

Sommario

Capitolo 1

Il dolore che origina dai nocicettori (dolore tissutale)	1
Situazione dei nocicettori normoeccitabili	2
Situazione dei nocicettori ipereccitabili a seguito del danno tissutale	2
Ipereccitabilità dei nocicettori causata dalle prostaglandine e dai TRP-channels	3
Ipereccitabilità dei nocicettori nei tessuti superficiali	4
Correlazioni patogenetico-cliniche	4
Implicazioni patogenetico-terapeutiche	5
Ipereccitabilità dei nocicettori nei tessuti profondi viscerali	5
Correlazioni patogenetico-cliniche	5
Implicazioni patogenetico-terapeutiche	7
Ipereccitabilità dei nocicettori nei tessuti profondi somatici	8
Correlazioni patogenetico-cliniche	8
Implicazioni patogenetico-terapeutiche	13
Ipereccitabilità dei nocicettori collegati ai nervi nervorum	15
Correlazioni patogenetico-cliniche	15
Situazione dei nocicettori ipereccitabili per cause non correlate direttamente al danno tissutale	15
Ipereccitabilità dei nocicettori da persistente apertura dei canali del sodio ...	15
Ipereccitabilità dei nocicettori causata dall'incremento numerico dei ligandi $\alpha 1$ -adrenergici	18
Ipereccitabilità dei nocicettori causata dall'incremento numerico dei canali del sodio Nav1.7	18
Ipereccitabilità dei nocicettori causata dal danno del reticolo sarcoplasmatico: le sindromi miofasciali	18
Correlazioni patogenetico-cliniche	20
Implicazioni patogenetico-terapeutiche	22
Ipereccitabilità dei nocicettori causata dall'accumulo di acido lattico a seguito dello spasmo muscolare	22
Quando è perché usare i farmaci antispastici	24
Bibliografia	25

Capitolo 2

Il dolore che origina da una lesione del primo neurone (dolore neuropatico periferico)	27
Lesione del primo neurone con interruzione delle fibre nervose distalmente al ganglio (Dolore da neuropatia assonale)	28

<i>Fase iniziale transitoria</i>	28
<i>Fase permanente prodotta dalle modifiche del trasporto assoplasmatico</i> ..	30
<i>Conseguenze distali al ganglio: il neuroma da amputazione</i>	30
<i>Conseguenze prossimali al ganglio</i>	30
<i>Considerazioni patogenetiche sulla produzione del dolore</i>	32
<i>Considerazioni patogenetiche sulla produzione dell'allodinia Aβ-mediata</i> ..	32
<i>La disinibizione delle cellule di origine del Sistema Ascendente</i>	
<i>Multisinaptico (SAM)</i>	33
<i>Correlazioni patogenetico-cliniche</i>	33
<i>La radicolopatia lombosacrale</i>	35
<i>La nevralgia del femorale e dello sciatico</i>	36
<i>La sindrome del tunnel carpale</i>	39
<i>La nevralgia del grande occipitale e del piccolo occipitale</i>	39
<i>La nevralgia post-herpetica del II Tipo</i>	40
<i>La neuropatia trigeminale</i>	40
<i>La causalgia</i>	40
<i>Il dolore del moncone da amputazione</i>	42
<i>Il dolore dell'arto fantasma: disfunzione centrale o più semplicemente</i>	
<i>dolore di proiezione da neuropatia assonale o dolore riferito?</i>	43
<i>La plessopatia cervicobrachiale e la plessopatia lombosacrale</i>	46
<i>Implicazioni patogenetico-terapeutiche</i>	46
<i>Terapia farmacologica</i>	46
<i>La Spinal Cord Stimulation</i>	48
<i>Il caso particolare della terapia delle plessopatie cervicobrachiale e</i>	
<i>lombosacrale nel paziente oncologico</i>	51
<i>Lesione del primo neurone consistente nel danno della guaina mielinica</i>	
<i>(Dolore da demielinizzazione)</i>	52
<i>Correlazioni patogenetico-cliniche (in riferimento alla nevralgia</i>	
<i>del trigemino)</i>	52
<i>L'assenza di deficit sensitivi</i>	52
<i>Il carattere parossistico folgorante del dolore</i>	52
<i>La provocabilità del dolore che corrisponde all'allodinia</i>	54
<i>Perché quasi solo nevralgia del trigemino</i>	54
<i>Come si spiega la remissione spontanea della nevralgia del trigemino</i> ...	55
<i>Considerazioni sulla nevralgia del trigemino "essenziale" e "secondaria"</i> ..	55
<i>Implicazioni patogenetico-terapeutiche</i>	56
<i>Terapia farmacologica</i>	56
<i>Terapia chirurgica</i>	57
<i>Lesione del primo neurone con interruzione delle fibre nervose prossimalmente</i>	
<i>al ganglio (dolore da deafferentazione)</i>	59
<i>Una necessaria premessa</i>	59
<i>Considerazioni patogenetiche preliminari</i>	61
<i>Ulteriori e inquietanti considerazioni patogenetiche</i>	62
<i>Correlazioni patogenetico-cliniche</i>	62
<i>La nevralgia post-erpetica del III tipo</i>	62
<i>L'anestesia dolorosa come complicanza della termorizotomia trigeminale</i> ..	63
<i>La tabe dorsalis</i>	63
<i>Implicazioni patogenetico-terapeutiche</i>	64
<i>Lesione del primo neurone consistente nel danno delle piccole fibre</i>	
<i>(dolore da danno delle piccole fibre)</i>	64
<i>Implicazioni patogenetico-terapeutiche</i>	65
<i>Bibliografia</i>	65

Capitolo 3

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

Anatomofisiologia della DREZ	71
La DREZ spinale.....	71
La DREZ troncale.....	72
Conseguenze delle anomalie recettoriali nella DREZ e loro ipotetico ruolo di cofattore patogenetico	73
Siti recettoriali inibitori	74
Gli oppiorecettori.....	75
Considerazioni fisiopatologiche	75
Considerazioni terapeutiche sull'uso degli oppiacei.....	76
I recettori dopaminergici.....	77
Ruolo della dopamina nella conduzione della nocicezione (nella DREZ)	78
Ruolo della dopamina nella elaborazione della nocicezione	
in emozione dolore (nella corteccia del cingolo).....	78
Ruolo della dopamina sulla motilità	79
Ruolo della dopamina sul miocardio	79
I recettori $\alpha 2$ -adrenergici.....	79
Ruolo dell'attivazione dei recettori $\alpha 2$ -adrenergici nella DREZ	79
Ruolo dell'attivazione dei recettori $\alpha 2$ -adrenergici nelle pareti	
delle arterie dove giungono i terminali simpatici.....	79
Ruolo dell'attivazione dei recettori $\alpha 2$ -adrenergici nella placca motrice..	80
I recettori serotoninergici 5-HT1 e 5-HT2	80
Il sito recettoriale $\alpha 2$ - δ	81
I GABA-A-recettori.....	81
I GABA-B recettori.....	82
I recettori CB1.....	83
Distribuzione e ruolo dei recettori CB1	83
Distribuzione e ruolo dei recettori CB2.....	84
Siti recettoriali facilitatori	84
I recettori serotoninergici 5-HT3.....	84
I recettori neurochininici	84
Gli AMPA- e gli NMDA-recettori	84
Bibliografia.....	85

Capitolo 4

L'improbabile dolore da lesione dei neuroni centrali (dolore neuropatico centrale)

Patogenesi del dolore centrale.....	90
Correlazioni anatomo-patogenetico-cliniche delle lesioni centrali e	
osservazioni sull'eventualità del dolore centrale	92
Discussione su alcuni riscontri clinici.....	94
Il dolore centrale è "diffuso" su vaste aree corporee	94
Il dolore centrale può essere sia superficiale che profondo.....	94
Nel dolore centrale si hanno deficit isolati di singoli tipi di sensibilità.....	94
Nel dolore centrale si ha allodinia $A\beta$ -mediata	94
Il dolore centrale ha distribuzione cordonale o somatotopica centrale	94
Il dolore centrale ha carattere urente o disestesico.....	94
Correlazioni patogenetico-terapeutiche	94
Bibliografia.....	95

Capitolo 5

La disfunzione dell'apparato nocicettivo e il dolore cronico	99
Patogenesi della disfunzione dell'apparato nocicettivo	101
Ipofunzionalità del sistema inibitorio discendente	101
Disfunzione dei canali del sodio Nav1.7 nei nocicettori e negli assoni (canalopatia)	101
Possibile iperfunzione del nerve growth factor	102
Persistente ipereccitabilità centrale	102
Ipereccitabilità spinale	102
Ipereccitabilità corticale	102
Fattori psicogeni	103
Un dubbio: la disfunzione dell'apparato nocicettivo può influire sul dolore neuropatico?	104
Quadri clinici dove la disfunzione dell'apparato nocicettivo è un cofattore patogenetico	105
Quadri clinici dove la disfunzione dell'apparato nocicettivo è l'elemento patogenetico prioritario	105
L'emicrania	105
Correlazioni patogenetico-terapeutiche	107
La fibromialgia	107
La malattia degenerativa sistemica dell'anziano	110
La sindrome del colon irritabile	110
Il dolore pelvico cronico senza ovvia patologia	111
Il dolore cronico	111
Riconoscimento clinico della disfunzione dell'apparato nocicettivo e sue implicazioni terapeutiche	113
Bibliografia	114

Capitolo 6

Il dolore che origina dall'alterata elaborazione mentale delle percezioni (dolore psicogeno)	119
Bibliografia	121

Appendice

Richiamo e revisione di alcuni concetti dell'Algologia e medicina del dolore	123
Cos'è il dolore e come classificarlo	123
Il dolore come "segnale di allarme", "sintomo" o "malattia"	124
Il dolore che insorge "prima" che si verifichi il danno tissutale (segnale di allarme)	124
Il dolore che insorge "dopo" che si è verificato il danno tissutale (sintomo)	124
Il dolore che continua "dopo" la guarigione del danno tissutale (malattia)	124
Il dolore che si ha "senza" un danno tissutale per una lesione anatomica o funzionale nel sistema nervoso (sintomo)	124
Il dolore da elaborazione mentale "senza" un danno tissutale o una lesione anatomica o funzionale nel sistema nervoso (malattia)	124
La trasduzione degli stimoli meccanici-termici-chimici in attività elettrica nei recettori	124

Recettori ionotropi e metabotropi	127
Neuroanatomia del primo neurone	128
Primo neurone dei nervi spinali	128
Primo neurone dei nervi cranici	129
Elettrofisiologia della conduzione assonale	130
Neuroma terminale e neuroma in continuità	131
Le efapsi	131
L'infiammazione e la neuroinfiammazione	132
Il dolore primario e il dolore secondario (o eterotopico)	134
Dolore riferito	134
Dolore di proiezione	134
Dolore riflesso	134
La metameria	134
I dermatomeri	136
Gli sclerotomeri e i miotomeri	136
I viscerotomeri	136
Livelli di integrazione metamERICA dei riflessi osteotendinei	139
La distribuzione topografica del dolore	139
Distribuzione locale	139
Distribuzione strutturale	139
Distribuzione metamERICA parziale	140
Distribuzione metamERICA completa	141
Distribuzione periferica	141
Distribuzione cordonale	141
Distribuzione somatotopica centrale	141
L'allodinia e il dolore incident	141
L'allodinia	141
Il dolore incident	142
Rapporti fra allodinia e dolore incident	143
Il breakthrough pain	144
La diagnosi patogenetica e la diagnosi sindromica	144
Correlazione fra i meccanismi patogenetici del dolore ed i farmaci per contrastarli	144
Farmaci antidepolarizzanti	146
Farmaci antidepolarizzanti che agiscono sui canali del Na	146
Farmaci antidepolarizzanti che agiscono sui canali del Ca	148
Farmaci polarizzanti	148
Farmaci con effetto combinato antidepolarizzante e polarizzante	148
Terapia causale, patogenetica e sintomatica del dolore	148
Considerazioni sul "carattere qualitativo soggettivo" del dolore	149
I caratteri qualitativi soggettivi nel dolore nocicettivo	150
I caratteri qualitativi soggettivi nel dolore neuropatico	150
La nevralgia post-erpetica: una malattia dove sono possibili vari tipi patogenetici di dolore neuropatico	152
Considerazioni diagnostiche	154
La parestesia	155
La Cordotomia Cervicale Percutanea: la più raffinata procedura antalgica destinata a cadere nell'oblio	156
Genetica, epigenetica e dolore	158
Sintesi dei meccanismi epigenetici fondamentali	159
La metilazione e la fosforilazione-demetilazione del DNA	159
L'acetilazione e la deacetilazione dell'istone	160
La metilazione e la demetilazione dell'istone	160

<i>L'attivazione e l'inibizione dei micro-RNA</i>	160
<i>Correlazioni fra genetica-epigenetica e realtà clinica</i>	160
<i>Correlazione dei meccanismi epigenetici con i meccanismi patogenetici del dolore.....</i>	161
<i>Correlazione dei meccanismi epigenetici con le singole realtà cliniche..</i>	162
<i>Potenzialità dell'epigenetica e suoi attuali limiti</i>	162
<i>Bibliografia</i>	163
Indice analitico.....	167