

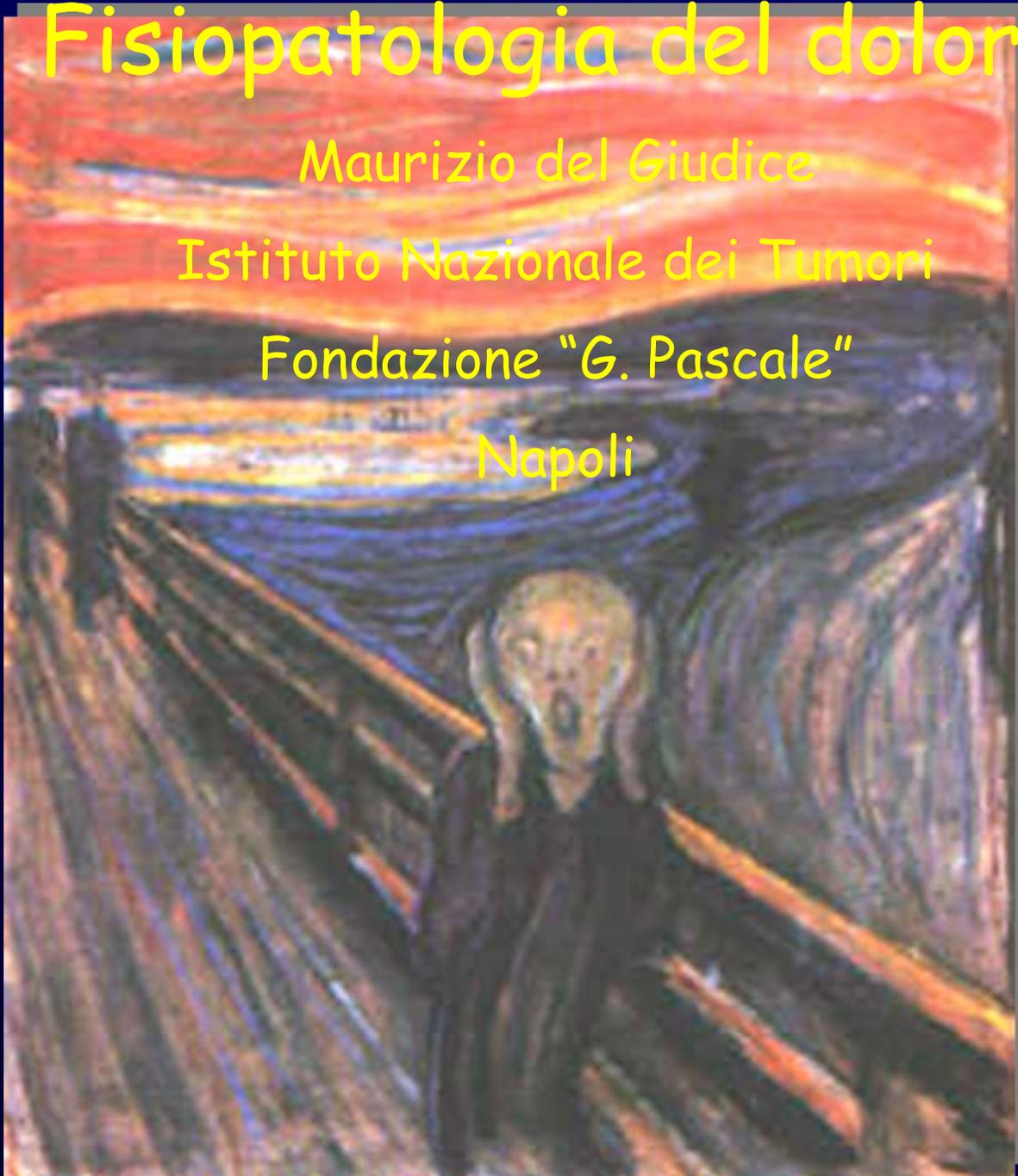
Fisiopatologia del dolore

Maurizio del Giudice

Istituto Nazionale dei Tumori

Fondazione "G. Pascale"

Napoli



*Solo agli Dei
scorre la vita,
eternamente,
senza mai dolore*

ESCHILO Agamennone



Dolore

*sensazione sgradevole, dovuta alla
stimolazione di specifiche fibre
sensoriali che funziona come
meccanismo di protezione ed
avvertimento individuale di situazioni
che possono rivelarsi dannose o
pericolose*

Sofferenza

*soffrire per dolori fisici o per
angosce morali e spirituali*

*Dizionario della lingua
italiana De Mauro 2000*

Menomazione

perdita o situazione anomala di una struttura o funzione psicologica, fisiologica o anatomica.

Disabilità

è conseguenza della menomazione, è qualunque restrizione o perdita di abilità nel fare un'attività normalmente considerata alla portata di un essere umano (definizione di handicap dell'OMS)

Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tessutale effettivo o potenziale di un tessuto, oppure descritta come tale.

IASP, 1994

Dolore cronico in Italia

In letteratura vi sono pochi dati sull'incidenza del dolore nelle patologie croniche benigne. Si sa bene, però, che le sole malattie reumatiche, causa di dolore e ridotta funzionalità, interessano in Italia almeno un decimo dell'intera popolazione (più di 5.500.000 casi)

Situazione in Italia

Dolore cronico neoplastico

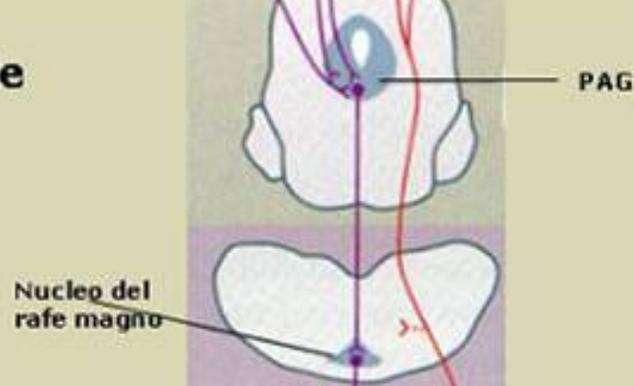
- 139.960 decessi l'anno
- dai 30.000 ai 70.000 presentano dolore alla diagnosi
- 100.000 presentano dolore nella fase avanzata/terminale

Orlandini G., 1999

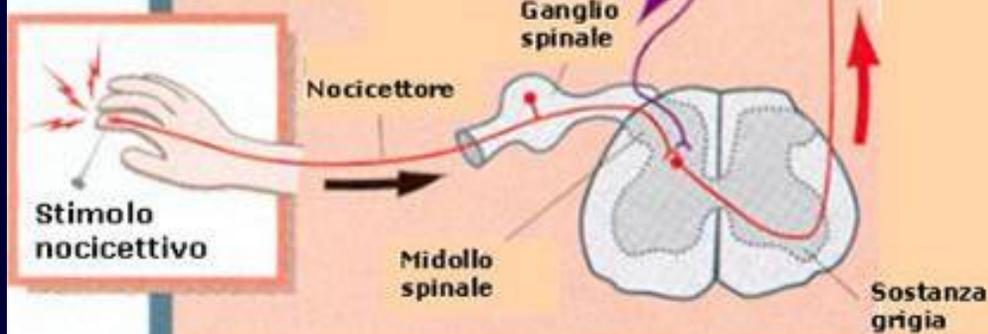
Corteccia cerebrale



Tronco cerebrale



Midollo spinale



Stimolo nocivo

è uno stimolo che danneggia un tessuto normale.

Mediatori dell'infiammazione

sostanze rilasciate dalle cellule di origine vascolare (piastrine, neutrofili, linfociti, macrofagi) e dai mastociti dei tessuti danneggiati: bradichinina, istamina, serotonina, prostaglandine, K^+ , Ca^{++}

Recettori del dolore

Cute

Sono stati identificati 2 tipi di nocicettori:

1) Meccanici connessi a fibre $A\delta$

2) Polimodali connessi a fibre C

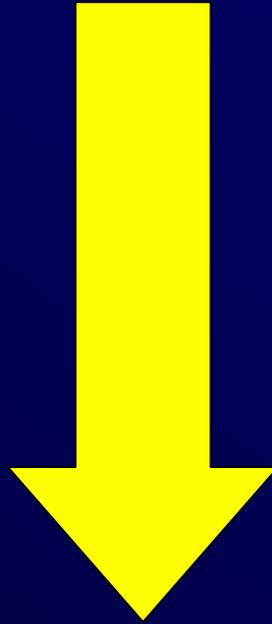
Recettori del dolore

Organi interni

Esistono 2 classi di nocicettori:

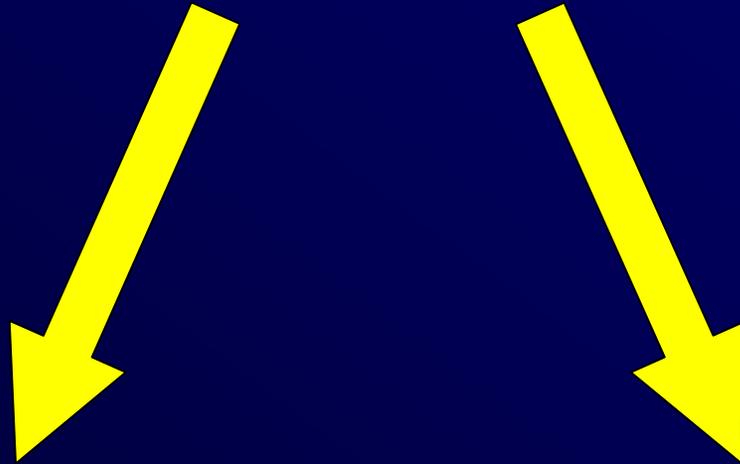
- 1) ad alta soglia (attivati da stimoli dolorosi)*
- 2) a bassa soglia (attivati da stimoli tra l'innocuo ed il doloroso)*

Stimoli dolorosi



*Attivazione recettori ad
alta soglia*

Ipossia e flogosi tissutale



*Sensibilizzazione
recettori ad alta
soglia*

*Stimolazione
recettori silenti*

Principi di fisiopatologia del dolore

La fisiopatologia del dolore poggia su 4 meccanismi:

- 1) m. periferico di stimolazione dei recettori;*
- 2) m. di conduzione degli impulsi dalla periferia alla corteccia cerebrale;*
- 3) m. di modulazione attraverso la via discendente;*
- 4) m. di attivazione di sostanze algogene.*

DERIVATI DELL'ACIDO ARACHIDONICO

INFIAMMAZIONE

Corti
coste
roidi

FOSFOLIPASI A2

Acido
arachidonico

CICLOSSIGENASI
COX-1 COX-2

Prostaglandine
Leucotrieni
Trombossani
Prostaciline

FANS

Nocicettore

*un recettore preferenzialmente
sensibile ad uno stimolo nocivo o ad
uno stimolo che potrebbe diventare
nocivo se prolungato nel tempo.*

Classificazione delle fibre dei nervi periferici

Gruppo di fibre	Innervazione	Diametro μ	Velocità di conduzione media m/s
Aα	Fusi muscolari, Muscoli scheletrici	15	100
β	Afferenti cutanee, tatto e pressione	8	50
γ	Motorie ai fusi muscolari	6	20
δ	Meccanocettori, nocicettori	<3	15
B	Pregangliari simpatiche	3	7
C	Meccanocettori, nocicettori	1	1

Lo stimolo doloroso è trasmesso attraverso le fibre A δ e C

Fibre A δ

- Mieliniche a rapida conduzione (15-20 m/s)
- Conducono il primo dolore "pungente"
- Responsabili principalmente dell'allontanamento (riflesso di fuga) come ritrarre un arto da una sorgente di pericolo.

Fibre C

- Amieliniche a lenta conduzione (1-2 m/s)
- Responsabili del secondo dolore "sordo"

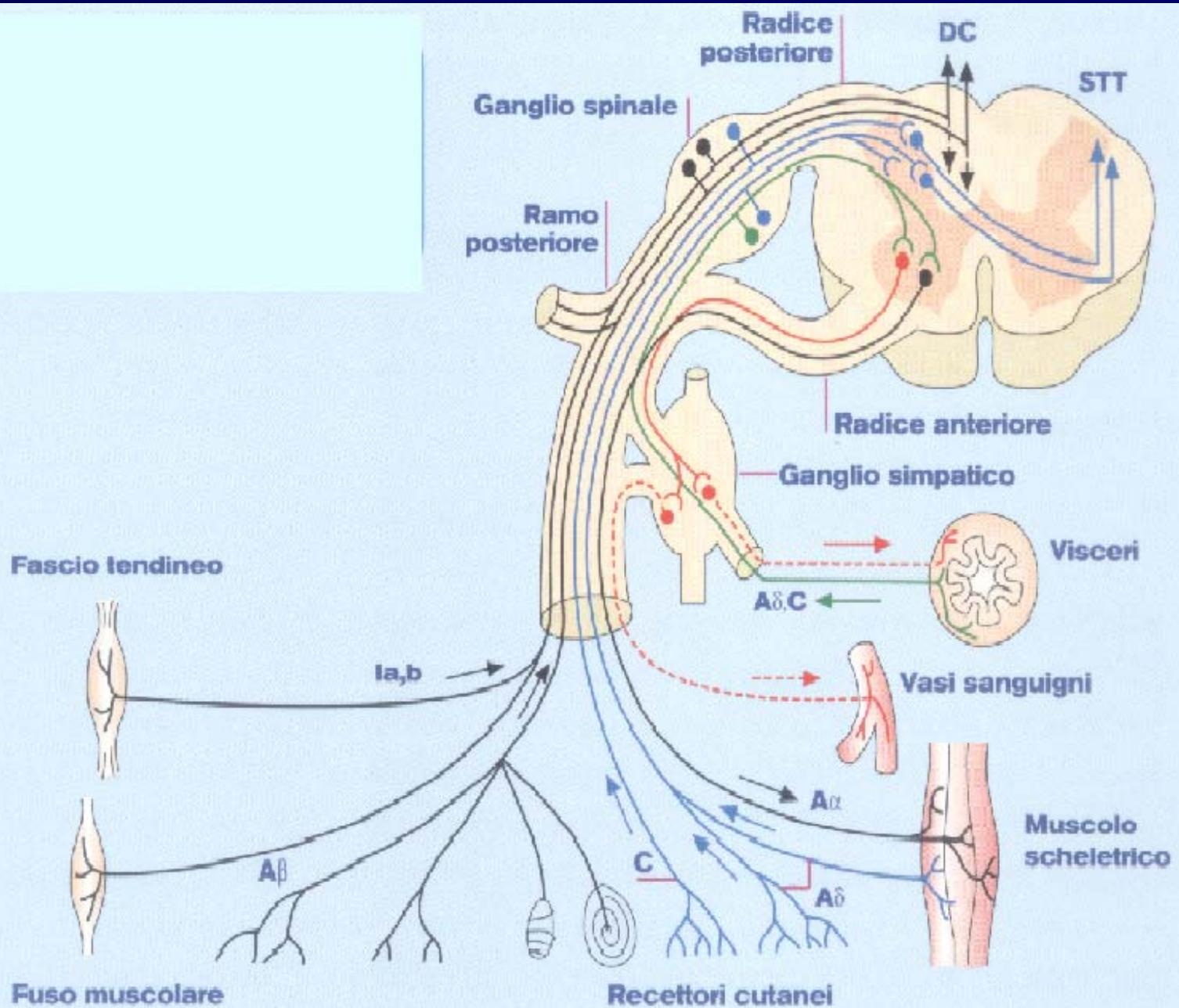
Fibre A β

- Mieliniche
- Trasmettono un impulso tattile pressorio o del movimento muscolare
- Sono responsabili della allodinia (percezione del dolore a stimoli innocui come pressione, da tatto sfioramento) osservata in stato di dolore cronico.

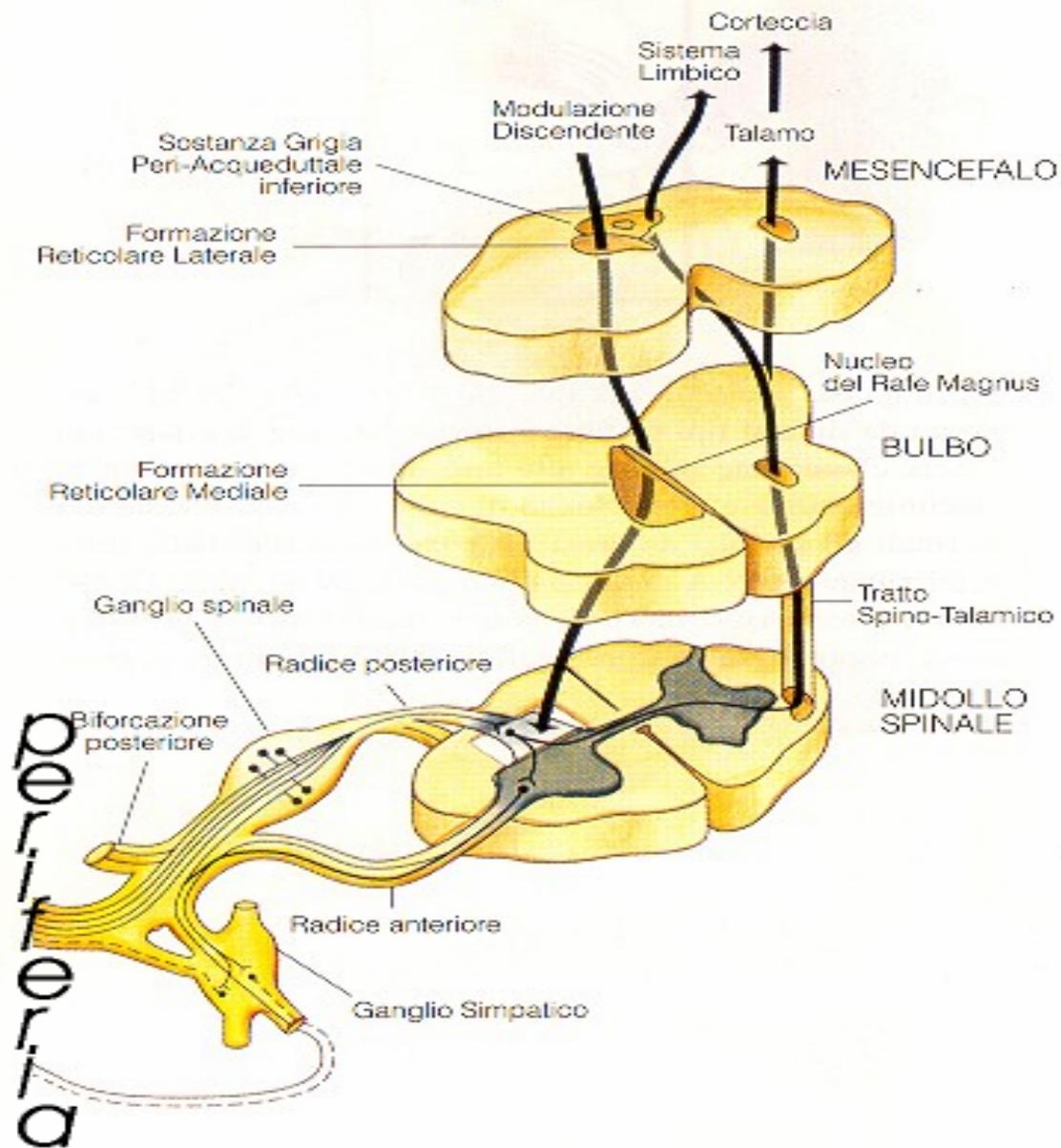
Principi di fisiopatologia del dolore

La fisiopatologia del dolore poggia su 4 meccanismi:

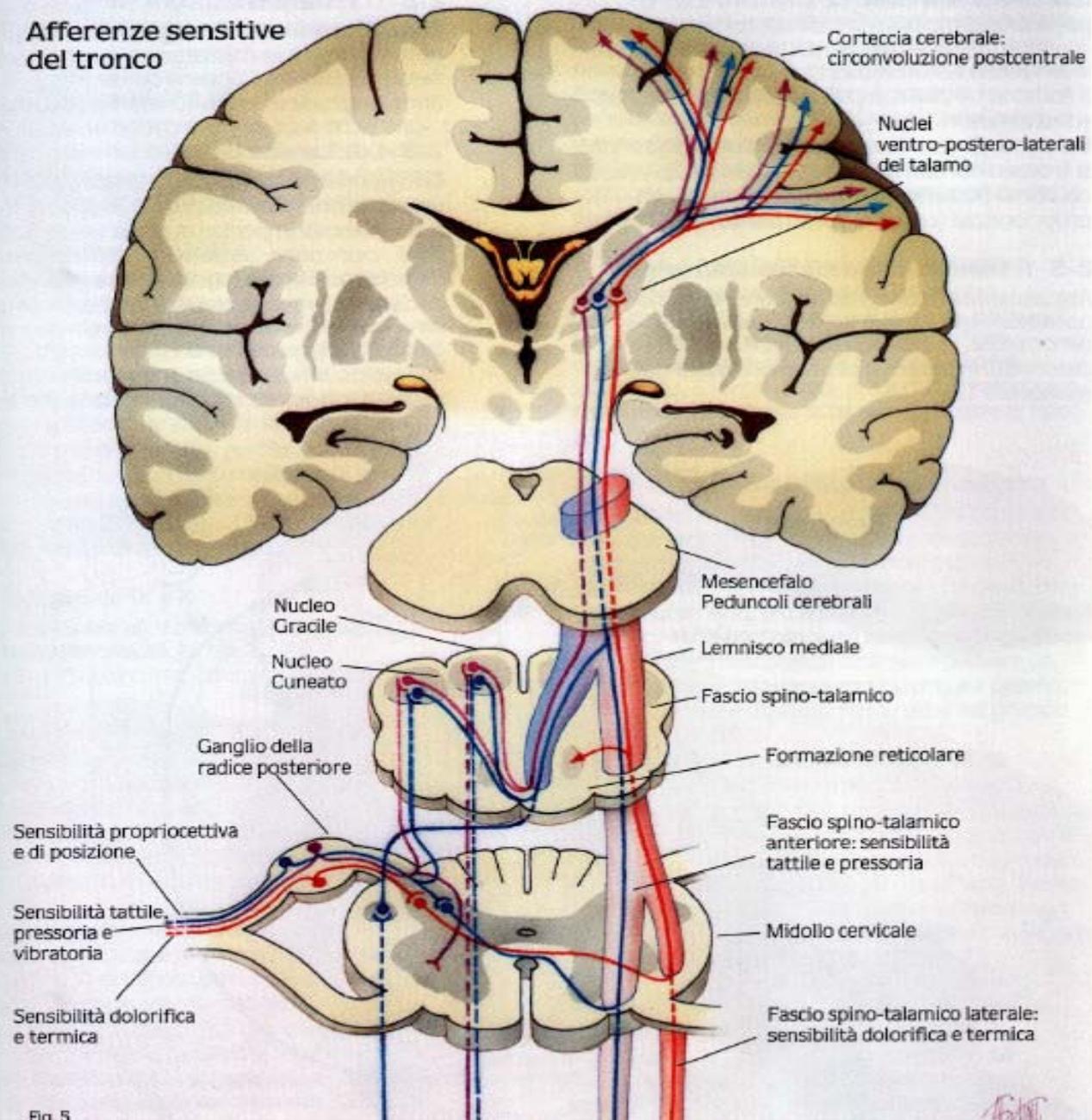
- 1) m. periferico di stimolazione dei recettori;*
- 2) m. di conduzione degli impulsi dalla periferia alla corteccia cerebrale;*
- 3) m. di modulazione attraverso la via discendente;*
- 4) m. di attivazione di sostanze algogene.*



e il midollo spinale.



Afferenze sensitive del tronco



Sistema neuronale complesso

a) sistema ascendente

*b) decodifica ed interpretazione
degli impulsi*

c) sistema discendente

Principi di fisiopatologia del dolore

La fisiopatologia del dolore poggia su 4 meccanismi:

- 1) m. periferico di stimolazione dei recettori;*
- 2) m. di conduzione degli impulsi dalla periferia alla corteccia cerebrale;*
- 3) m. di modulazione attraverso la via discendente;*
- 4) m. di attivazione di sostanze algogene.*

GATE CONTROL THEORY

- ❑ *La trasmissione degli impulsi nervosi dalle fibre afferenti alle cellule T dei gangli del midollo è modulata da un meccanismo spinale di controllo all'ingresso nel corno dorsale*
- ❑ *Il meccanismo di controllo d'ingresso (cancello) è influenzato dall'attività delle fibre di grande e piccolo diametro :*
 - ✓ *l'attività delle grosse fibre tende ad inibire la trasmissione (chiude il cancello)*
 - ✓ *l'attività delle fibre piccole facilita la trasmissione (apre il cancello)*

SISTEMI DI CONTROLLO

*Lo stimolo doloroso può essere
modulato
ad ogni giunzione o sinapsi.*

- *CONTROLLO PERIFERICO*
- *INIBIZIONE DISCENDENTE*

NEUROTRASMETTITORI SINAPTICI

Il Sistema nervoso è dotato di neurotrasmettitori, raggruppabili in diverse famiglie:

- ***Aminoacidi eccitatori:***

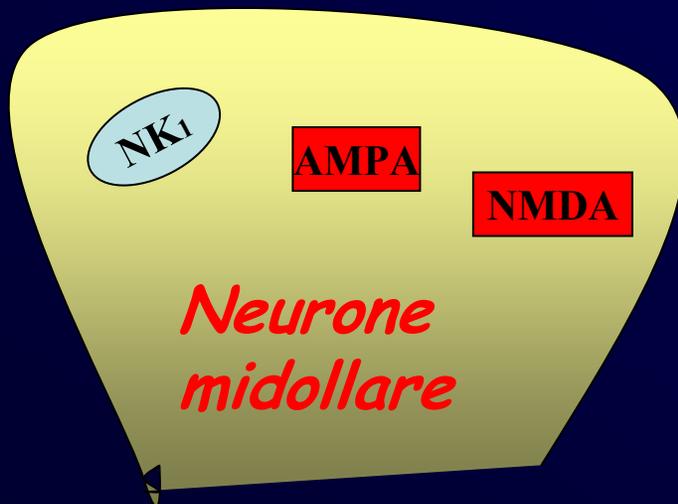
sono i più importanti neurotrasmettitori eccitatori del SNC. Il più diffuso è il glutammato, che agisce su diversi recettori, catalogati sulla base dell'agonista che li attiva.

- ***Aminoacidi inibitori:***

*I più importanti sono il **GABA** e la glicina, presenti prevalentemente nel midollo spinale.*

- ***Neuropeptidi:***

Si trovano in tutte le regioni del Sistema Nervoso e sono spesso co-rilasciati insieme ad altri neurotrasmettitori. Possono agire anche come neuromodulatori.



Abbassamento del potenziale soglia



Facilitazione

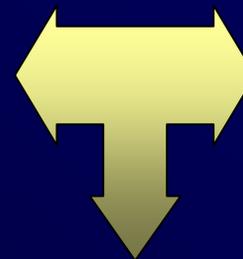


Ipereccitabilità neuronale



Stato di sensibilizzazione neuronale

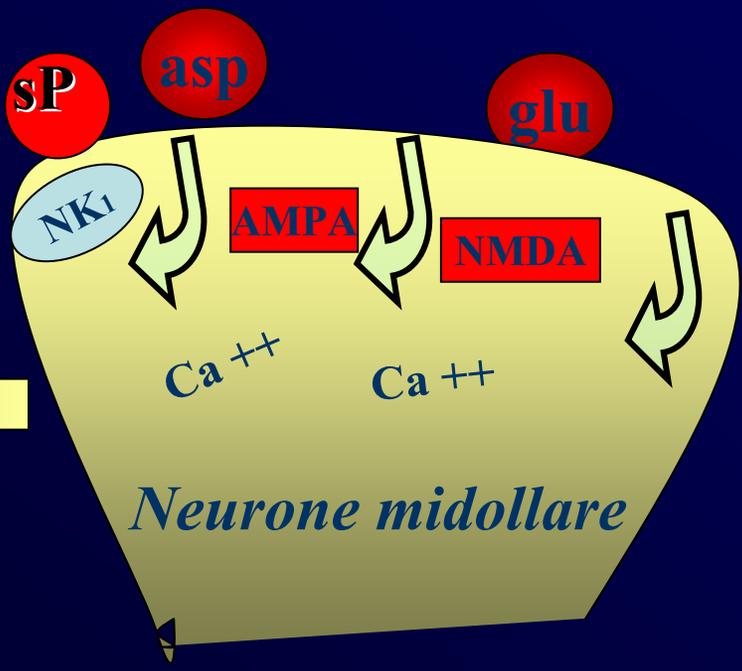
Attivazione da segnali sotto-soglia



Estensione campi recettivi periferici

Risposta di intensità maggiore rispetto all'intensità del segnale

*Sensibilizzazione
neurone*



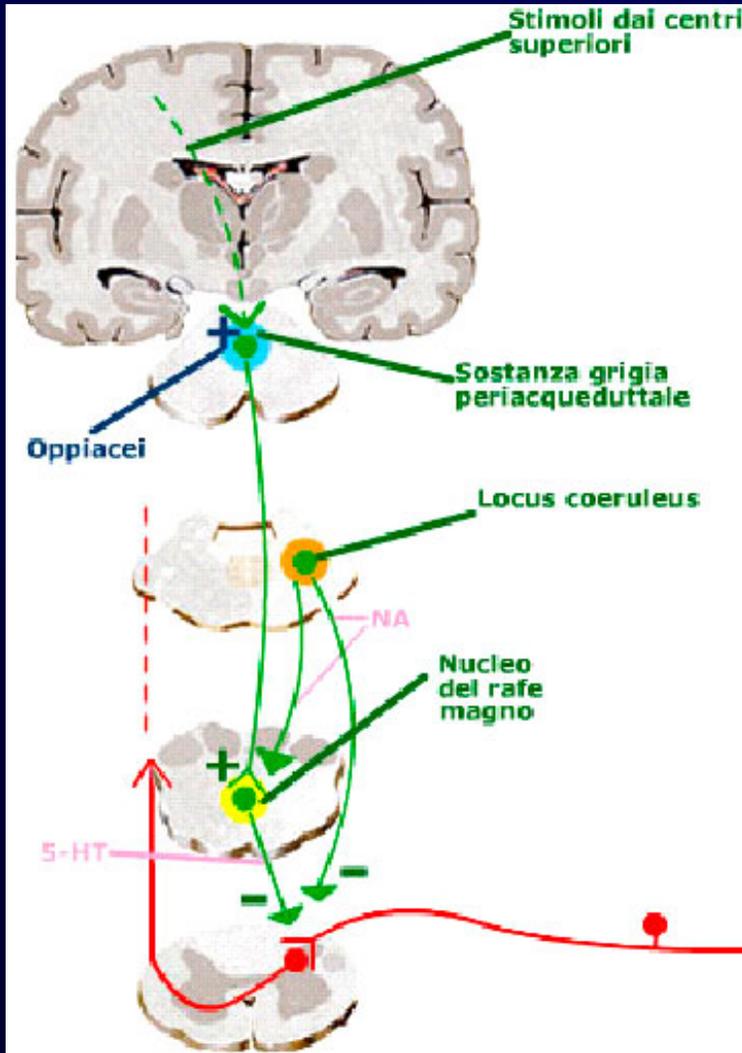
*Risposta
cellulare*

SISTEMI DI CONTROLLO

*Lo stimolo doloroso può essere
modulato
ad ogni giunzione o sinapsi.*

- *CONTROLLO PERIFERICO*
- *INIBIZIONE DISCENDENTE*

Modulazione discendente



Le vie inibitorie discendenti partono da alcuni nuclei del tronco cerebrale (locus coeruleus e nucleo del rafe magno) e raggiungono i neuroni spinali.

I neurotrasmettitori coinvolti sono la noradrenalina (NA) e, soprattutto, la serotonina (5-HT).

I neuroni serotoninergici del nucleo del rafe magno vengono attivati anche da fibre provenienti dal grigio periacqueduttale (PAG), un'area mesencefalica particolarmente ricca di recettori per gli oppiacei.

NEUROTRASMETTITORI SINAPTICI

Il Sistema nervoso è dotato di neurotrasmettitori, raggruppabili in diverse famiglie:

- ***Aminoacidi eccitatori:***

sono i più importanti neurotrasmettitori eccitatori del SNC. Il più diffuso è il glutammato, che agisce su diversi recettori, catalogati sulla base dell'agonista che li attiva.

- ***Aminoacidi inibitori:***

*I più importanti sono il **GABA** e la glicina, presenti prevalentemente nel midollo spinale.*

- ***Neuropeptidi:***

Si trovano in tutte le regioni del Sistema Nervoso e sono spesso co-rilasciati insieme ad altri neurotrasmettitori. Possono agire anche come neuromodulatori.

INIBIZIONE DISCENDENTE

I sistemi discendenti che inibiscono la trasmissione dello stimolo nocicettivo originano da varie parti dell'encefalo (es. PAG, Rafe del Tronco) e utilizzano come neurotrasmettitori:

- **OPPIOIDI**
- **SEROTONINA**
- **NORADRENALINA.**

Sistema oppioide endogeno

I neurotrasmettitori sono peptidi rilasciati dagli interneuroni spinali e sovraspinali durante l'evento nocivo e sono dotati di una elevata affinità per i recettori oppioidi.

Encefaline

Dinorfine

Endorfine

Nocicettina

Essi inibiscono il rilascio di neurotrasmettitori e la trasmissione del dolore, aumentando la stabilità delle membrane post-sinaptiche.

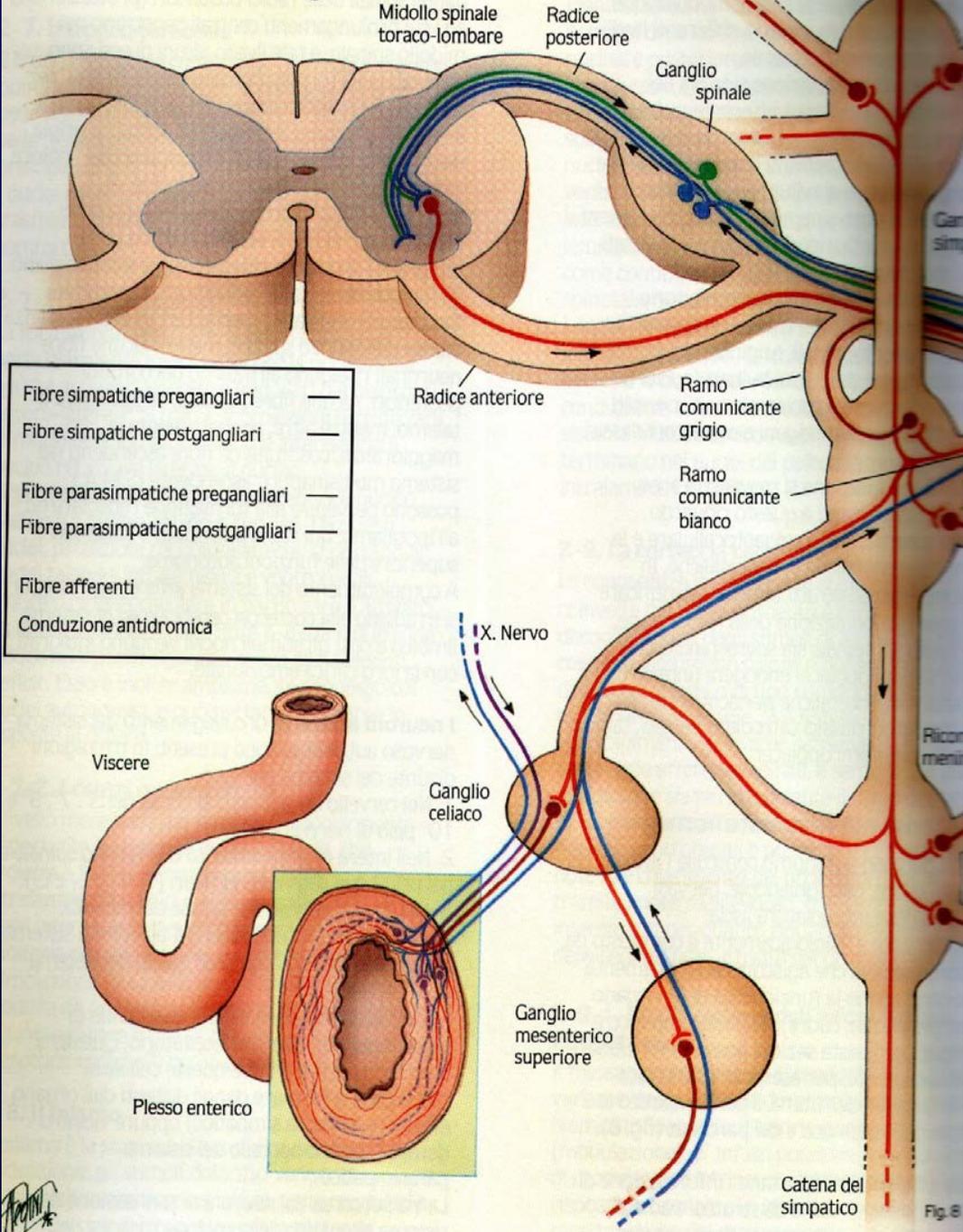
Recettori oppioidi

Appartengono alla superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G.

I tipi principali sono denominati:

μ κ δ

Vie del sistema neurovegetativo



Fibre simpatiche pregangliari	—
Fibre simpatiche postgangliari	—
Fibre parasimpatiche pregangliari	—
Fibre parasimpatiche postgangliari	—
Fibre afferenti	—
Conduzione antidromica	—

Catena del simpatico

Fig. 6

Dolore nocicettivo

causato dalla stimolazione diretta dei nocicettori. Può essere

- somatico superficiale (pelle) o profondo (muscoli, ossa, articolazioni)*
- viscerale*

Dolore neuropatico

dolore iniziato o causato da una lesione primitiva o disfunzione del sistema nervoso.

Sintomi del dolore neuropatico

*Dolore spontaneo, indipendente da stimoli
(Sintomi descritti dal paziente)*

- *Dolore bruciante continuo*
- *Dolore intermittente lancinante, a fitta*
- *Dolore a scossa elettrica*
- *Alcune parestesie*

Segni del dolore neuropatico

*Dolore provocato da stimoli
(Prodotto dal medico all'esame
obiettivo)*

- *Iperalgesia*
- *Allodinia*

Parestesia

una sensazione anormale, sia spontanea che provocata, non necessariamente sgradevole.

Disestesia

*una sensazione anormale
sgradevole, sia spontanea che
provocata.*

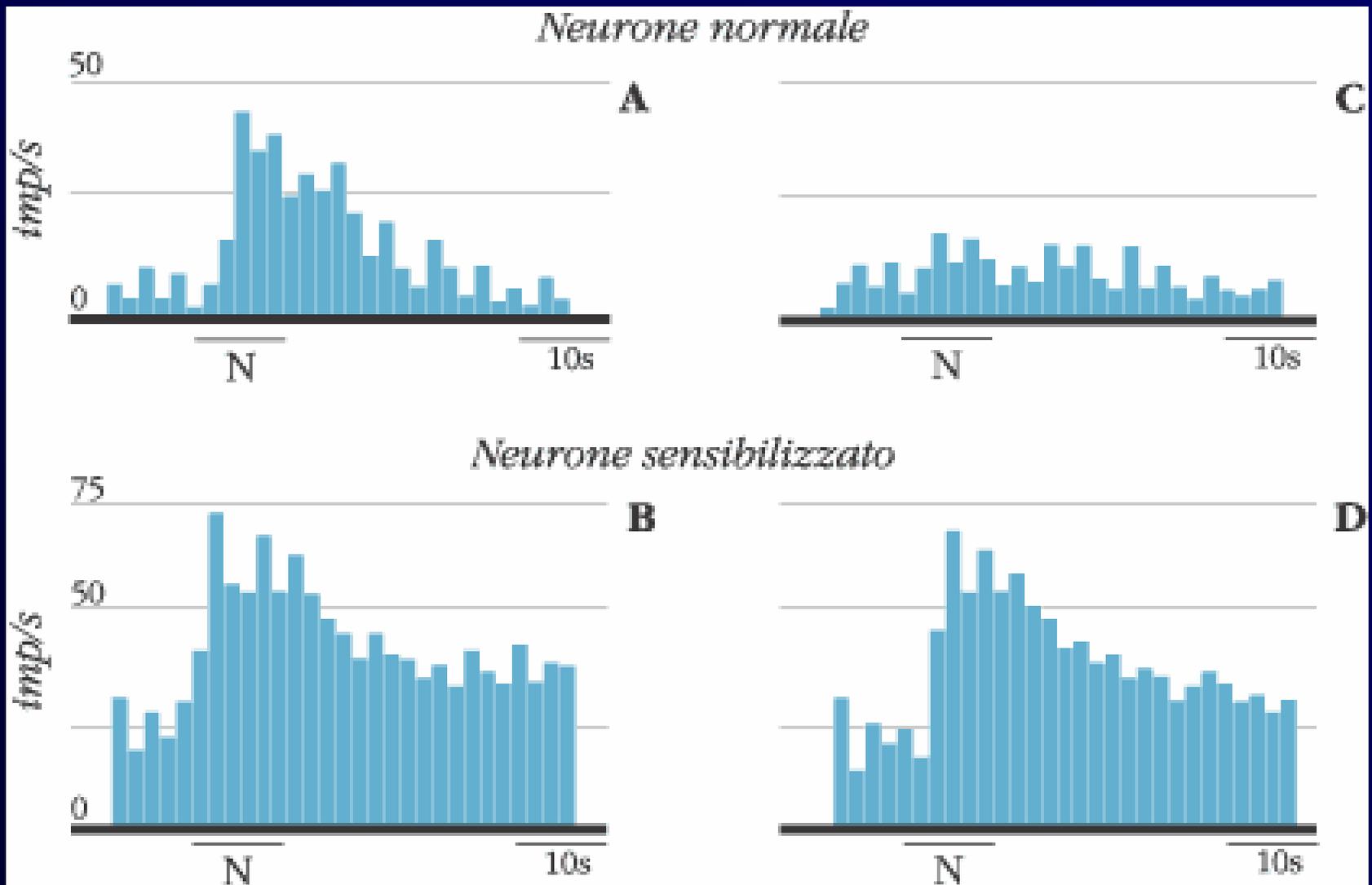
Iperalgesia

*una risposta aumentata ad
uno stimolo che è
normalmente doloroso.*

Allodinia

*dolore dovuto ad uno stimolo
che normalmente non provoca
dolore.*

Iperalgesia ed Allodinia



Iperpatia

*una sindrome dolorosa
caratterizzata da una reazione
anormalmente dolorosa ad uno
stimolo, specie a uno stimolo
ripetitivo, come pure da una soglia
aumentata.*

Analgesia

*assenza di dolore in risposta
ad uno stimolo che
normalmente sarebbe doloroso.*

Ipoalgesia

*diminuito dolore in risposta ad
uno stimolo normalmente
doloroso.*

Allodinia: *soglia ridotta:*

modalità di stimolo e di risposta
differenti

Iperalgesia: *risposta aumentata:*

modalità di stimolo e di risposta uguali

Iperpatia: *soglia aumentata:*

risposta aumentata:

modalità di stimolo e di risposta uguali o
differenti

Ipoalgesia: *soglia aumentata:*

risposta ridotta:

modalità di stimolo e di risposta uguali

Dolore neurogenico

dolore iniziato o causato da una lesione primitiva, disfunzione o perturbazione transitoria nel sistema nervoso periferico o centrale.

Dolore centrale

dolore iniziato da una lesione primitiva o disfunzione del sistema nervoso centrale.

Dolore neuropatico periferico

dolore iniziato o causato da una lesione primitiva o disfunzione del sistema nervoso periferico.

Anamnesi

Patologie centrali

- *Infarto od emorragia*
- *Mielopatia traumatica*
- *Sclerosi multipla*
- *Neoplasie*

Patologie periferiche

- *Traumi, infezioni virali, vasculopatia, malattie metaboliche*
- *Interventi chirurgici*
- *Tossicosi da alcool, droghe od altre sostanze(chemioterapici)*
- *Carenze nutrizionali*

Nevralgia

*dolore nel territorio di
distribuzione di un nervo o più
nervi.*

Nevrite

*infiammazione di uno o più
nervi.*

Causalgia

una sindrome di dolore bruciante prolungato, allodinia e iperpatia in seguito ad una lesione traumatica nervosa, spesso accompagnata da disfunzione vasomotoria e sudomotoria e modificazioni trofiche tardive.

Dolore psicogeno



Dolore non spiegabile sulla base delle lesioni organiche ma che riceve un concreto e significativo contributo da fattori soggettivi psicologici

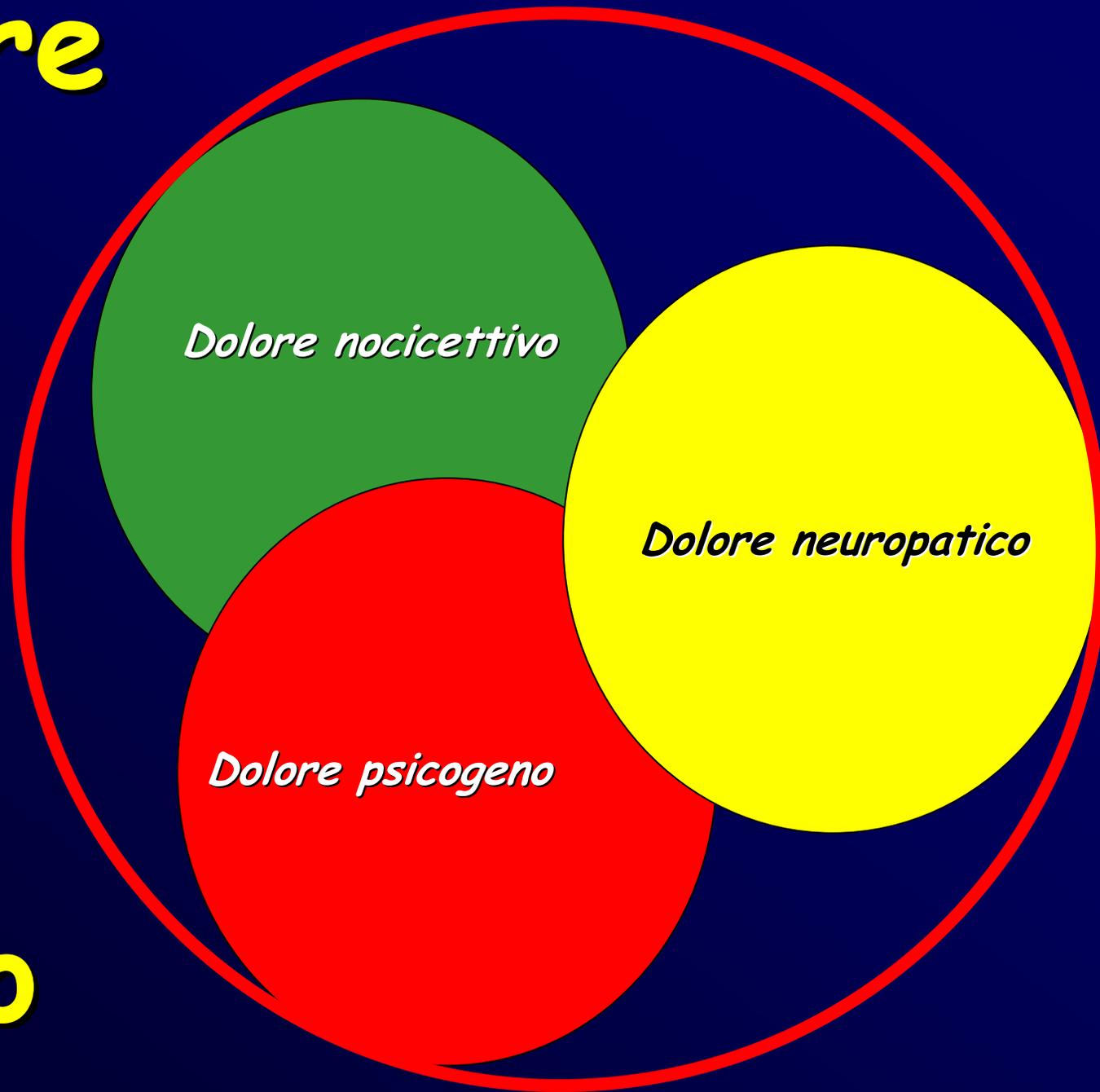


*Partenoy RK,
Lancet 1992, 339: 1021*

Il dolore

è un

mosaico



Dolore Acuto



può essere considerato l'espressione fisiologica di un'alterazione organica che ha il fondamentale scopo di richiamare l'attenzione dell'individuo e di indurlo a ricorrere ad adeguati mezzi terapeutici.

Classificazione secondo la Durata

Dolore acuto (es. dolore post operatorio)

- *E' causato da una lesione o danno esterno o interno*
- *La sua intensità si correla con lo stimolo scatenante*
- *Può essere ben localizzato*
- *Ha una precisa funzione di allerta o protezione (attivazione del sistema nervoso simpatico con liberazione di catecolamine).*
- *Limitata durata temporale.*

Vista la funzione di allerta del dolore e la limitata durata temporale (il dolore si riduce alla fine della stimolazione nociva o alla guarigione), normalmente i pazienti accettano ed in un certo senso tollerano il dolore acuto.

Dolore cronico

è un dolore che perdura oltre il tempo di guarigione di una patologia acuta e comunque persiste per oltre 6 mesi dal suo esordio.

Classificazione secondo la Durata

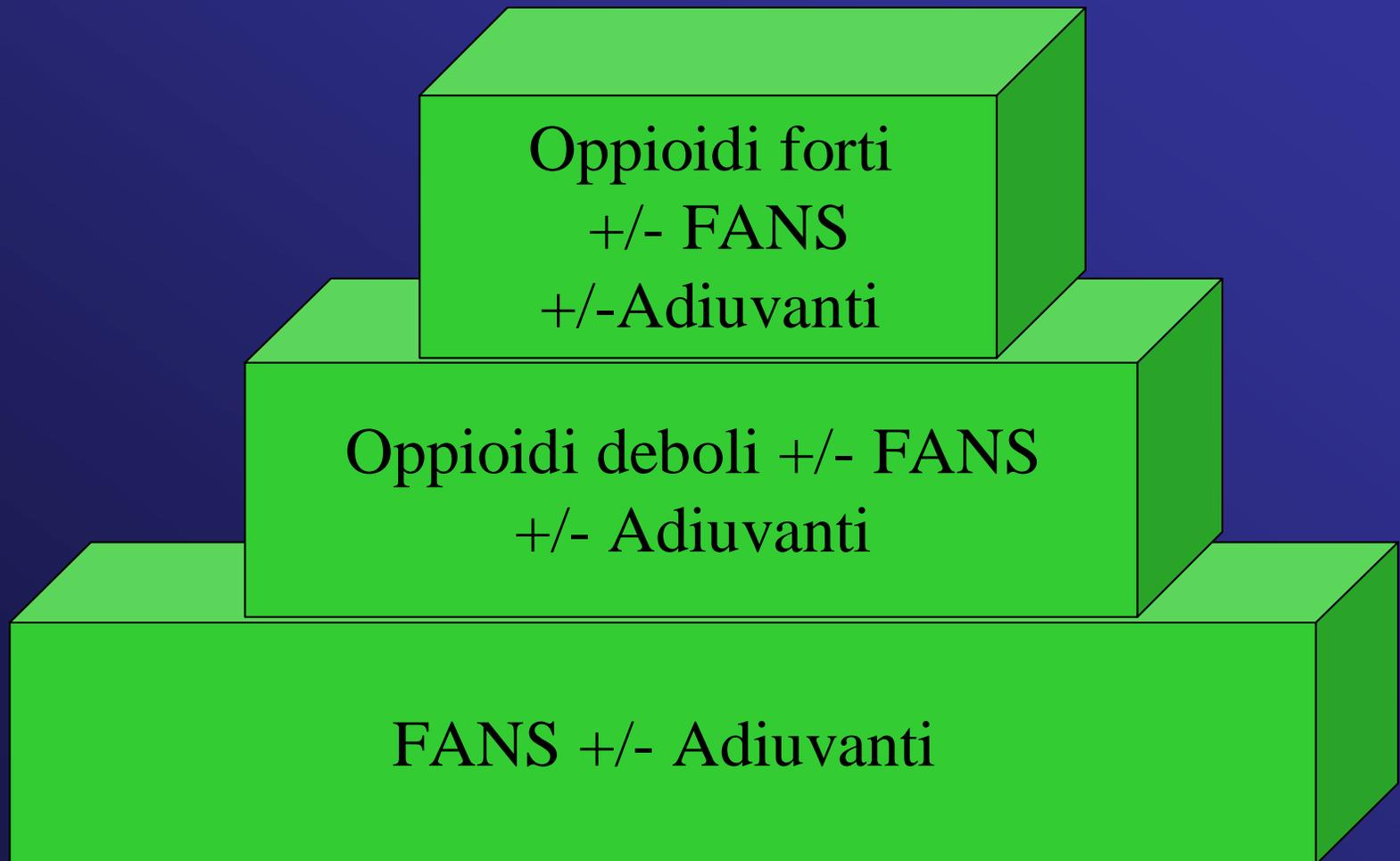
Dolore cronico (dolore neuropatico)

- *Persiste per più di sei mesi*
 - *Può essere l'evoluzione di un dolore acuto inadeguatamente trattato.*
 - *Non è sempre riferibile ad un evento causale*
 - *Diventa una patologia a sé stante*
 - *La sua intensità non è sempre correlabile con lo stimolo causale*
 - *Ha perso la sua funzione di avvertimento e protezione*
- E' una particolare sfida terapeutica: approccio multimodale con terapia farmacologica, riabilitativa, psicologica.*

Il dolore cronico rappresenta un vero problema per il paziente e può essere causa di ulteriori complicanze.

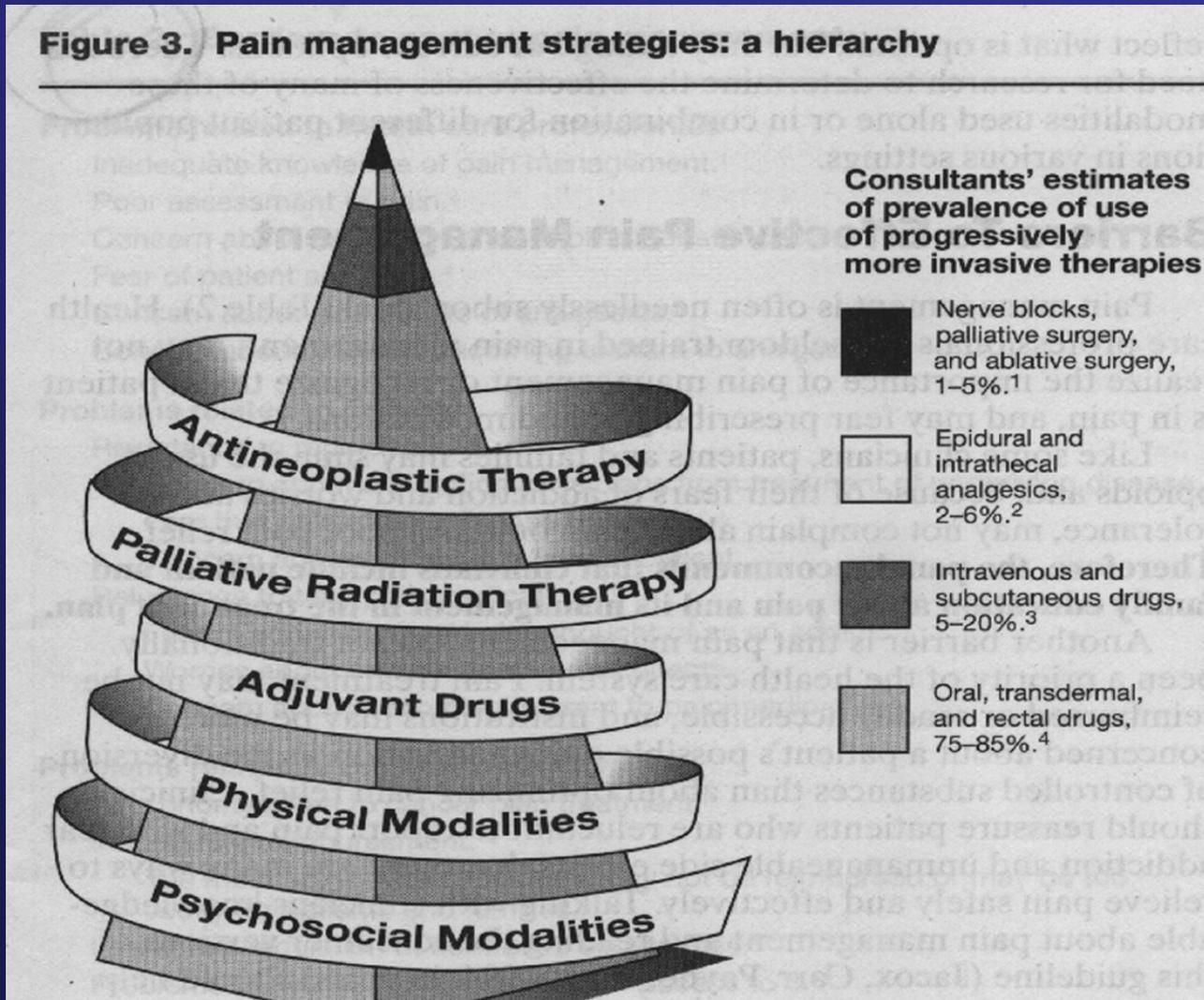
I pazienti diventano progressivamente meno attivi (isolamento sociale, depressione, abuso di farmaci)

La Scala Analgesica del WHO



La "Piramide" del W.H.O.

Figure 3. Pain management strategies: a hierarchy



**Ho visto ben poche
persone morire per il
dolore, molte persone
sono morte nel dolore,
ma tantissime persone
sono vissute nel dolore**



D. Niv

Grazie per la vostra attenzione

