



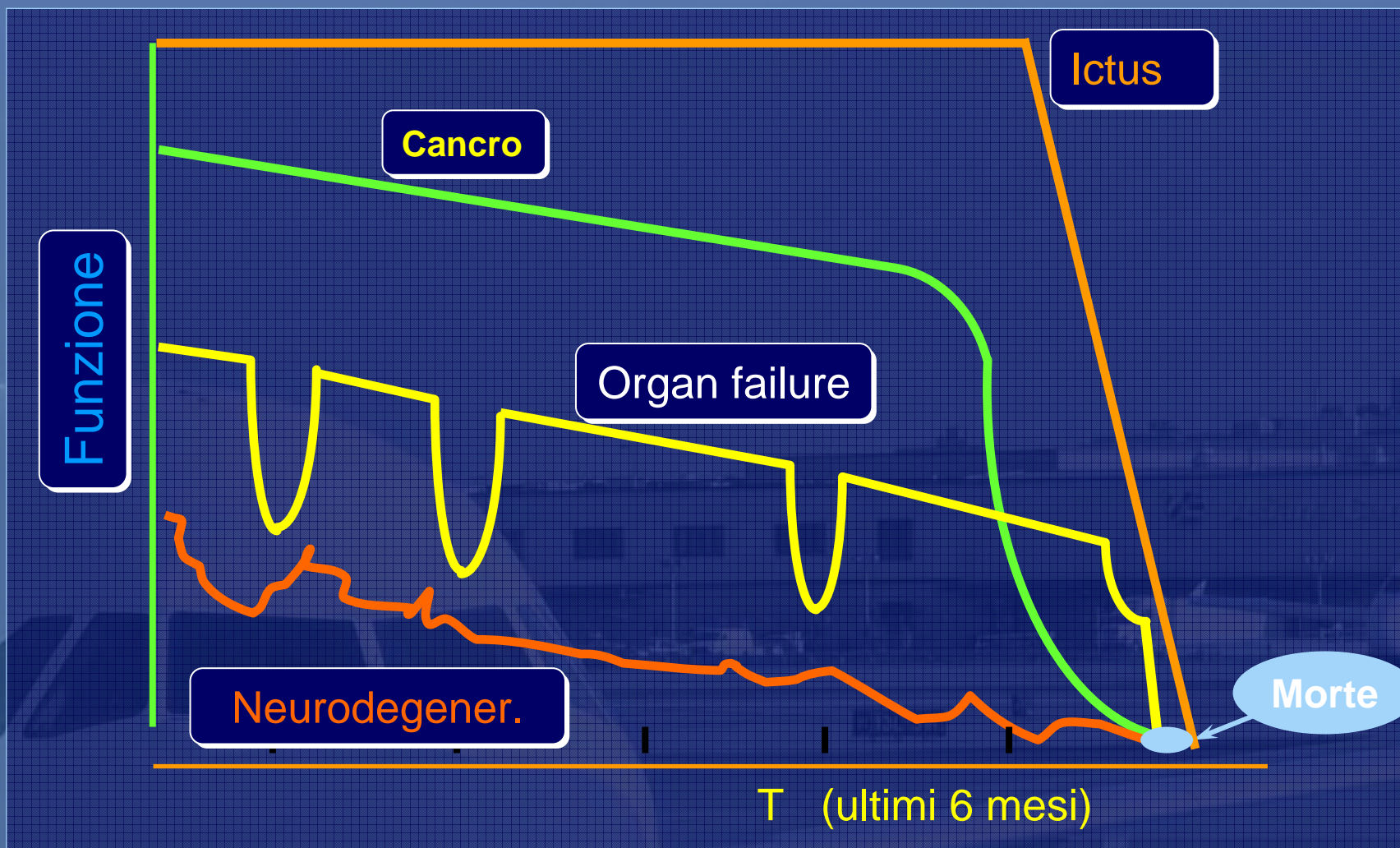
Il dolore: aspetti generali

Dr. Alberto Sbanotto

Dolore e malattia

- 250 mila decessi annui
 - 160 mila per tumore
 - 90 mila per altre patologie (cardiache, resp., neurologiche, infettive, metaboliche, ...)
 - 11 mila sono bambini od adolescenti

Malattie inguaribili e loro decorso



Solo dolore?

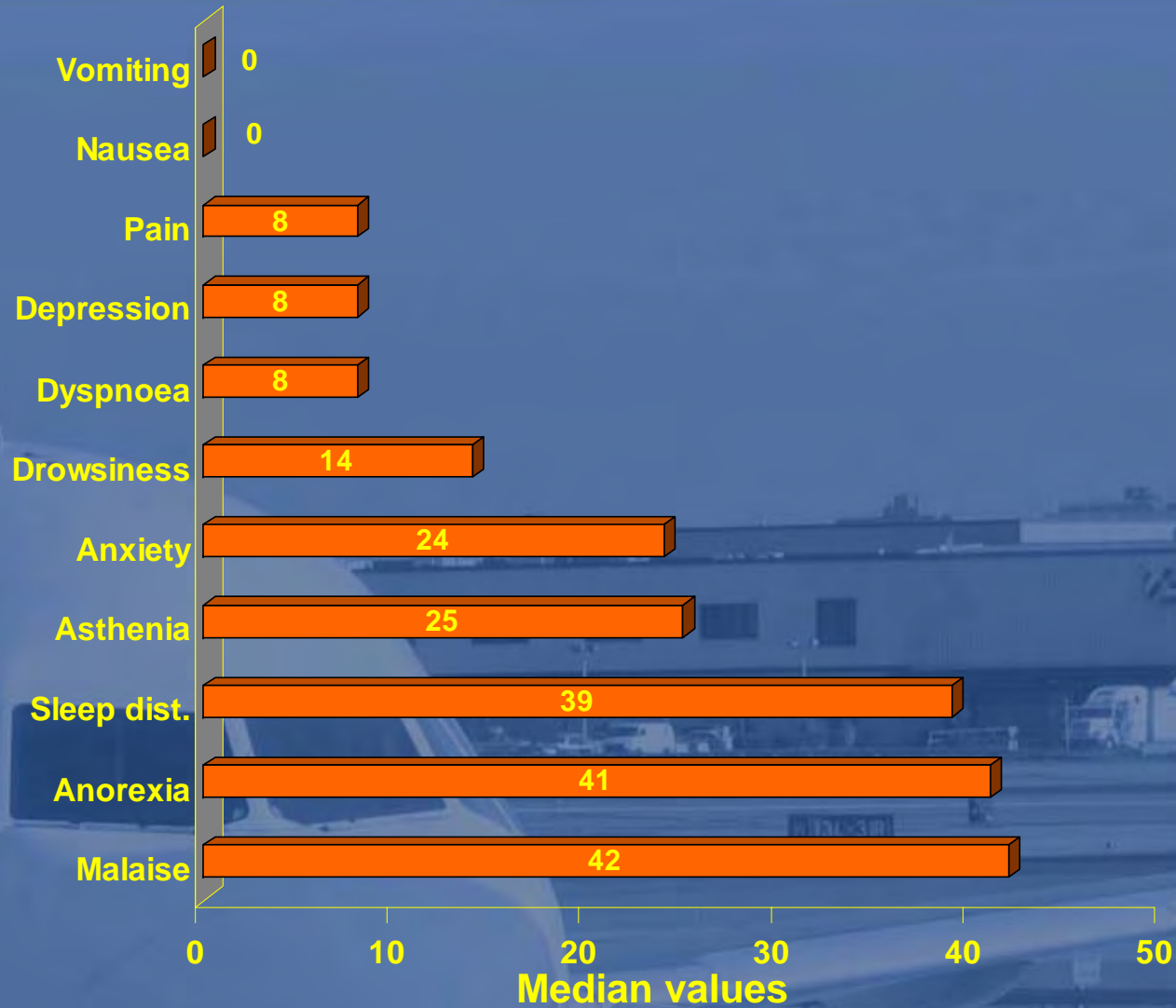


IEO: Symptoms prevalence (n=590)



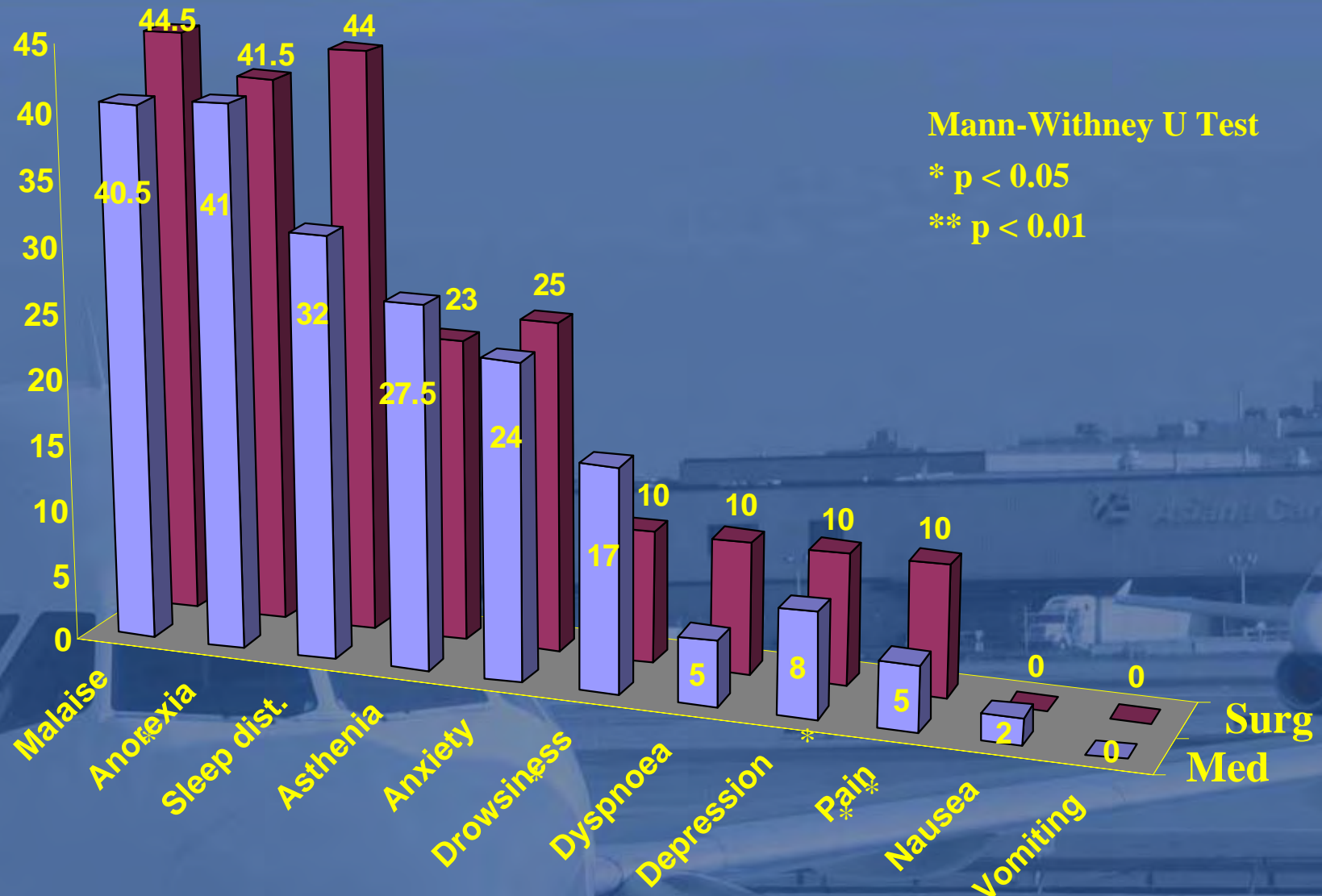
Median symptoms intensity (n=590)

Symptom scale 0-100: the higher the score the worse the symptom



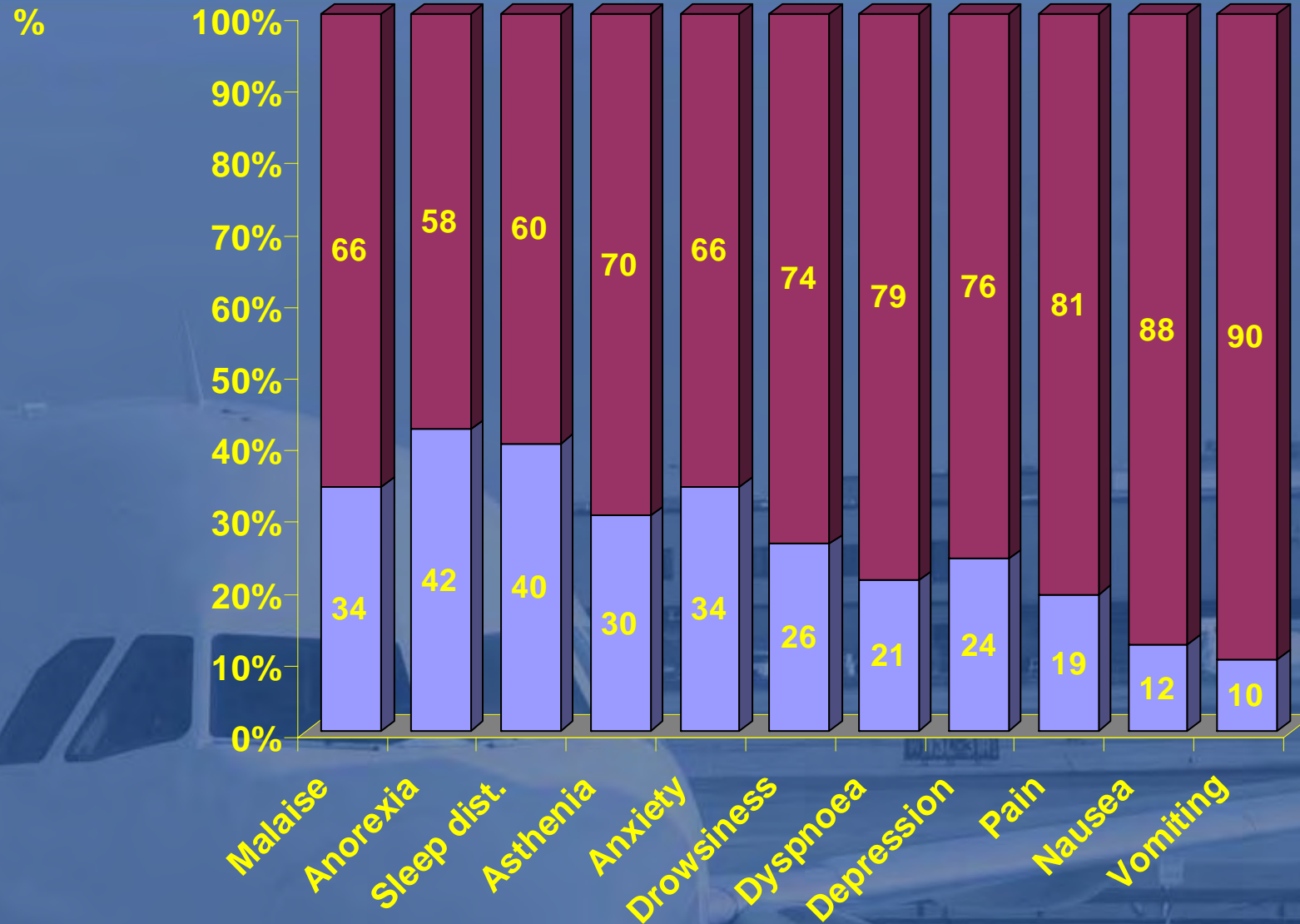
Median symptom intensities: Med (n=250) vs. Surg (n= 340)

Symptom scale 0-100: the higher the score the worse the symptom

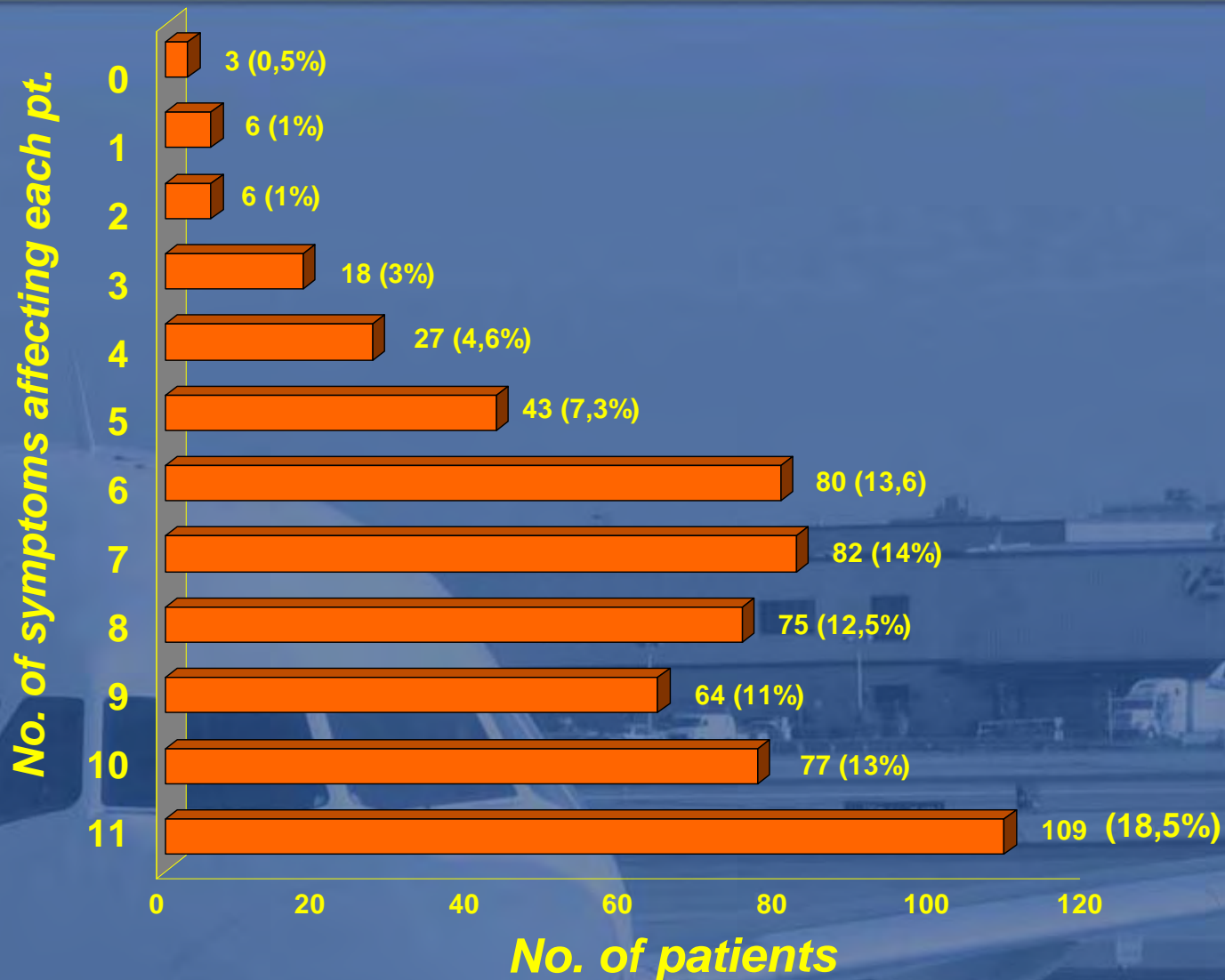


Symptom intensity classes

■ 0 < mild intensity ≤ 50 | severe intensity > 50 ■



Patients' distribution according to the number of symptoms (N = 590)

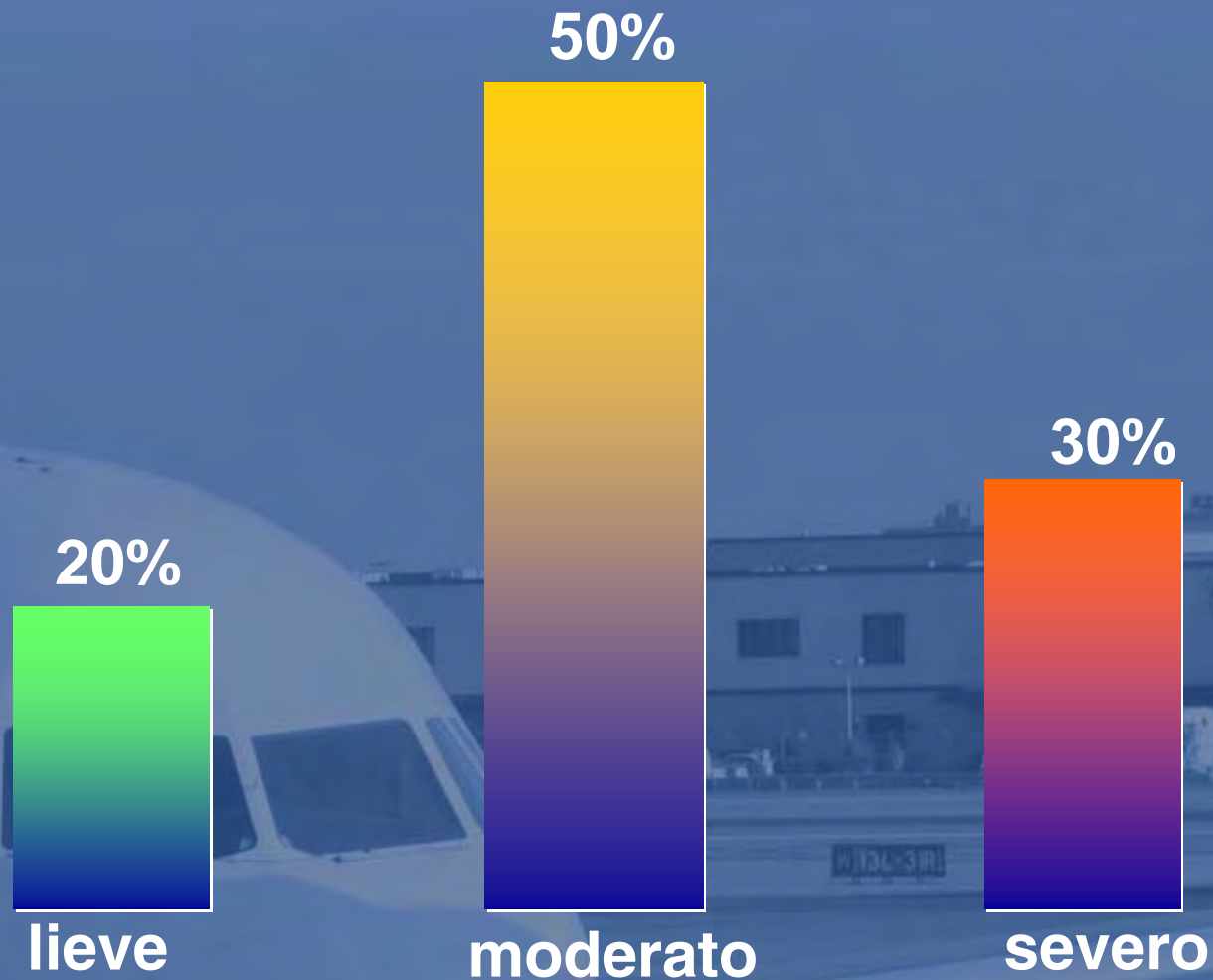


Dolore nel malato neoplastico

- Prevalenza media del dolore circa 51%
- Prevalenza nelle fasi avanzate circa 74%



Intensità del dolore nel malato oncologico



(Am Cancer Soc, 1995)

Malato neoplastico: dolori coesistenti

il **75%**
dei pazienti
ha dolore

il **25%**
dei pazienti
non ha dolore

il **19%**
ha una sola
sede di dolore

il **61%**
ha da 2 a 4
sedi di dolore

il **20%**
ha più di
4 sedi di dolore

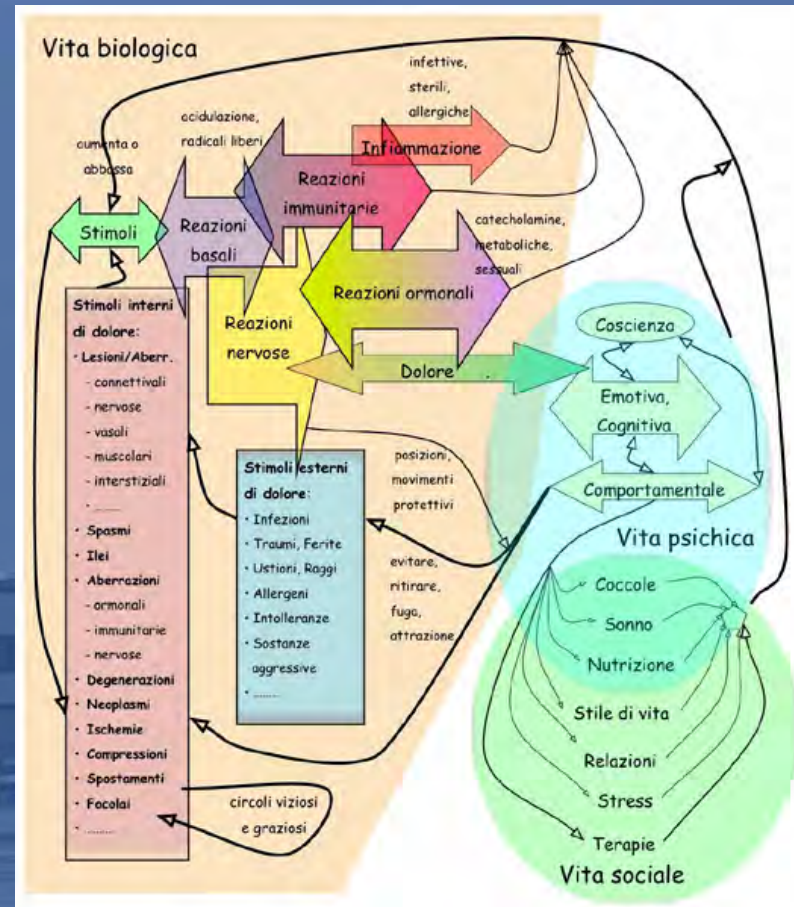
Definizione del dolore - 1

- Il dolore è un'esperienza personale e soggettiva, influenzata dall'educazione, dalle circostanze, dall'attenzione nonché da un certo numero di altri parametri psicologici (*Melzack*)



Definizione del dolore -2

- Un'esperienza sgradevole, sensoriale od emotiva, associata ad un danno tissutale in atto o descritto in termini di tale danno (IASP)



Fisiopatologia del dolore: le vie nervose

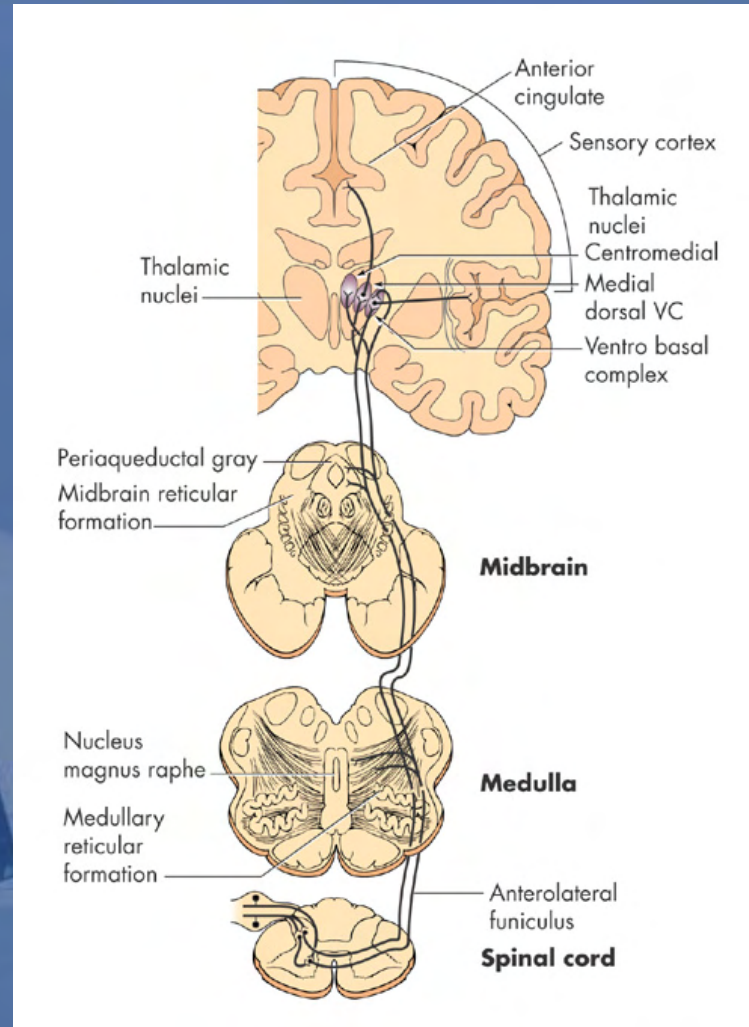


Trasmissione del dolore secondo Cartesio

In un lontano passato la trasmissione del dolore era ipotizzata in modo estremamente semplificato, ridotta, in pratica, ad un collegamento diretto tra l'area periferica stimolata ed il cervello.

***...le cose in realtà sono
assai più complesse...***

Anatomia delle vie nervose



Fisiopatologia del dolore: recettore periferico

- **Tre principali classi di fibre afferenti primarie che trasmettono la nocicezione**
 - **Fibre A-delta (meccanici)**
 - **Fibre A-delta (meccanotermici)**
 - **C-PMN (polimodali)**

Fisiopatologia del dolore: recettori periferici

Terminazioni nervose libere (presenti in elevata concentrazione nel periostio, cute, sottocute e visceri). Tali terminazioni sono l'estremità di fibre mieliniche (**A-delta**) e non mieliniche (**fibre C**)

Trasmettono la sensibilità epicritica (discriminativa)

Dolore Acuto

Reazione di allontanamento

Dolore non delimitabile in maniera precisa, particolarmente sgradevole

Fisiopatologia del dolore: recettori periferici

Nocicettori A-delta (mielinici)

Meccanici

Velocità media di
conduzione 20 m/sec

Meccanotermici

Campo
recettivo di
circa 5
mm²

Entrambi posseggono proprietà di sensibilizzazione in seguito di ripetute stimolazioni nocicettive

Fisiopatologia del dolore: recettori periferici

Nocicettori amielinici (fibre C)

La maggior parte degli assoni di un nervo periferico sono afferenti primari, di questi i $\frac{3}{4}$ sono rappresentati da fibre C (amieliniche)

Nocicettori polimodali (C-PMD)

Rispondono a stimoli: termici, meccanici e chimici

Vengono sensibilizzati da ripetuti stimoli nocicettivi

Velocità di conduzione: 2m/sec

Fisiopatologia del dolore: recettori periferici



Assoni mielinici

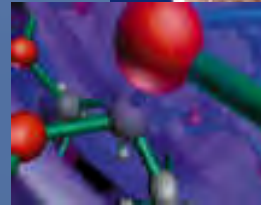
Fibre C (amieliniche)

Fisiopatologia del dolore: recettori periferici

- La funzione del recettore periferico può essere modulata da uno stimolo chimico, meccanico o nervoso riflesso.
- L'elemento stimolante, induce una risposta tissutale locale che libera mediatori responsabili della depolarizzazione del recettore (sulla sintesi di tali mediatori interferiscono gli analgesici periferici come i FANS).

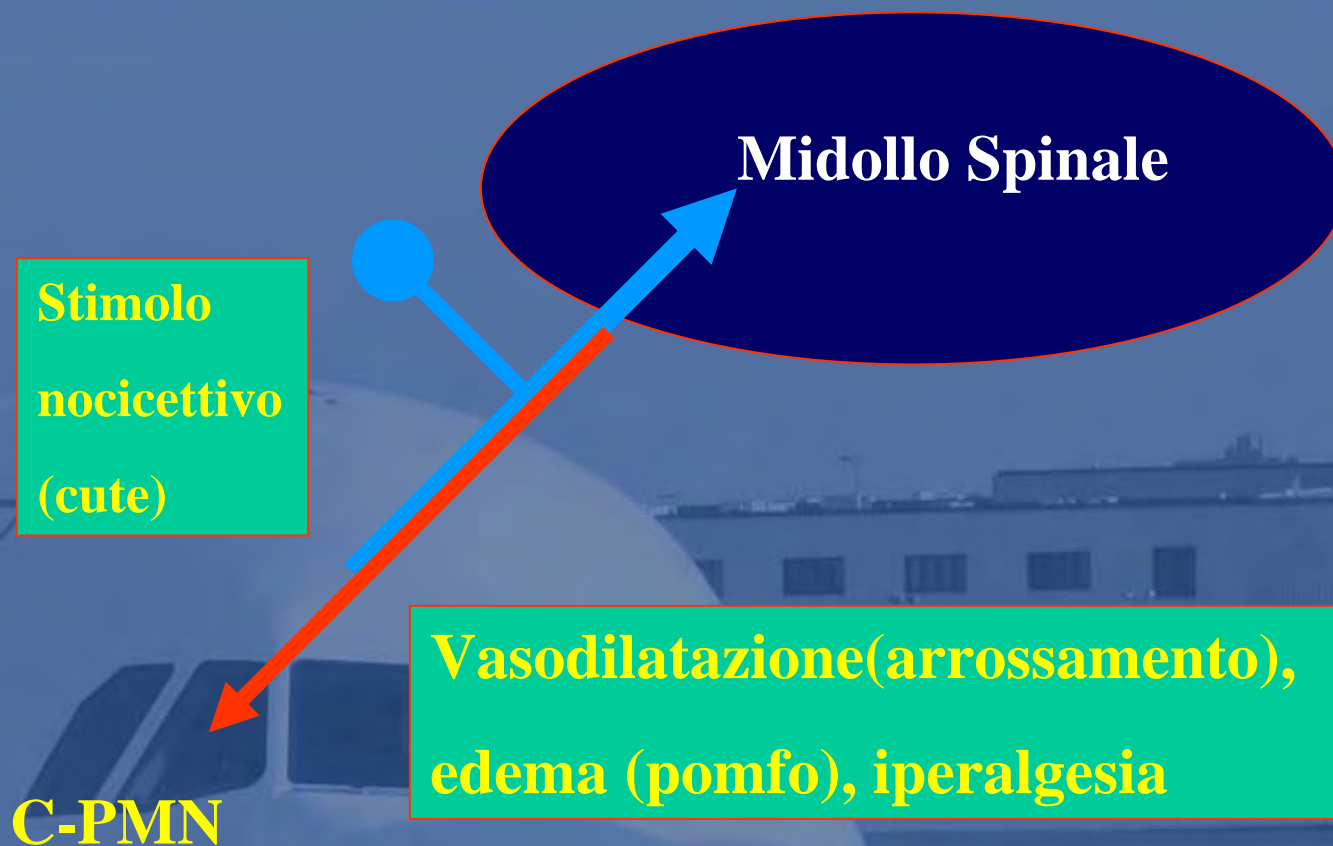
Fisiopatologia del dolore: principali mediatori periferici

- Prostaglandine
- Prostacicline
- Bradichinine
- Serotonina
- Istamina
- Sostanza P
- Ioni H^+ e K^+



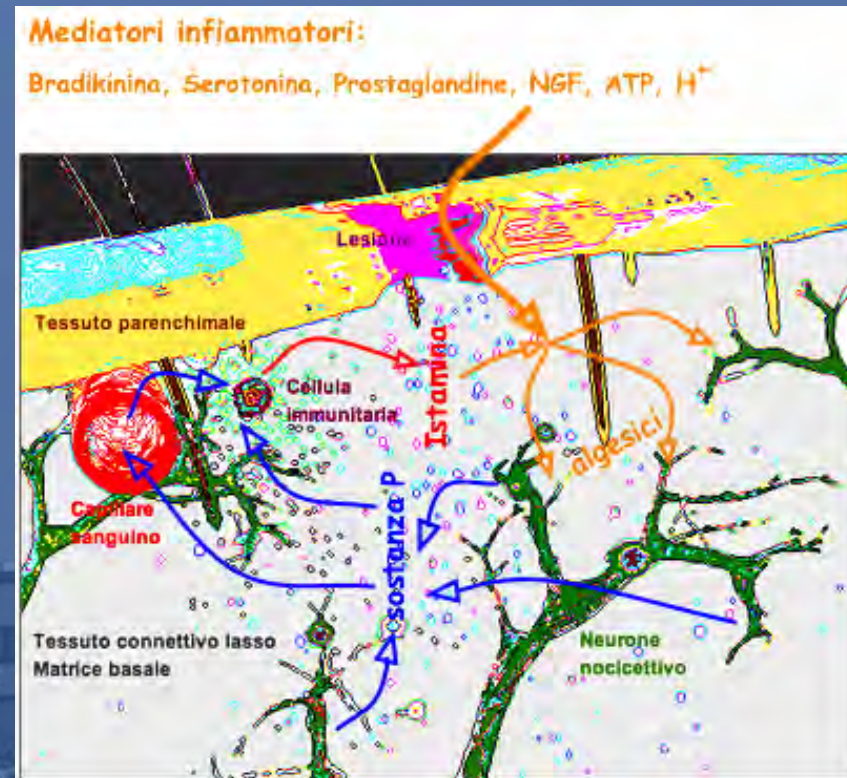
Fisiopatologia del dolore: recettori periferici

Effetto degli impulsi antidromici negli afferenti primari



Cronicizzazione periferica

- Nella cronicizzazione periferica viene mantenuta l'infiammazione per il circolo vizioso dei mediatori immunitari a partire dai neuroni nocicettori (p.es. sostanza P) => sostanze algostimolanti dal sistema immunitario (p.es. istamina)! Per interrompere questo circolo occorrono antiinfiammatori. L'istamina (un ormone tissutale liberato dalle cellule immunitarie) induce la produzione e secrezione di "sostanza P", la quale è il messaggero che spinge i vasi capillari a dilatarsi e ad aumentare la duttilità (edemi).

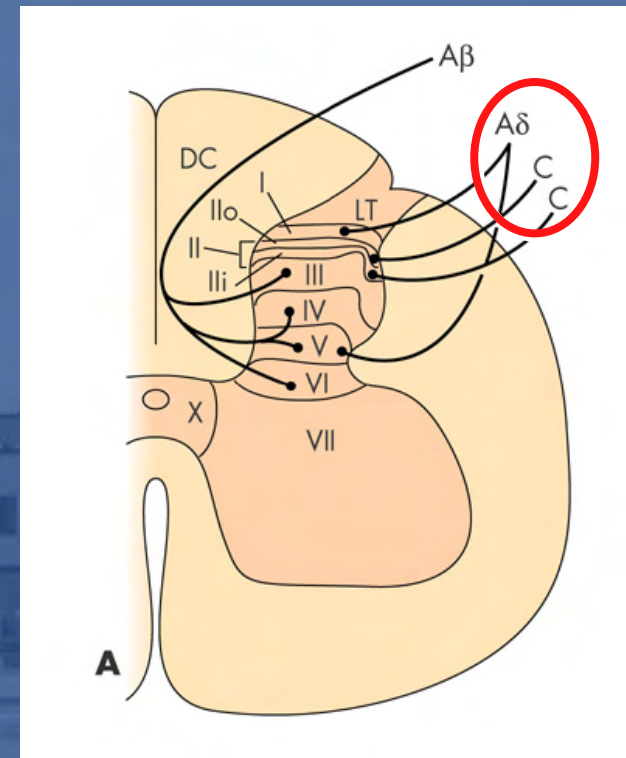
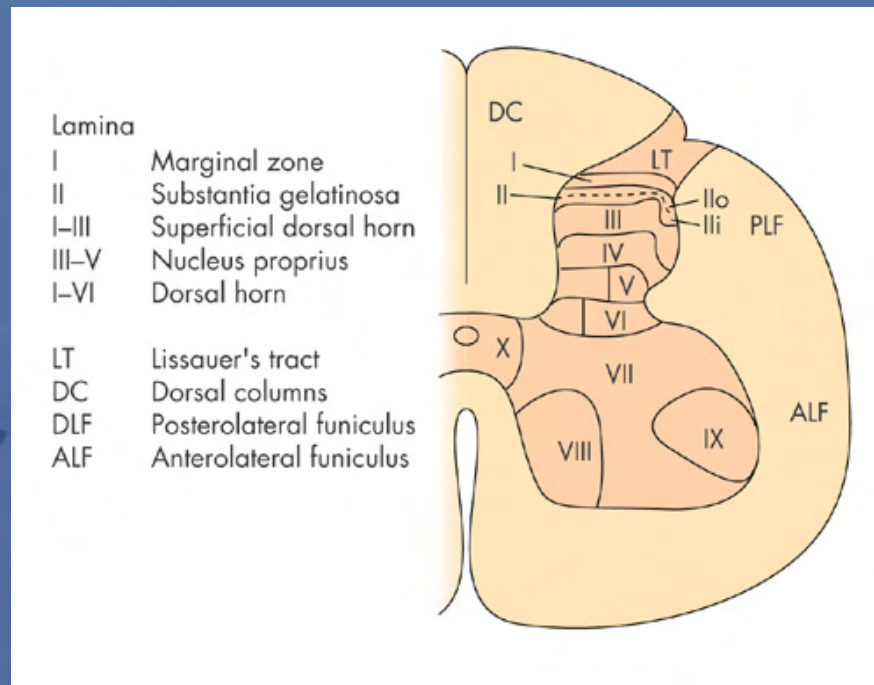


Questione di corna...



Fisiopatologia del dolore: anatomia delle vie nervose

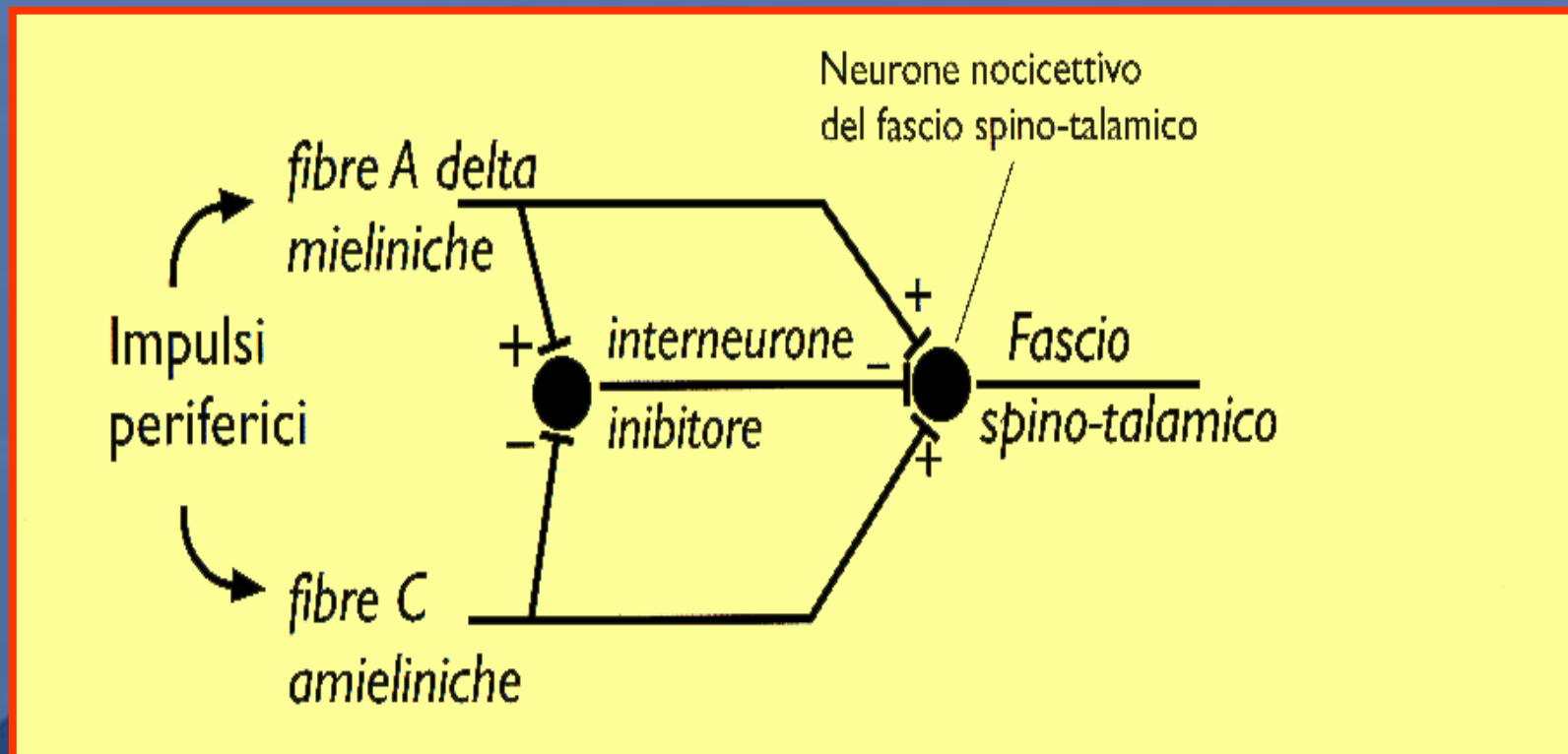
La sostanza grigia viene topograficamente distinta in 10 lamine in base alle caratteristiche anatomofunzionali dei neuroni



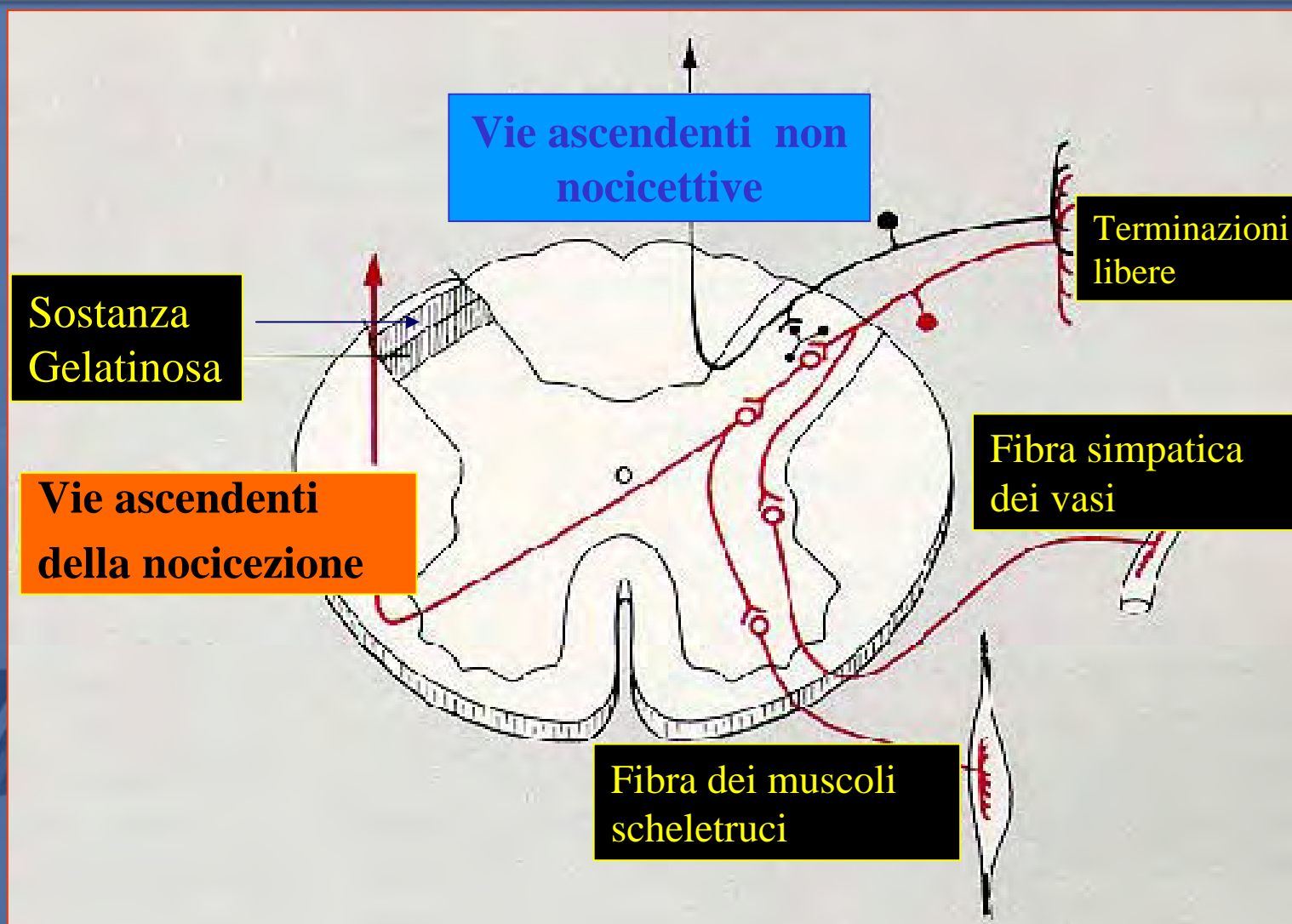
Fisiopatologia del dolore: modulazione del corno posteriore del midollo spinale

- **Teoria del cancello di Melzack e Wall (1965)**
 - Esiste un centro di modulazione del dolore nella sostanza gelatinosa del corno midollare post., principalmente a livello delle lamine I, II, V. Qui viene esercitata un'inibizione variabile sulle afferenze del fascio spino-talamico. Tale fenomeno è legato alla presenza di interneuroni inibitori. Se prevalgono gli impulsi trasmessi dalle fibre A-delta l'azione inibitrice risulta aumentata (chiusura del cancello), al contrario se prevale l'azione delle fibre C (chiusura del cancello)

Fisiopatologia del dolore: la teoria del Gate Control

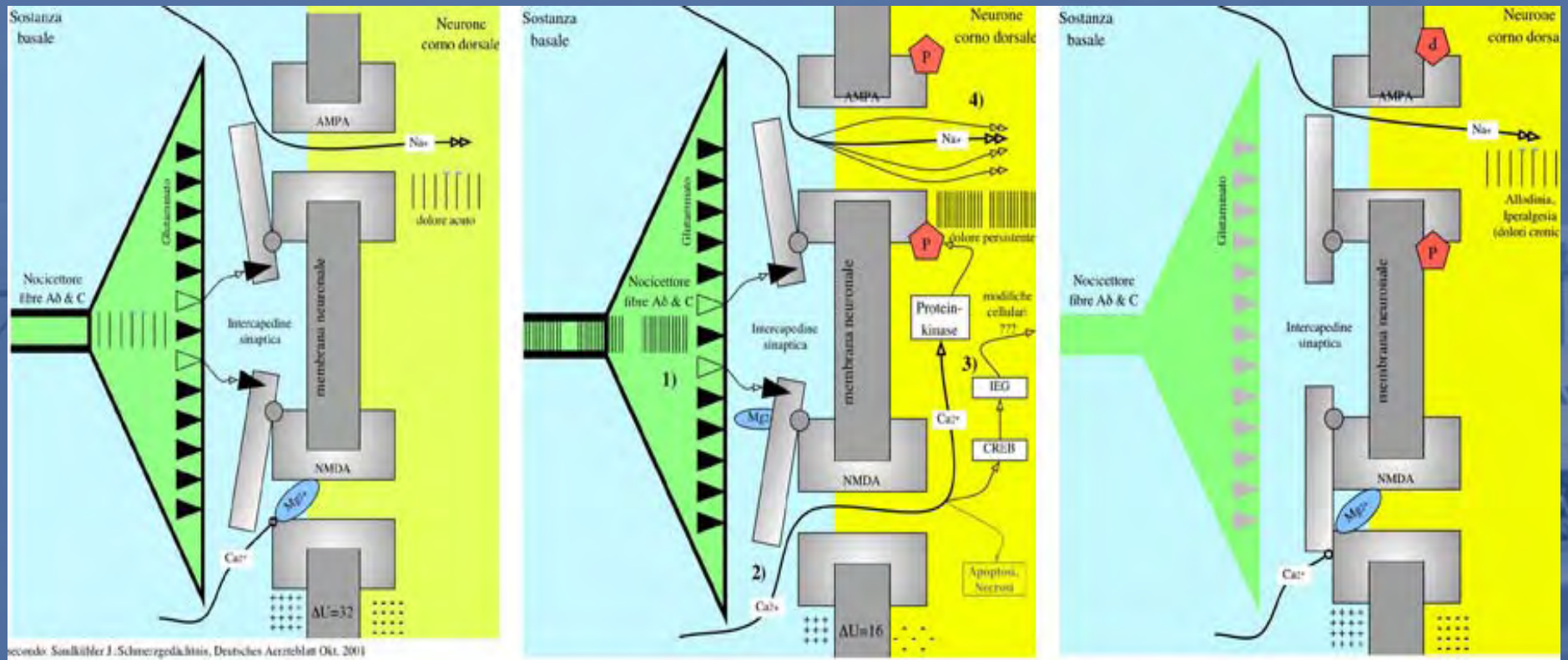


Fisiopatologia del dolore: neuroni spinale e connessione tra fibre afferenti ed efferenti

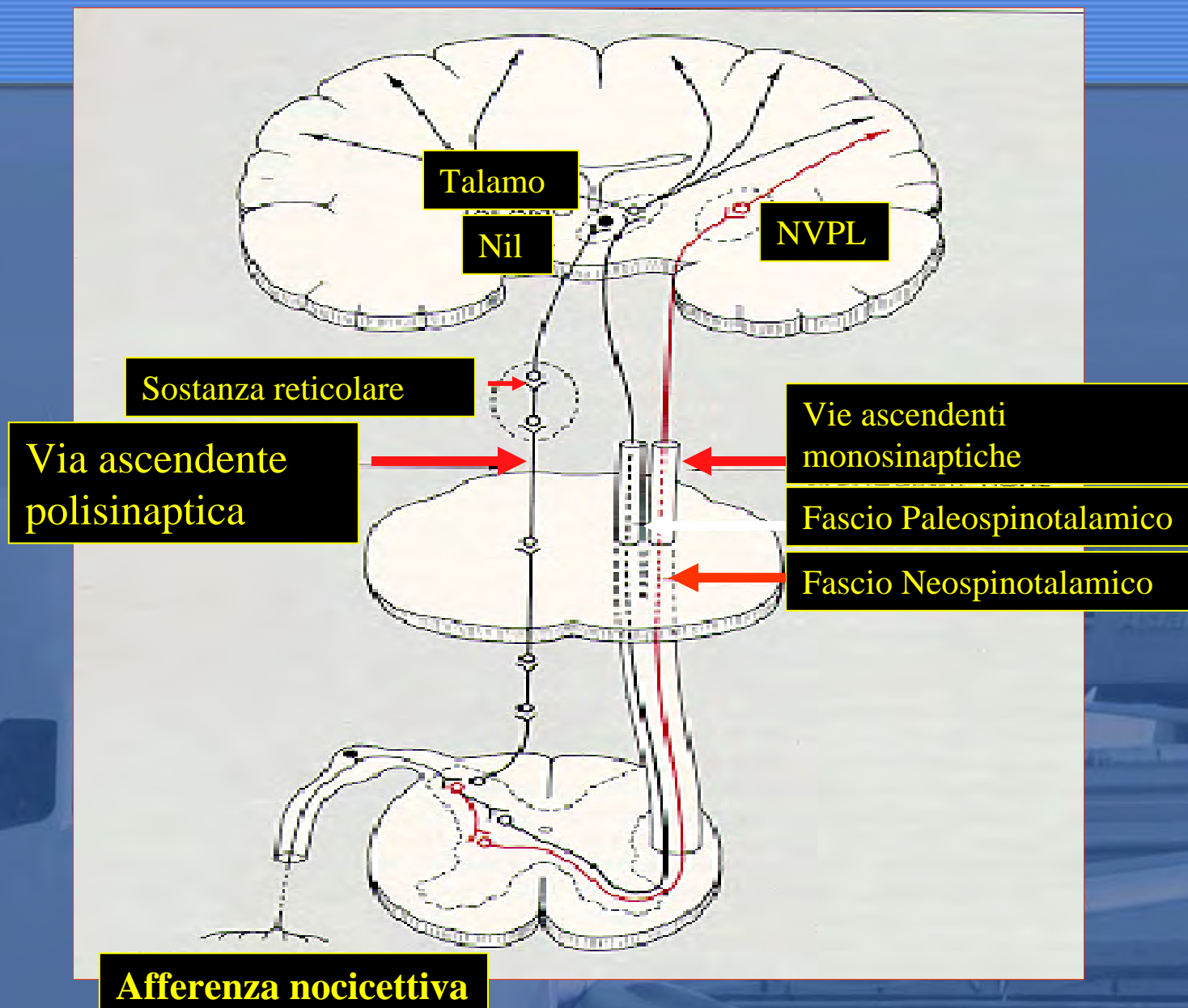


Cronicizzazione spinale

- Normalmente i segnali nocicettivi arrivano tramite fibre Ad e C nel bottone sinaptico e liberano glutammato. Il glutammato apre dei ricettori AMPA e NMDA. Tramite i ricettori AMPA entra sodio Na^+ nel neurone del corno dorsale e lo depolarizza. I ricettori NMDA rimangono "bloccati" per la presenza di magnesio Mg^{2+} . Se dei dolori persistono a lungo, il potenziale elettrico medio del neurone si abbassa. Questo toglie il blocco di Mg nei ricettori NMDA e lascia entrare calcio Ca^{2+} nel neurone, il che induce una serie di processi:
- attiva la proteinkinasi (enzima) che lega fosforo P ai ricettori AMPA: facilita il passaggio di Na
- favorisce l'espressione di alcuni geni e la produzione di proteine (CREB, IEG), le quali funzioni non sono ancora chiarite
- in casi estremi induce la morte cellulare per apoptosi o necrosi
- Se ci sono abbastanza recettori AMPA fosforilizzati e le modifiche cellulari sono rilevanti, il dolore diventa cronico anche senza la presenza di stimoli dai neuroni nocicettivi

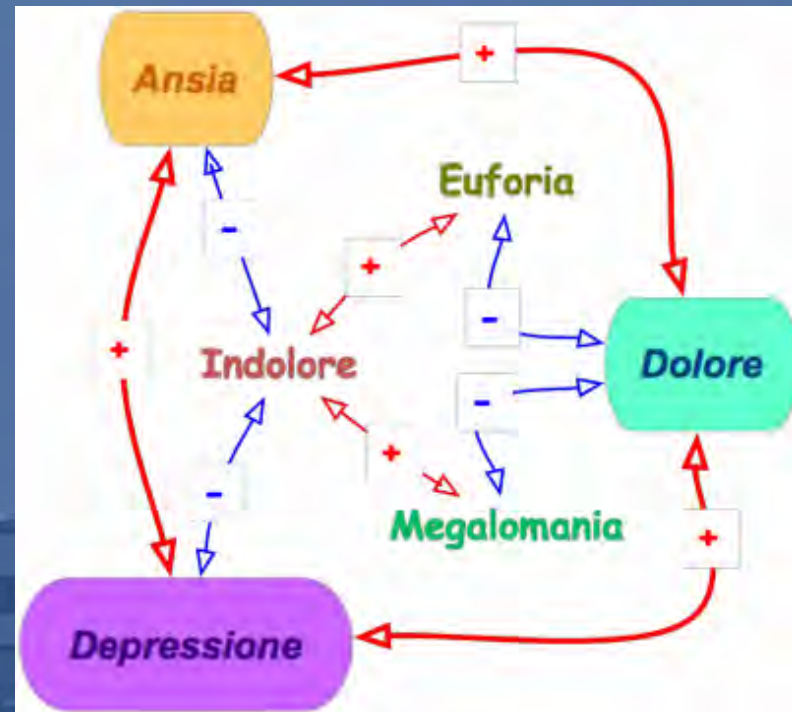


Fisiopatologia del dolore : vie ascendenti del dolore



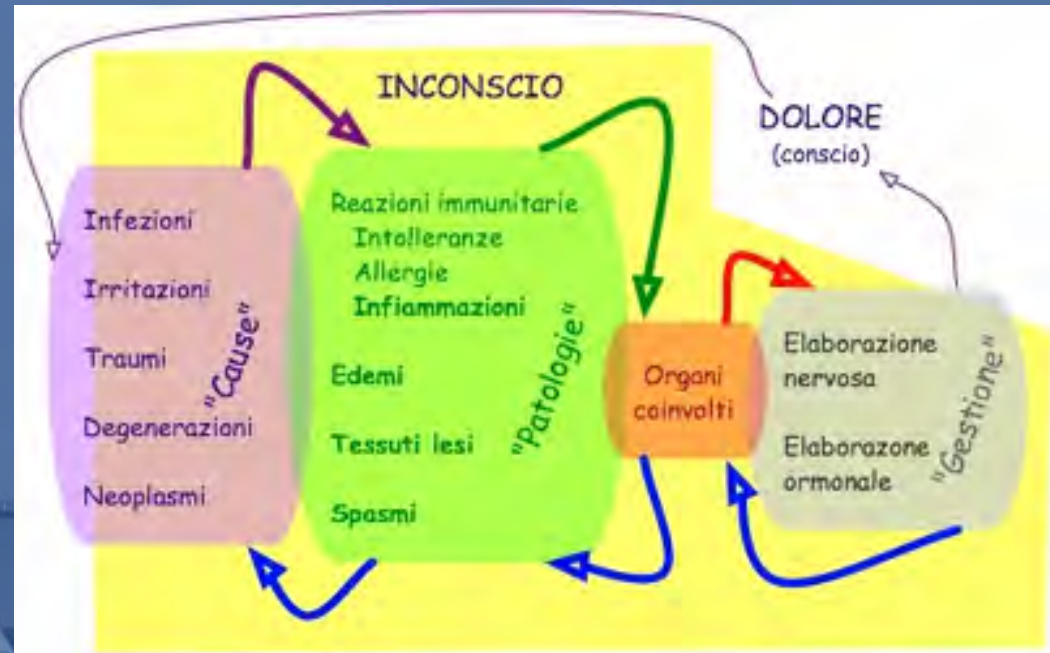
Dolore e sistema limbico

- *A partire dal talamo, i segnali algogeni raggiungono il sistema limbico, dove vengono elaborati come elementi emotivi e inconsci. Le più importanti stazioni per l'elaborazione dei segnali algogeni sono:*
 - L'ippocampo, che ha un ruolo centrale nella formazione e nell'elaborazione dei "ricordi"
 - L'ipotalamo, che controlla fra l'altro l'ipofisi e quindi lo stato ormonale dell'organismo
 - L'amigdala, che stabilizza l'umore e regola l'aggressività e il comportamento sociale
- *Tale proiezione è la base per l'effetto che ha il dolore sullo stato d'animo (il dolore rende irrequieti e tristi).*
- *Il sistema limbico determina anche la percezione cosciente del dolore (chi è euforico o sotto choc non sente dolore) e viceversa (chi è ipocondriaco o ansioso sente in modo accentuato anche minimi dolori).*



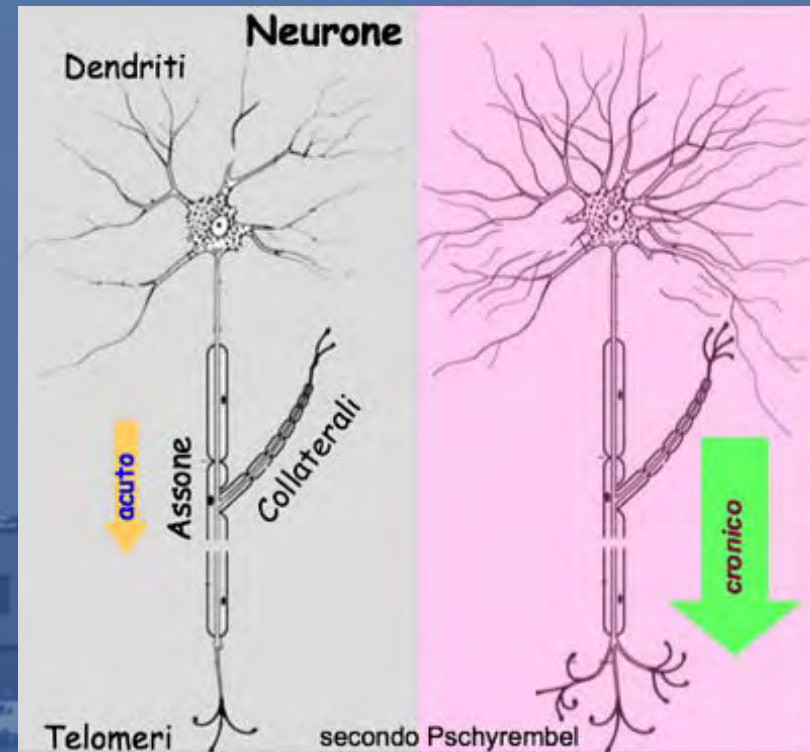
Sistema limbico e dolore

- Il dolore è la punta percepibile di un intero iceberg di processi sottostanti, per lo più inconsci ed enormemente complessi, e la ricerca di una "causa" specifica può a volte diventare assai problematica. E' chiaro che la complessità dei processi in gioco comporta numerose difficoltà a livello terapeutico,
- A parziale consolazione resta il fatto che proprio grazie a questa complessità sono diverse le possibilità di interventi.

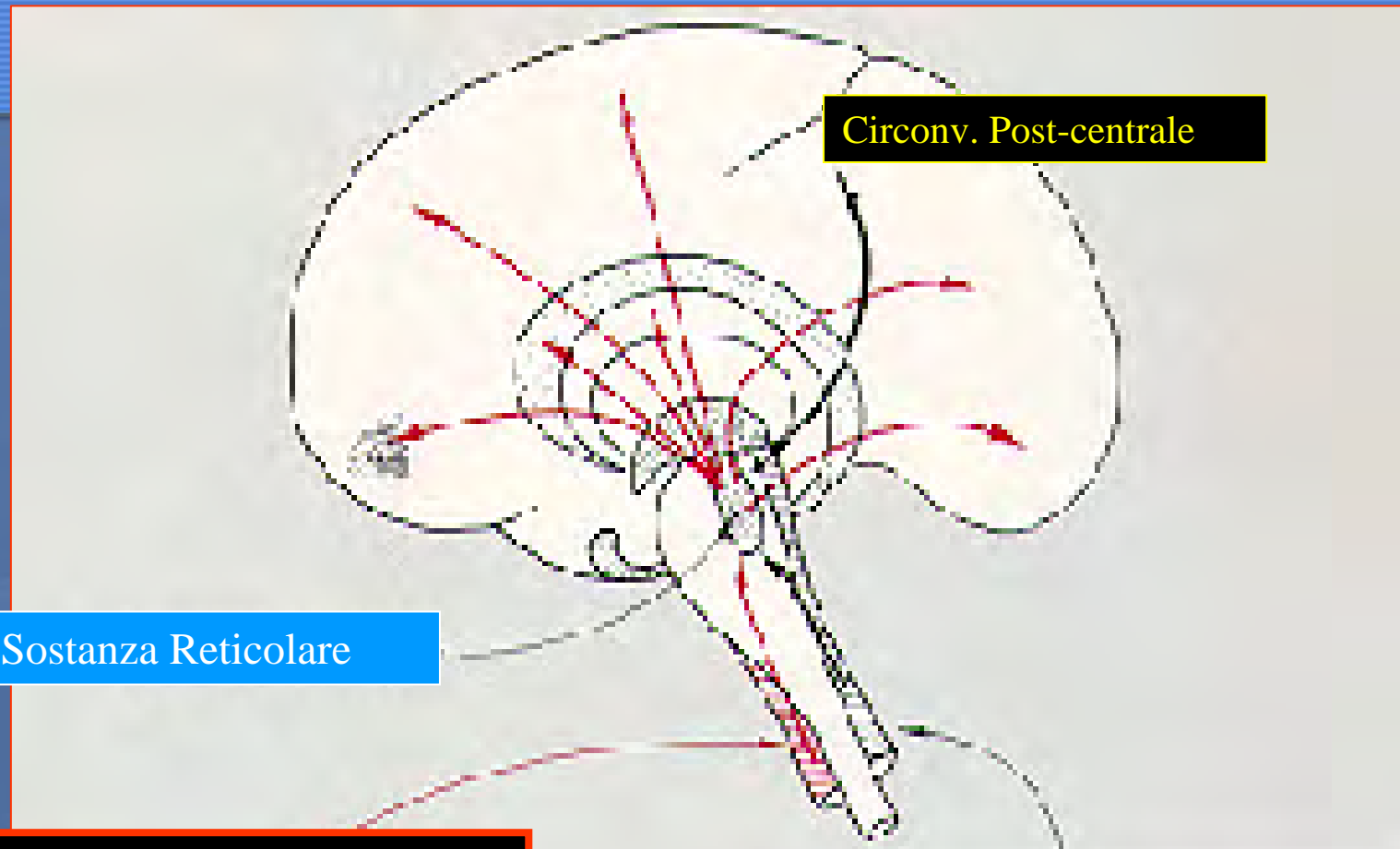


Cronicizzazione limbica

- *La cronicizzazione limbica si basa su due processi:*
- La plasticità dei dendriti. Il soggetto diventa fisiologicamente ipersensibile ai segnali dolorifici e iposensibile a tutti gli altri.
- La selettività dei filtri tra sistema limbico (ancora inconscio) e cortex (potenzialmente conscio), che aumenta con la ripetitività dei segnali. Sempre di più il soggetto percepisce tutti segnali arrivanti (di diverso tipo) e prevalentemente quelli dolorifici. Sembra che il processo sia simile alla cronicizzazione spinale.
- *Questo meccanismo diventa fatale quando altri stimoli frustranti sul piano psicosociale si aggiungono a quelli dolorifici o quando è carente la presenza di stimoli appaganti.*



Fisiopatologia del dolore: proiezione alla corteccia



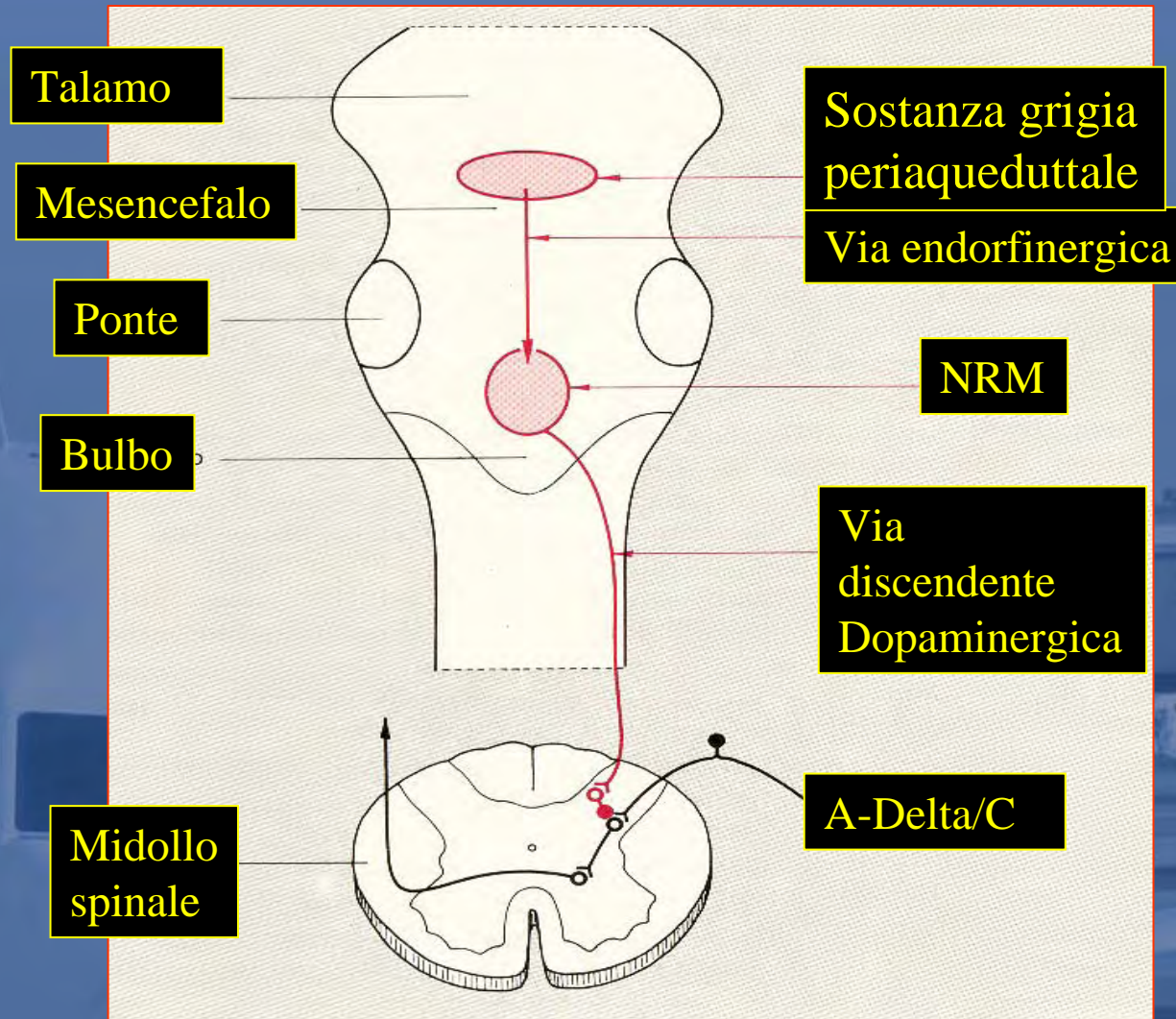
Sostanza Reticolare

Circonv. Post-centrale

Sistema ascendente
polisinaptico (proiezione
corticale diffusa dal
paleotalamo)

Sistema ascendente
Monosinaptico (proiezione
somatotopica dal neotalamo al
giro postcentrale)

Fisiopatologia del dolore: controllo discendente inibitorio

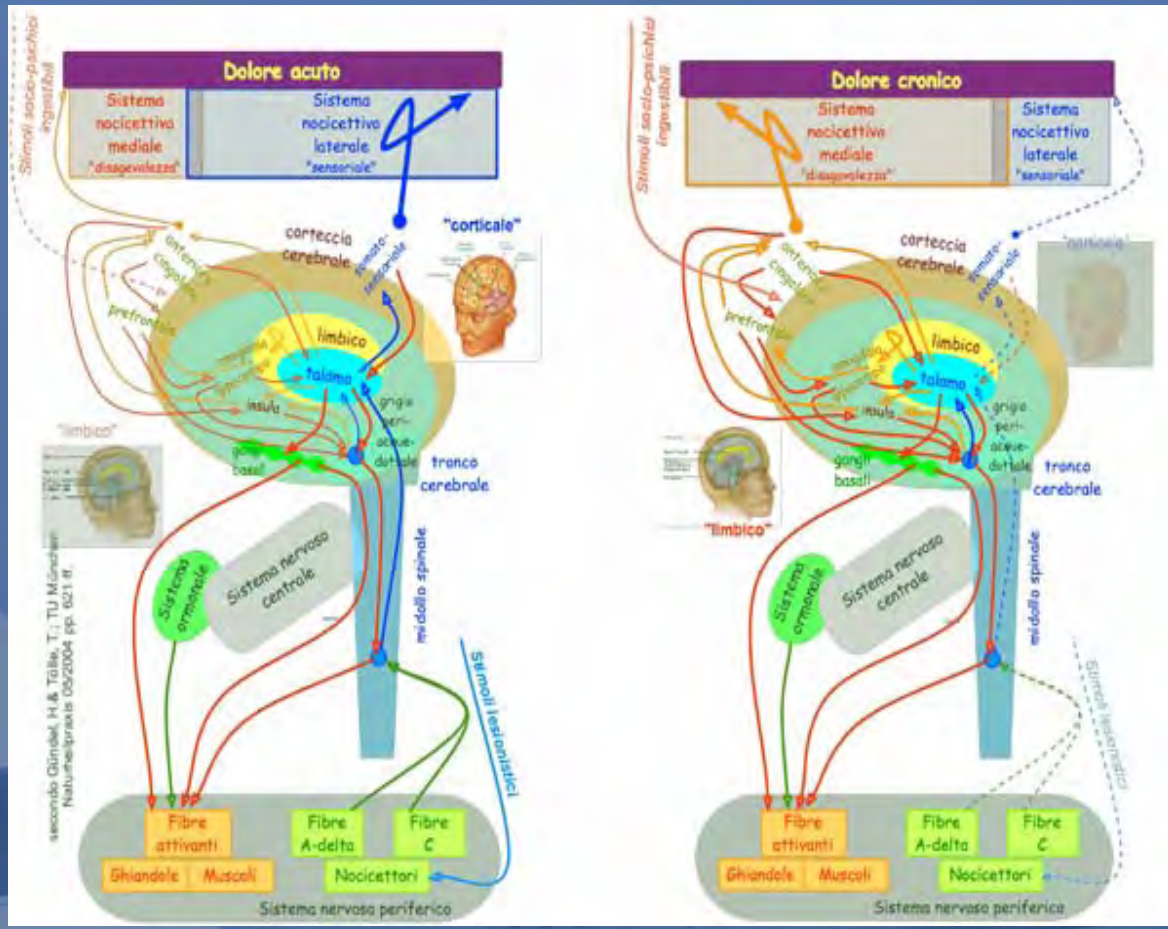


Fisiopatologia del dolore: controllo discendente inibitorio

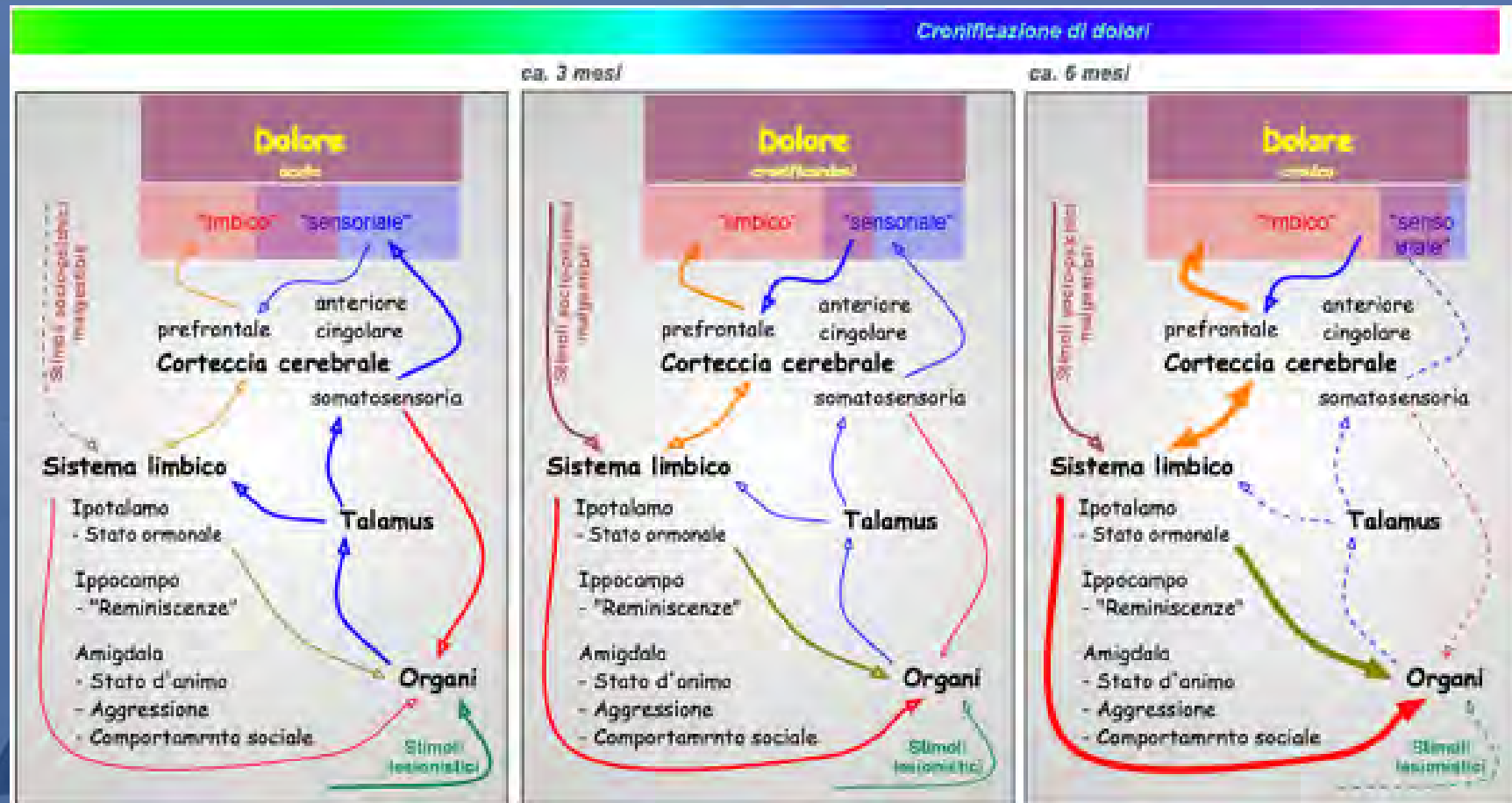
- Gli oppioidi endogeni (endorfina, enkefalina, dinorfina) esplicano un'azione selettiva sulla neurotrasmissione centrale a livello pre-sinaptico e post-sinaptico.
- L'inibizione pre-sinaptica blocca il rilascio di sostanza P nelle lamine delle corna post., mentre a livello post-sinaptico, in altre strutture del SNC, innalzano la soglia di stimolazione determinando iperpolarizzazione.
- Tali aspetti sono alla base di alcune metodiche di analgesia (eg. Agopuntura)

Dolore acuto e cronico

- Nel dolore **acuto** (nocicettivo) sono maggiormente coinvolti:
- nocicettori
- riflessi spinali
- integrazioni talamiche
- corteccia cingolare anteriore
- riflessi e intenzioni corticali
- reazioni ormonali
- reazioni vegetative
- Anche la parte limbica è coinvolta, ma in minore misura.
- Nel dolore **cronico** invece sono coinvolti maggiormente la corteccia prefrontale e il sistema limbico, mentre i nocicettori, il tratto ascendente e la corteccia cingolare sono meno coinvolti. Il dolore percepito è come quello acuto (risulta indistinguibile) e anche le reazioni ormonali e vegetative: in questo caso, però, al dolore si aggiungono variabili emotive

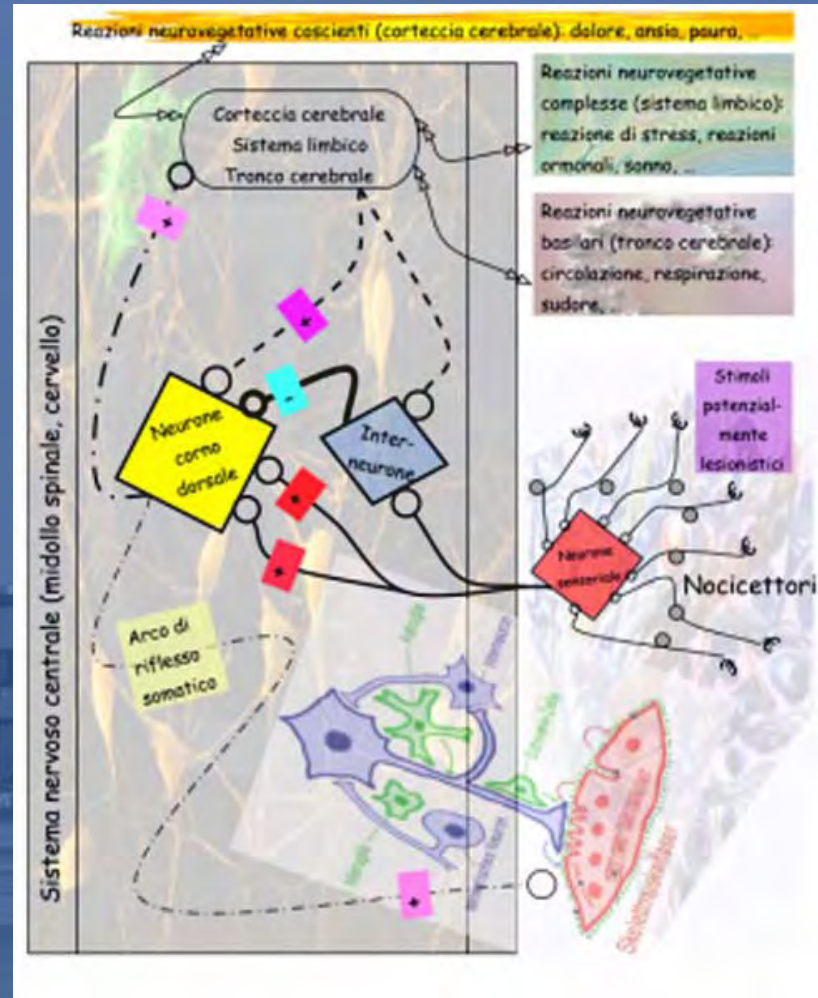


Dolore acuto e cronico



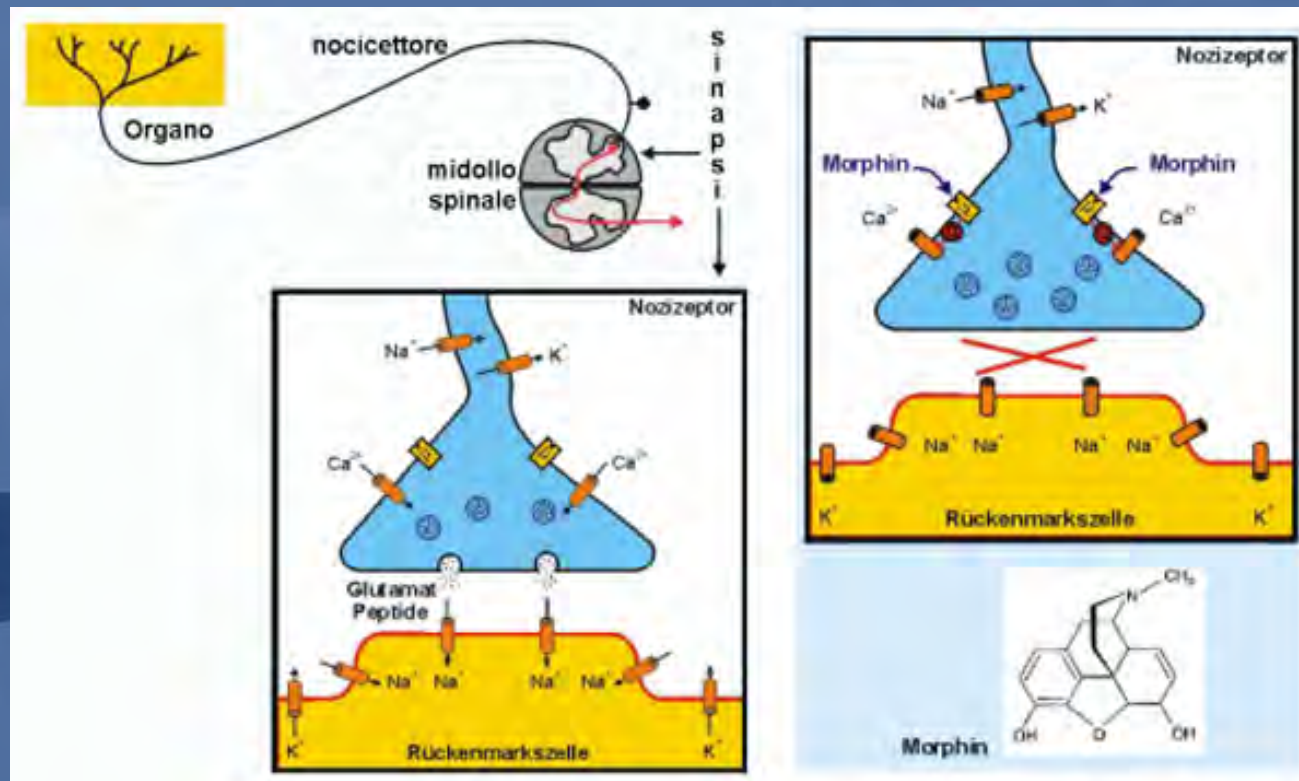
Reazioni al dolore

- Le reazioni ai segnali algogeni sono molteplici: riflessi motori, reazioni neurovegetative, ormonali e immunitarie, fino alle reazioni di carattere psichico e sociale. Tutte queste reazioni fanno parte di circuiti di regolazione sistemica.

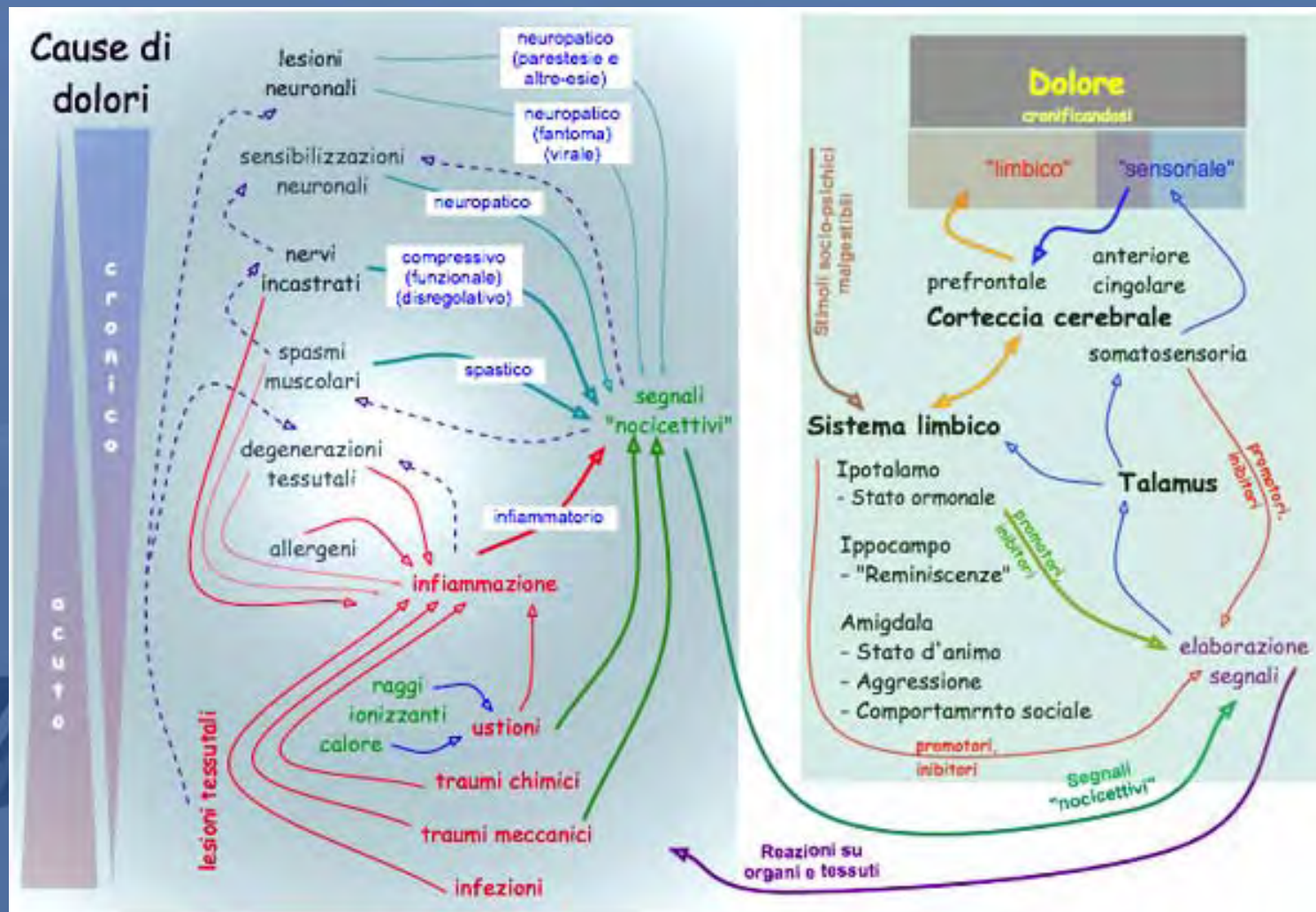


Nocicettori e farmaci

- La trasmissione dei segnali potenziali di un neurone nocicettivo viene operata tramite glutammato-peptidi con la mediazione di calcio (Ca), che aprono i canali del Sodio / Potassio (Na / K), il che provoca la depolarizzazione del neurone successivo. Gli oppioidi (come la morfina) inibiscono questo processo.



Dolore: modello complessivo (?)



Fisiopatologia del dolore: recettori per gli oppioidi

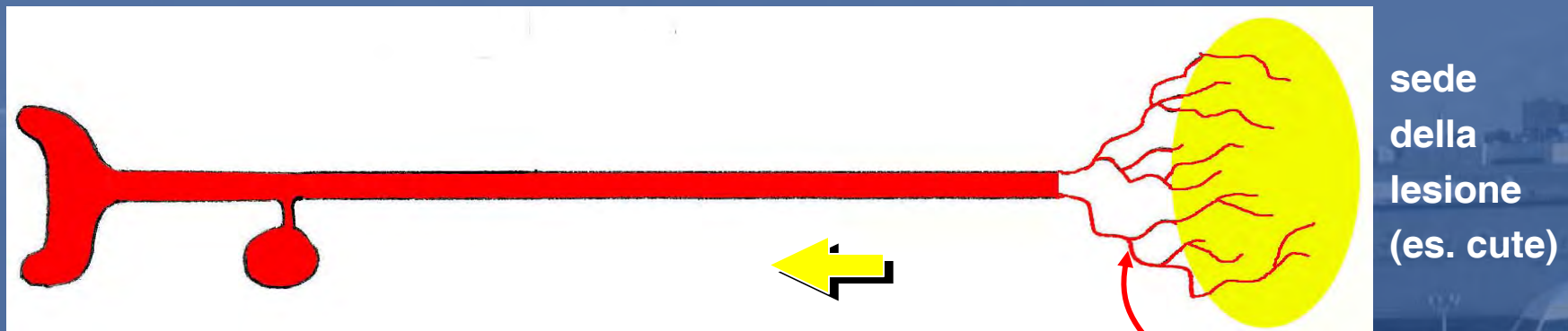
- μ : responsabili dell'analgesia sottospinale, della depressione del centro del respiro e della dipendenza fisica, prurito, costipazione, ritenzione urinaria, dipendenza fisica
- κ : responsabili dell'analgesia spinale, della miosi e della sedazione
- δ : mediano l'analgesia soprasspinale, dosi subanalgesiche di δ -agonisti potenziano l'analgesia morfina
- σ : responsabili degli effetti allucinatori, disforizzanti e dell'attivazione respiratoria e vasomotoria
- ϵ : la caratterizzazione di questi recettori è tuttora oggetto di studio

Classificare il dolore secondo la patogenesi



Dolore nocicettivo

Un evento lesivo di un tessuto extra-nervoso produce uno stato infiammatorio con liberazione di mediatori chimici da parte del tessuto stesso, dei vasi e delle terminazioni nervose. Il dolore nocicettivo è, dunque, una reazione fisiologica ad uno stimolo potenzialmente lesivo per il tessuto.



il nocicettore segnala al centro che il tessuto circostante è danneggiato (avviso di pericolo) = DOLORE **NOCICETTIVO**

Fisiopatologia del dolore e meccanismo neurologico -1

Nocicettivo

Viscerale

Somatico

Spasmo muscolare

Stimolazione delle terminazioni nervose

Distensione
capsula
epatica

Dolore osseo

Crampi

Dolore neuropatico

Dolore che insorge nel S.N. Periferico o Centrale (= sede ectopica) senza che vi sia una stimolazione dei nocicettori, ma come conseguenza di una alterazione funzionale o di una lesione organica del nervo periferico o lungo le vie afferenti di conduzione nervosa a livello del S.N. Centrale



una lesione della fibra nervosa provoca una abnorme attività lungo la via periferica che trasmette il dolore = **DOLORE NEUROPATICO**

Fisiopatologia del dolore e meccanismo neurologico - 2

Neuropatico (*sintomi neurologici*)

Compressione nervosa

Stimolazione dei nervi nervorum

Neurinoma o infiltrazione del nervo

Lesione nervosa

Periferica Centrale Mista

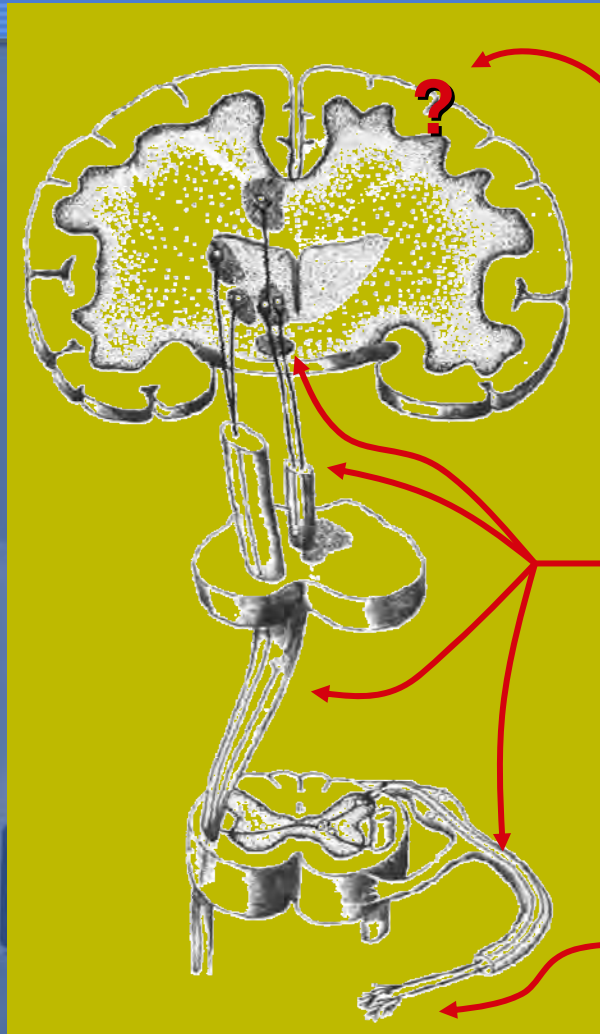
Compressione spinale, dolore post-ictus

Nevralgia post-herpetica

Lesione del simpatico

Dolori cronici post-chirurgici

Classificare il dolore secondo la patogenesi?



dolore psicogeno

dolore neuropatico

dolore nocicettivo

Dolore misto...



Grazie dell'attenzione!