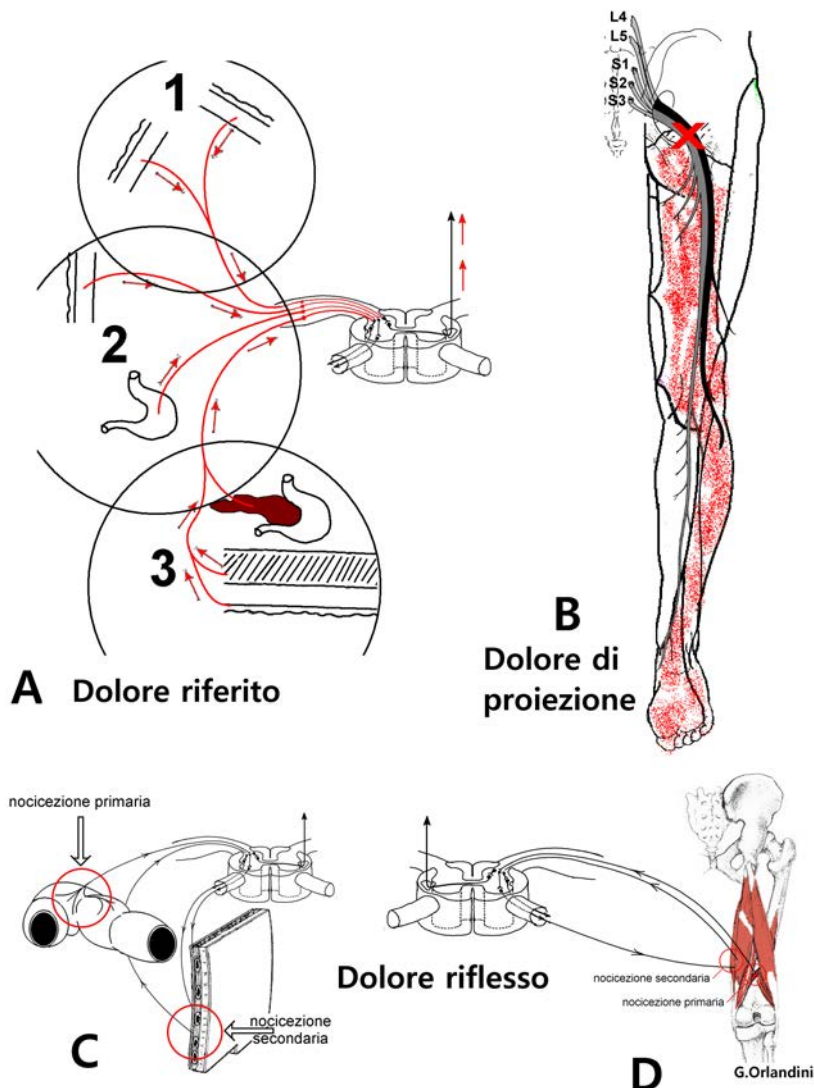


Figura A-11 – A: Dolore riferito. 1) convergenza di rami secondari provenienti da sedi diverse sullo stesso tronco nervoso principale; 2) convergenza di fibre nervose periferiche differenti provenienti da tessuti diversi sullo stesso neurone centrale; 3) convergenza di rami secondari provenienti da tessuti profondi viscerali, muscoloscheletrici e cutanei sullo stesso tronco nervoso principale; **B:** Dolore di proiezione con distribuzione periferica da lesione del nervo sciatico; **C:** Dolore riflesso da nocicezione viscerale. **D:** Dolore riflesso da nocicezione somatica. Nel caso del dolore riflesso, la nocicezione origina da una lesione tessutale viscerale ed è condotta dall'afferente sensitivo primario fino al corno dorsale del midollo spinale dove attiva l'efferente motorio che, a sua volta, induce lo spasmo muscolare riflesso in un tessuto remoto metamericamente correlato: lo spasmo, a sua volta, è causa di ulteriore nocicezione (nocicezione secondaria) che un afferente primario conduce al corno dorsale del midollo provocando il dolore secondario riflesso.

vedono all'innervazione sensitiva e motoria di un'area corporea. Per ciascun metamero il territorio di distribuzione periferica compren-

de tessuti superficiali e profondi somatici e viscerali, includendo il dermatomero, lo sclerotomero, il miotomero ed il viscerotomero.

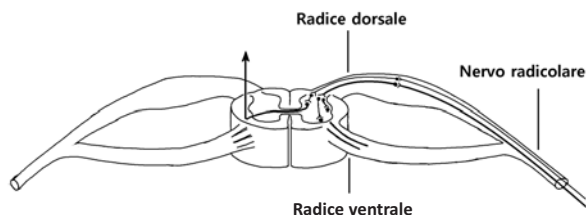


Figura A-12 – Il metamerone

I dermatomeri

Le mappe dei dermatomeri (Fig. A-13) risalgono agli storici studi condotti tra la fine dell'ottocento ed i primi decenni del novecento da Sherrington [1893 e 1898], Head [1893], Head e Campbell [1900], Foerster [1933], Keegan [1943, 1944], Keegan e Garrett [1948]. Queste mappe sono state costruite con vari artifici tecnici che includono: 1) lo studio della sensibilità residua che Sherrington condusse sulla scimmia, sezionando un certo numero di radici sopra e sotto quella in esame e considerando come dermatomero pertinente alla radice in esame la zona che restava sensibile dopo le multiple rizotomie e Foerster condusse sull'uomo in occasione di interventi di rizotomia spinale; 2) lo studio della distribuzione delle eruzioni cutanee da herpes zoster, secondo il metodo adottato da Head; 3) lo studio dei disturbi sensitivi in pazienti affetti da ernia del disco e l'estensione dell'analgesia dopo blocco anestetico paravertebrale delle radici nervose, secondo la tecnica adottata da Keegan.

Gli sclerotomeri e i miotomeri

Gli sclerotomeri (Fig. A-14 A) si riferiscono al territorio di distribuzione osteoarticolare di una radice spinale e i miotomeri al territorio muscolare innervato, dal punto di vista motorio e sensitivo, da una singola coppia di radici ventrale e dorsale (Fig. A-14 B).

I viscerotomeri

I viscerotomeri sono i territori di distribuzione periferica nei visceri delle radici spinali (Fig. A-15). Va notato che lo stesso metamerone si distribuisce a svariati visceri e viceversa ogni viscere è innervato da più metameri per cui è praticamente impossibile una rappresentazione grafica come quella che riguarda i dermatomeri, gli sclerotomeri e i miotomeri.

L'abitudine a considerare solo la dermatomia è un errore che limita la corretta interpretazione dell'espressività topografica del dolore. Per esempio, il paziente affetto da Radicolite L5/S1 generalmente descrive il dolore nelle regioni glutea ed anterolaterale della gamba ma sovente ha dolore anche all'inguine e questo può mettere fuori strada il medico che non ricorda che le radici L5 ed S1 hanno campi recettoriali periferici profondi (nell'ambito della sclerotomia) anche nelle ossa del pube (Fig. A-16) e quindi interpreta erroneamente la Radicolite L5/S1 come radicolite L1/L2.

Escluso qualche dolore neuropatico avvertito solo sulla cute, è improbabile che un dolore radicolare abbia una distribuzione rigidamente dermatomica: è più probabile invece che la proiezione del dolore avvenga su tutto il suo territorio recettoriale periferico, quindi non soltanto sulla pelle ma anche sui tessuti profondi. In altre parole, il metamerone va inteso come la somma dei territori del dermatomero, dello sclerotomero e del miotomero.

Per visualizzare cosa dobbiamo realmente intendere per metameria e per disporre di una mappa metamERICA da impiegare nella pratica clinica, ho provato a ricostruire graficamente la somma del dermatomero, dello sclerotomero e del miotomero per alcuni livelli metamERICI degli arti (Fig. A-16).

Mentre parlando di dermatomero o di sclerotomero è evidente che ci si riferisce all'innervazione sensitiva, riferendoci al miotomero ci si può domandare se essa riguarda solo l'innervazione motoria ma subito dopo dobbiamo altresì domandarci da cosa è veicolata l'innervazione sensitiva del muscolo che provoca il dolore tessutale profondo di origine muscolare...e la risposta mi sembra ovvia.

Infine, va detto che, dato che il riconoscimento della distribuzione metamERICA del dolo-

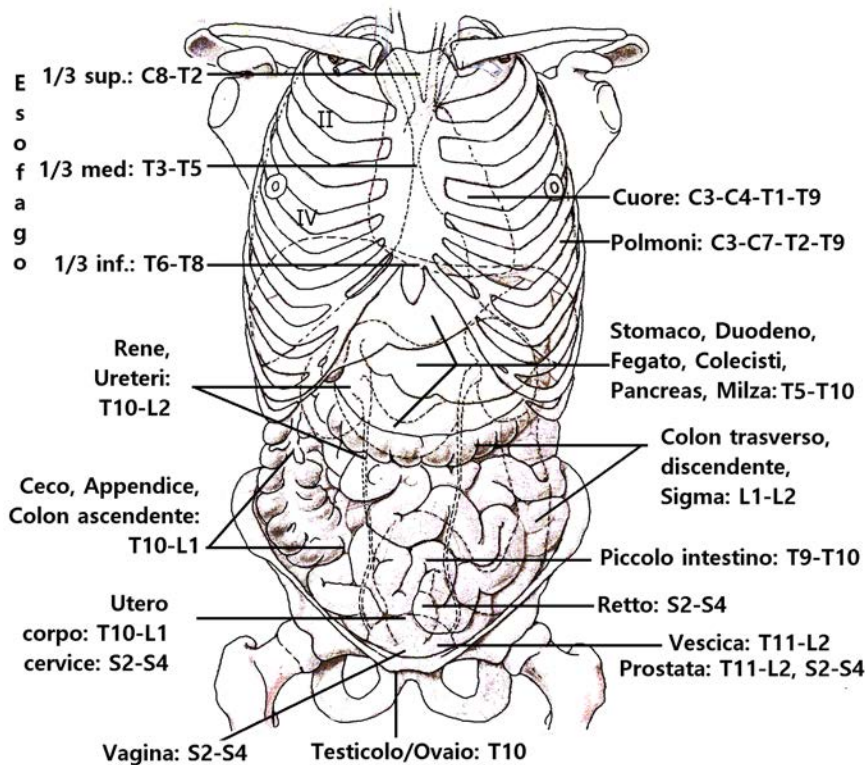


Figura A-15 – I viscerotomeri.

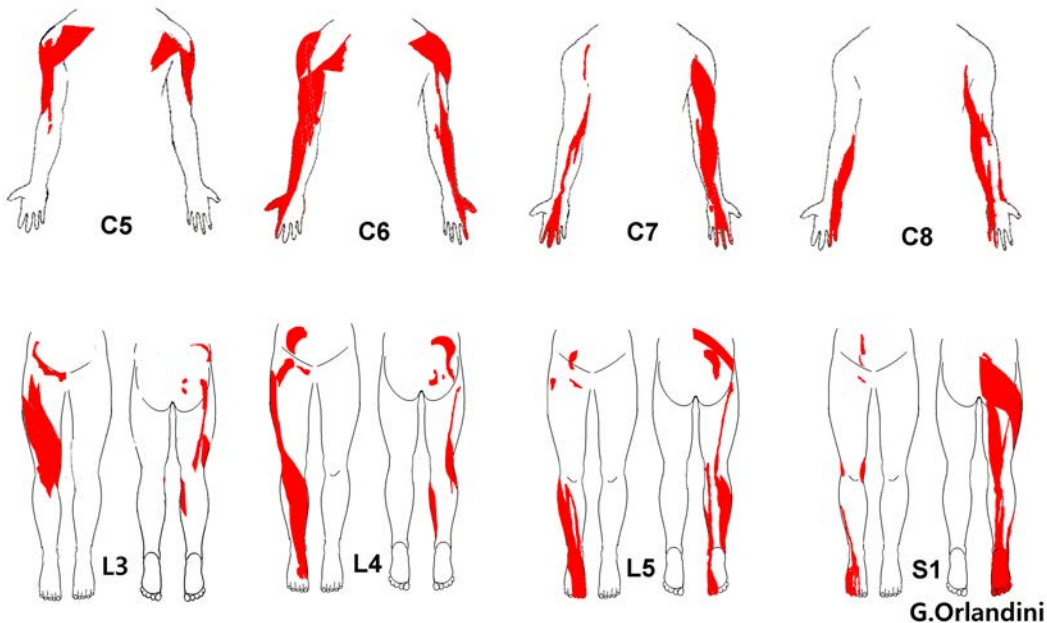


Figura A-16 – Mappa metamerica da impiegare nella pratica clinica riguardante i più frequenti livelli metamERICI dell'arto superiore e dell'arto inferiore coinvolti nei danni radicolari.

Tabella A-2 - Correlazione metamerica dei riflessi osteotendinei

Riflessi osteotendinei	Livello metamerico di integrazione
Riflessi orbicolare delle palpebre, corneale, nasopalpebrale	V1 sens.→VII mot.
Riflesso mandibolare	V3 sens.→V3 mot.
Riflesso bicipitale	C5-C6
Riflesso brachioradiale	C6-C7-C8
Riflesso flessore della mano	C7
Riflesso tricipitale	C7-C8
Riflesso flessore delle dita	C7-C8-T1
Riflesso addominale profondo	T6-T12
Riflesso epigastrico	T7-T8
Riflesso mesogastrico	T9-T10
Riflesso rotuleo	L3-L4
Riflesso medioplantare	L5-S1-S2
Riflesso achilleo, riflesso gluteo	S1-S2
Riflesso anale superficiale	S4-S5

re ha un significato diagnostico ben più preciso della semplice individuazione dell'area del dolore, è bene abbandonare la consuetudine d'usare la dermatomeria per indicare la sede del dolore con espressioni come "dolore da T7 a T10".

Livelli di integrazione metamerica dei riflessi osteotendinei

Particolarmente importante è la correlazione metamerica che riguarda l'innervazione dei muscoli e l'integrazione dei riflessi osteotendinei (Tab. A-2) per risalire al livello metamerico della possibile lesione sulla base del riscontro dei deficit muscolari e dei riflessi osteotendinei che semeiologicamente sono più importanti del riscontro dei deficit sensitivi perché si riferiscono ad un metamero principalmente interessato mentre i deficit sensitivi per essere importanti devono comportare la lesione di numerosi nervi spinali.

La distribuzione topografica del dolore

La distribuzione topografica del dolore ha notevole importanza nella semeiotica del dolore perché è collegata ai meccanismi patogenetici

che lo producono (Tab. A-4) e comprende la distribuzione *locale, strutturale, metamerica parziale, metamerica completa, periferica, cordonale e somatotopica centrale* che sono visivamente riassunti nella Figura A-17.

Distribuzione locale

S'intende per *distribuzione locale* del dolore quella rappresentata da un'area che ricalca la distribuzione della lesione tissutale. Per esempio, ha distribuzione locale il dolore dovuto ad una ferita lacero-contusa che ingloba la cute, il sottocute ed i muscoli. Questo tipo di distribuzione è tipica dei dolori primari tissutale superficiale e neuropatico periferico da persistente ipereccitabilità dei nocicettori ed il suo rilevamento consente di procedere con la ricerca della lesione algogena in loco dolente con: 1) l'identificazione diretta della lesione con l'ispezione e la palpazione se il dolore è superficiale o con le indagini strumentali se è profondo; 2) la palpazione e l'esame della mobilità passiva, alla ricerca dell'allodinia profonda; 3) come controprova facoltativa e per lo più superflua, l'infiltrazione anestetica della sede del dolore lo abolisce.

Distribuzione strutturale

La *distribuzione strutturale* è una variante di quella locale che ricalca la morfologia di una