

Fisiopatologia del dolore: elettrofisiologia dell'apparato nocicettivo

Riassunto

Per comprendere il ragionamento diagnostico in algologia occorre premettere lo studio dell'elettrofisiologia del sistema nocicettivo.

Il messaggio nocicettivo

Il messaggio nocicettivo prende l'avvio dai nocicettori che morfologicamente sono le porzioni distali delle piccole fibre mieliniche A δ e delle fibre amieliniche C, ramificate nei tessuti e specializzate a convertire (trasdurre) l'energia degli stimoli meccanici, termici e chimici esogeni ed endogeni di elevata intensità e quindi potenzialmente lesivi (nocicettivi) in un'attività elettrica: il messaggio nocicettivo che si propaga centripetamente nelle fibre nervose per raggiungere il terminale centrale del primo neurone. Raggiunto questo terminale, quell'attività elettrica determina la liberazione dei neurotrasmettitori eccitatori che attraversano la fessura sinaptica e, raggiunto il secondo neurone, vi trasferiscono il PTA determinandone l'attivazione con successiva conduzione assonale anche in quest'ultimo fino a raggiungere il suo terminale a livello talamico. Nel talamo avviene l'ulteriore trasferimento sinaptico del messaggio nocicettivo fra il secondo e il terzo neurone e l'avvio dell'ulteriore conduzione sinaptica anche in quest'ultimo fino a raggiungere, a livello corticale, la terza sinapsi e il conclusivo trasferimento del messaggio nocicettivo dal terzo al quarto neurone.

I substrati molecolari del messaggio nocicettivo

I substrati molecolari del messaggio nocicettivo sono gli ioni, i canali ionici, i neurotrasmettitori e i recettori molecolari.

Gli ioni e i canali ionici

Gli ioni che ci interessano sono i cationi Na, Ca e K e l'anione Cl. Gli ioni oltrepassano la membrana cellulare attraverso particolari strutture che sono i canali ionici, alcuni specializzati a consentire il transito di un particolare ione (i canali del Na, del Ca, del K e del Cl) ed altri non selettivi che consentono il transito di vari cationi (i TRP-channels). I canali ionici possono operare con un recettore in essi incorporato (ionotropo) o con un recettore anatomicamente separato dal canale (metabotropo).

I neurotrasmettitori

Escluso l'ossido nitrico che è un gas, i neurotrasmettitori appartengono alla categoria dei lipidi (prostaglandine), degli aminoacidi (glutammato, aspartato, GABA e glicina), dei peptidi (sostanza P, neurochinina, CGRP e oppioidi) o delle ammine (serotonina, dopamina, nora-drenalina, adrenalina e acetilcolina) e sono sintetizzate nei neuroni e immagazzinate nelle vescicole sinaptiche fino all'arrivo del PTA quando vengono liberate nella sinapsi per interagire con i recettori della membrana post-sinaptica attivandoli se il recettore è eccitatorio bloccandoli se è inibitorio.

I recettori molecolari

I recettori molecolari sono strutture proteiche nella membrana cellulare che legano sostanze chimiche endogene (neurotrasmettitori) o esogene (farmaci) determinando l'apertura (con avvio della funzione cellulare) o la chiusura-disattivazione (con inibizione della funzione cellulare) dei canali ionici. Procedendo dalla periferia verso il centro, incontriamo: 1) nei nocicettori i recettori incorporati nei canali distorsione-dipendenti (NaD) e voltaggio-dipendenti (Nav) del Na e nella fibra nervosa afferente i canali voltaggio-dipendenti (Nav) che legano i farmaci antidepolarizzanti; 2) i recettori delle prostaglandine collegati ai canali del Ca; 3) i recettori neurochininici collegati ai canali del Na; 4) i recettori $\alpha 1$ -adrenergici collegati ai canali del Ca; 5) i recettori $\alpha 2$ -adrenergici collegati ai canali del Ca e del K; 6) i recettori nicotinici dell'acetilcolina incorporati nei canali del Na; 7) i recettori muscarinici dell'acetilcolina collegati ai canali del Ca e del K; 8) i GABA-A-recettori incorporati nei canali del Cl; 9) i GABA-B-recettori collegati ai canali del Ca e del K; 10) gli oppioidi collegati ai canali del Ca e del K; 11) il sito recettoriale $\alpha 2$ - δ incorporato nei canali del Ca che lega i gapentinoidi; 12) i recettori della serotonina 5-HT₁ e 5-HT₂ (collegati ai canali del Ca e del K); 13) i recettori cannabinoidi CB₁ e CB₂ (collegati ai canali del Ca e del K); 14) i recettori della serotonina 5-HT₃ (incorporati nei canali del Na e del Ca); 15) gli AMPA-recettori (incorporati nei canali del Ca); 16) gli NMDA-recettori (incorporati nei canali del Ca); 17) i recettori della dopamina (collegati ai canali del Ca e del K);

Premesso che la nocicezione è l'attività elettrica che origina e si propaga nelle fibre nervose e costituisce il messaggio nocicettivo e il dolore è la risposta emozionale a quel messaggio, lo studio dell'elettrofisiologia del dolore prevede l'analisi dei fattori che portano alla sua produzione.

IL MESSAGGIO NOCICETTIVO

Nel messaggio nocicettivo dobbiamo distinguere le seguenti tappe: 1) la trasduzione degli stimoli negli specifici recettori (nocicettori) con produzione (elettrogenesi) dell'attività elettrica che è il potenziale transmembrana di azione (PTA); 2) la conduzione assonale del PTA e 3) la trasmissione sinaptica del PTA tra il primo e il secondo neurone (nella prima sinapsi), fra il secondo e il terzo neurone (nella seconda sinapsi) e fra il terzo e il quarto neurone (nella terza sinapsi).

La trasduzione degli stimoli

I nocicettori

Gli stimoli esogeni (meccanici, termici e chimici) applicati sui tessuti ed i metaboliti pro-

dotti dal danno tessutale eccitano l'estremità distale del primo neurone che ramificandosi nei tessuti somatici e viscerali funziona da *recettore*¹ o, per gli stimoli che evocano il dolore, da *nocicettore*. A loro volta, i recettori funzionano come trasduttori che convertono gli stimoli di diversa natura in un'attività elettrica che si propaga nella fibra nervosa afferente, cioè nelle fibre mieliniche A α (che conducono gli stimoli propriocettivi), A β (che conducono le informazioni tattili e pressorie), A δ (che conducono il "primo dolore") e nelle fibre amieliniche C (che conducono il "secondo dolore") con differenti velocità di conduzione (Tab. 2-1).

Tra i recettori, dobbiamo distinguere quelli corpuscolati e quelli non corpuscolati (Fig. 2-1).

1 Si badi a non confondere i recettori corpuscolati e non corpuscolati dell'estremità distale delle fibre nervose con i recettori molecolari (per esempio, i recettori dei canali del sodio e gli oppioidi). Per evitare confusione, sarebbe meglio chiamare *ligandi molecolari* questi ultimi ma comunemente ci si riferisce anche ad essi con il termine "recettori".

Tabella 2-1 – Caratteristiche delle fibre nervose (Yarnitsky e Pud 2004)

Fibre	Diametro μm	Velocità (m/sec.)	Collegate a
A α	22	120	Pressocettori
A β	13	70	Meccanorecettori
A δ	5	15	Nocicettori (55%) e recettori del freddo (15%)
A γ	8	40	Fibre motorie
C	1	2	Nocicettori (90%) e recettori del caldo (10%)

μm (micron): un millesimo di millimetro (un milionesimo di metro)

I recettori corpuscolari sono strutture anatomiche lamellari che circondano il terminale delle fibre nervose A α e A β e distorcendosi vi trasferiscono gli stimoli meccanici (rispettivamente quelli propriocettivi e quelli tattili e pressori). Si tratta di recettori a bassa soglia d'eccitazione che rispondono sia alle stimolazioni meccaniche di bassa intensità (tattili e pressorie) che a quelle d'alta intensità o nocicettive, attivando però, in entrambi i casi, i circuiti che evocano percezioni tattili, pressorie e propriocettive.

I recettori non corpuscolati o *nocicettori* secondo la terminologia introdotta da Sherrington nel 1906, sono le terminazioni nervose libere. Presenti in quasi tutti i tessuti, essi sono particolarmente numerosi nella cute e funzionalmente possono essere nocicettori meccanici (che sono collegati alle fibre A δ e rispondono agli stimoli meccanici intensi), nocicettori mecano-termici (che sono collegati alle fibre A δ , rispondono agli stimoli meccanici intensi ed alle temperature sopra i 45 °C e sono responsabili del "primo dolore"), nocicettori termici e chimici [che sono collegati alle fibre A δ e rispondono agli stimoli termici e chimici (Meyer et al. 1996)] e nocicettori polimodali meccanici, termici e chimici (che sono collegati alle fibre C e rispondono agli stimoli meccanici, termici e chimici di alta intensità).

Si noti che nei diversi tessuti sono presenti alcuni tipi di recettori e non altri. Per esempio, possono essere più o meno rappresentate le terminazioni nervose libere, la cui concentrazione spiega la diversa sensibilità al dolore dei diversi tessuti, o i vari tipi di recettori corpuscolari. Inoltre, tra le terminazioni nervose libere possono essere variamente rappresentati quelli collegati alle fibre A δ e quelli collegati alle fibre C, spiegandosi alcune caratteristiche del dolore

nei diversi tessuti. Va precisato che non esiste uno stimolo doloroso di per sé, vale a dire uno stimolo specifico responsabile del dolore. Tutti gli stimoli possono essere dolorosi se abbastanza intensi e quindi in grado di danneggiare i tessuti. Inoltre, in condizioni normali la stimolazione d'alta intensità dei recettori collegati alle fibre A α e A β non evoca dolore ma sensa-

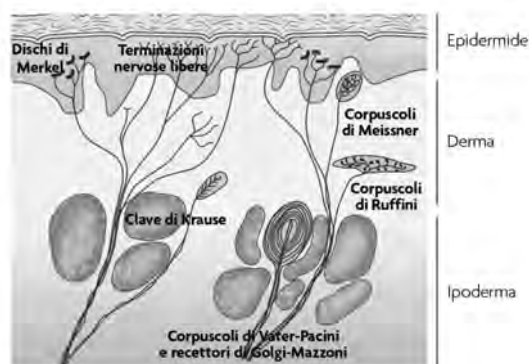


Figura 2-1 – Posizione nella cute e morfologia schematica dei recettori non corpuscolati (o terminazioni nervose libere) e corpuscolati, a loro volta distinti in: 1) clave di Krause che si trovano nel derma e già ritenuti recettori per il freddo, sarebbero invece recettori per il tatto; 2) corpuscoli di Ruffini che si trovano nel derma e, prima ritenuti recettori per il caldo, sarebbero in realtà recettori per la pressione; 3) corpuscoli di Vater-Pacini (scoperti da Vater nel 1741 e studiati da Pacini nel 1831) ed i morfologicamente affini recettori di Golgi-Mazzoni che si trovano nelle parti profonde del connettivo sottocutaneo e sono recettori per la pressione; 4) i dischi (o corpuscoli ederiformi) di Merkel che si trovano nell'epidermide e sono recettori per il tatto; 5) corpuscoli di Meissner che si trovano nel derma e sono recettori per il tatto (da Chevrement 1955, modificata).

lus negli esperimenti sul cadavere e nella sua metà esterna in quelli sui reperti operatori nel vivente. In queste sedi, alcuni Autori hanno evidenziato solo terminazioni nervose libere (Hirsch et al. 1963, Jackson et al. 1966) ed altri anche recettori

capsulati (Malinsky 1959, Yoshizawa et al. 1980). La parte posteriore dell'anulus sarebbe innervata dal nervo senovertebrale (o meningeo ricorrente) e quelle anterolaterali dal ramo comunicante grigio e da rami simpatici (Fig. 3-12 A).

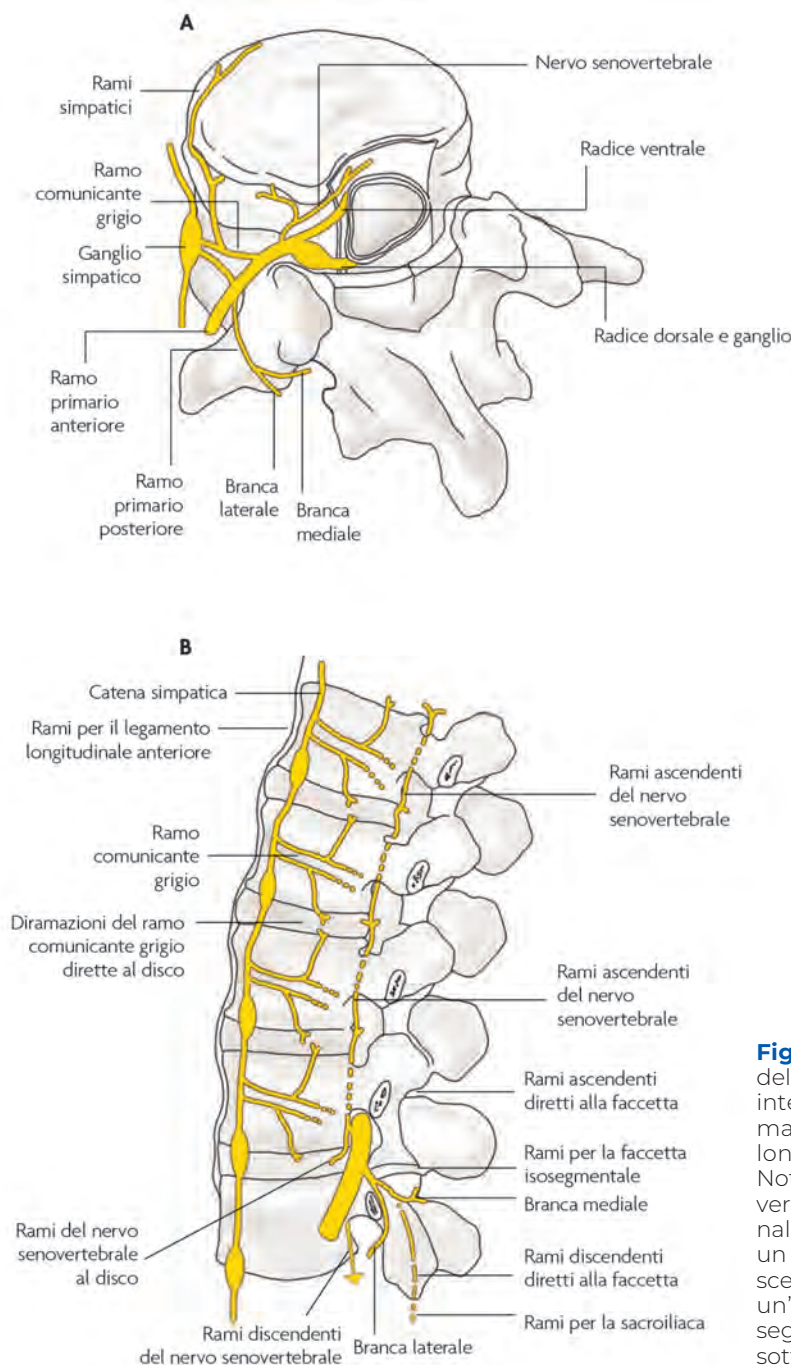


Figura 3-12 – Anatomia dell'innervazione del disco intervertebrale, della dura madre e del legamento longitudinale posteriore. Notare che il nervo senovertebrale, rientrato nel canale vertebrale, costituisce un plesso che si distribuisce longitudinalmente per un'estensione di quattro segmenti sopra e quattro sotto il livello d'ingresso.

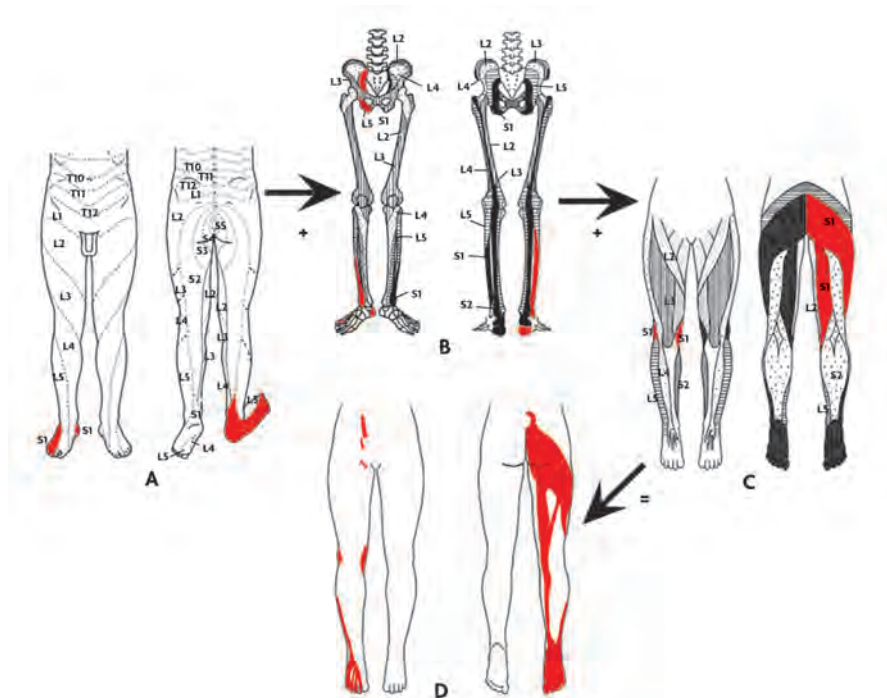


Figura 5-9 – Il dolore radicolare coinvolge la somma dei territori del dermatomero, dello sclerotomero e del miotomero ed è sbagliato considerare soltanto il territorio del dermatomero. Per esempio, il dolore di proiezione sul metamero S1 è quello rappresentato in D: esso è la somma dei territori rappresentati in A (territorio dermatomerico di S1), B (territorio sclerotomero di S1) e C (territorio miotomerico di S1).

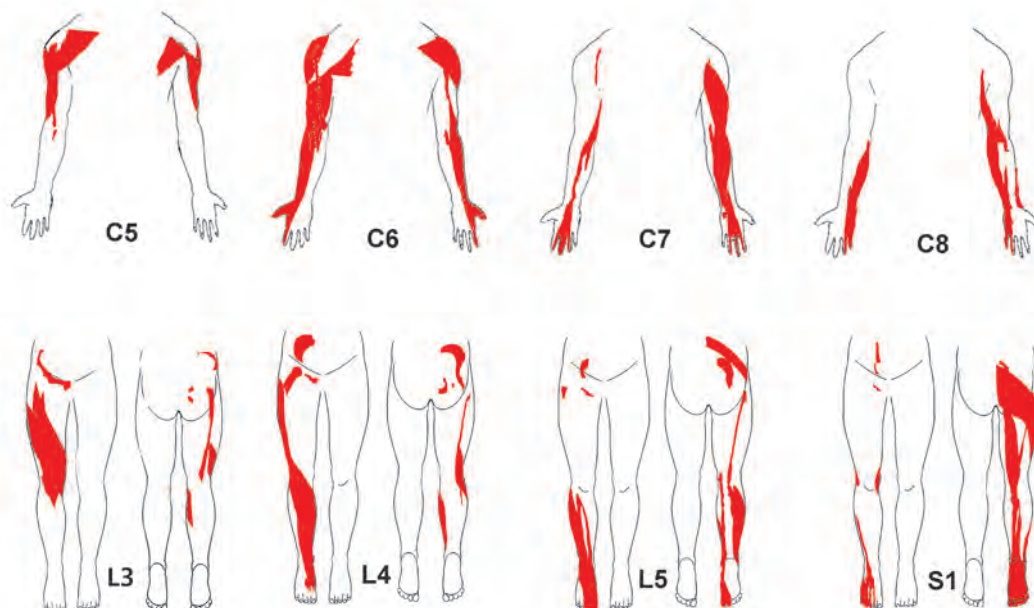


Figura 5-10 – Mappa metamERICA da impiegare nella pratica clinica riguardante i più frequenti livelli metamERICI dell'arto superiore e dell'arto inferiore coinvolti nei danni radicolari.

L'esame obiettivo per distretti

Riassunto

Si sceglie il modello d'esame obiettivo da eseguire in base alla topografia del dolore rilevata con l'anamnesi.

L'esame obiettivo del distretto cranio/facciale

Va eseguito sul paziente semiseduto sul lettino da visita, eseguendo: 1) l'ispezione generale e l'esame dell'ATM (ampiezza d'apertura della bocca, click, deviazione laterale della mandibola, forza di serramento della mandibola, capacità di spostare il mento lateralmente e di proiettare in avanti la mandibola); 2) l'esame della sensibilità per gli aspetti quantitativi e qualitativi; 3) l'esame della motilità oculare estrinseca e intrinseca (riflesso pupillare alla luce), della motilità del simpatico cervicale (ptosi e retrazione palpebrale, enoftalmo, esoftalmo) e del facciale; 4) l'esame dei riflessi orbicolare delle palpebre, corneale, glabellare e mandibolare.

L'esame obiettivo del distretto collo/spalla/arto superiore

Va cominciato sul paziente in piedi e completato sul paziente seduto sul lettino da visita eseguendo: 1) l'ispezione; 2) l'esame della sensibilità per gli aspetti quantitativi e qualitativi; 3) l'esame della mobilità e della motilità facendo compiere al paziente prima passivamente, poi attivamente e contro resistenza i movimenti di flessione, rotazione, inclinazione laterale ed estensione del collo e valutando se i movimenti passivi hanno ampiezza normale o ridotta e quelli attivi sono compiuti normalmente. L'esame include ancora la manovra di Valsalva, l'esame della motilità del simpatico cervicale, del braccio e della spalla (abduzione, adduzione, intra ed extrarotazione, e le manovre per la patologia delle inserzioni tendinee della spalla), dell'avambraccio (estensione, flessione, intrarotazione ed extrarotazione), del polso e della mano; 3) l'esame dei riflessi bicipitale, tricipitale e brachioradiale.

L'esame obiettivo del distretto toracico

Va condotto sul paziente seduto, eseguendo: 1) l'ispezione in relazione a morfologia del torace e tipo di respiro; 2) l'esame della sensibilità per gli aspetti quantitativi e qualitativi.

L'esame obiettivo del distretto addominale/pelvico

Va condotto sul paziente supino, eseguendo: 1) l'ispezione in relazione a spasmo dei muscoli addominali e ascite; 2) l'esame della sensibilità per gli aspetti quantitativi e qualitativi.

L'esame obiettivo del distretto lombosacrale/arto inferiore

Va cominciato sul paziente in piedi per esaminare la postura e completato sul paziente supino per le altre fasi dell'indagine, eseguendo: 1) l'ispezione in relazione alle anomalie morfo-



Figura 10-18 – Manovra della flessione del collo attuata per esaminare la motilità.

to viene a contatto con lo sterno (Fig. 10-15 A), se tra mento e sterno si può introdurre un dito, la flessione è lievemente ridotta (Fig. 10-17 B) e se si possono introdurre tre dita essa è marcatamente ridotta (Fig. 10-17 C). Subito dopo, per esaminare la motilità del collo, l'esaminatore invita il paziente a compiere lo stesso movimento contro la resistenza opposta da una mano appoggiata sulla fronte (Fig. 10-18). Se, in presenza di normale mobilità, il movimento attivo è limitato si può ipotizzare un deficit dello splenio del capo, del semispinale del capo, del trapezio (XI) o dello sternocleidomastoideo

(C1, C2, C3), specie se risulta difficoltosa anche la rotazione ipsilaterale del collo.

Manovra della rotazione del collo

Stando in piedi di fronte al paziente seduto, l'esaminatore controlla la rotazione del collo per esaminare la mobilità, invitando il paziente a portare il mento in linea con la spalla, prima a destra e poi a sinistra (Fig. 10-19 A), eventualmente assecondando il movimento con una mano appoggiata sulla guancia controlaterale. La rotazione del collo è normale o ridotta a seconda che il paziente riesca o meno ad allineare il mento con la spalla. Poi, per esaminare la motilità, l'esaminatore invita il paziente a compiere lo stesso movimento contro la resistenza opposta dalla mano appoggiata sulla guancia ipsilaterale (Fig. 10-19 B). Se, in presenza di normale mobilità, il movimento contro resistenza è limitato si può ipotizzare un deficit dello splenio del capo, del semispinale del capo, del trapezio (XI) o dello sternocleidomastoideo (C1, C2, C3), specie se risulta difficoltosa anche la flessione del collo.

Manovra dell'inclinazione laterale del collo

In piedi di fronte al paziente seduto, l'esaminatore controlla l'inclinazione laterale del collo invitando il paziente a toccare la spalla con l'orecchio, prima a destra e poi a sinistra,

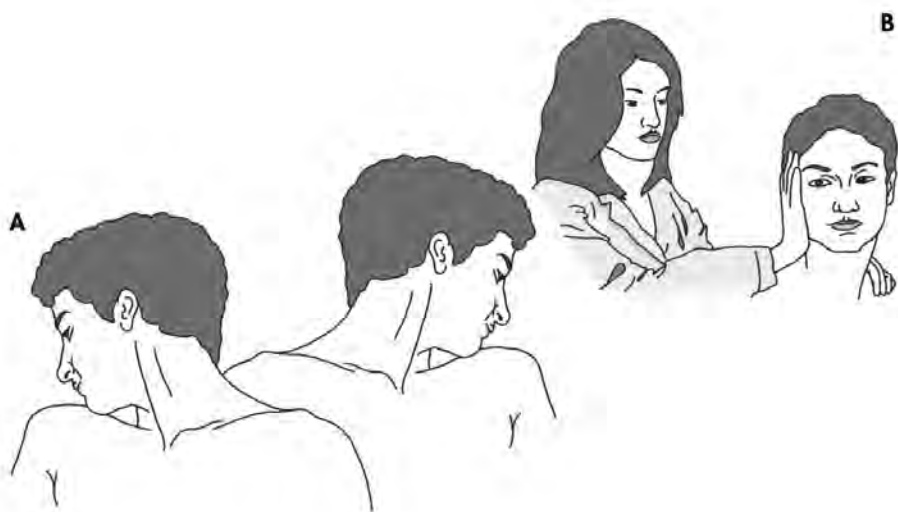
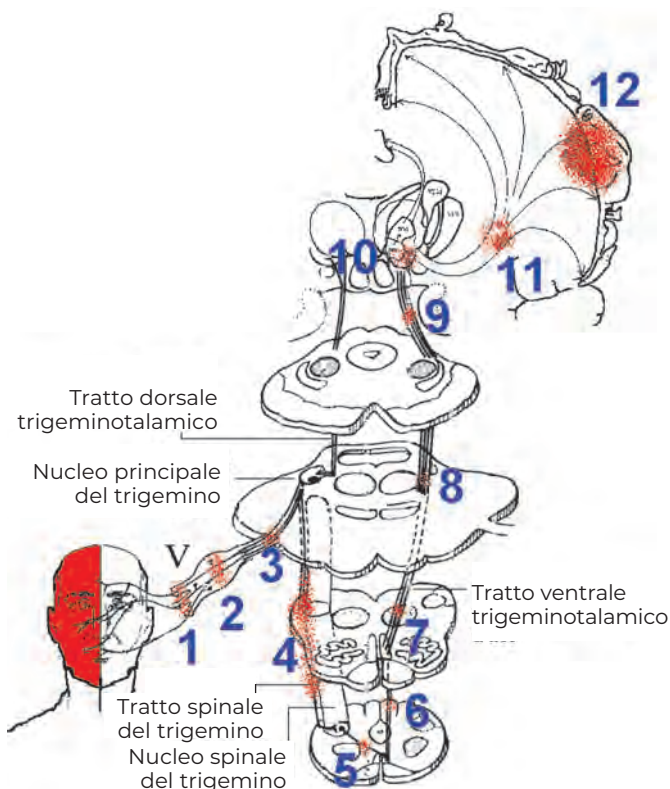


Figura 10-19 – Manovra della rotazione del collo attuata per esaminare la mobilità (A) e la motilità (B).

Figura 14-1 – Possibili sedi di lesioni nel dolore facciale che interessa l'intero distretto: 1 = nei rami periferici del trigemino; 2 = nel ganglio di Gasser; 3 = nella radice retrogasseriana; 4 = nel tratto discendente del trigemino (e nel nucleo discendente del trigemino); 5, 6, 7, 8, 9 = nel tratto quinto-talamico nella zona della decussazione a livello del midollo cervicale alto o contralateralmente al dolore nella porzione ascendente del tratto quinto-talamico nel midollo spinale cervicale, nel bulbo, nel ponte o nel mesencefalo; 10 = nel talamo contralaterale al dolore a livello del nucleo VPM; 11 = nella corona raggiata contralaterale al dolore; 12 = nella corteccia contralaterale al dolore in un'area dov'è rappresentato il viso.



notturmo). Va sospettata la frattura se il dolore ha avuto esordio improvviso, preceduto da un trauma e l'esame obiettivo evidenzia un crepitio alla digitopressione. In queste circostanze la radiografia del cranio conferma la diagnosi.

3. Nelle arterie epicraniche (*arterite temporale* o *gigantocellulare di Horton*), se il dolore è nella regione temporale, con una tender area sull'arteria temporale che si presenta tortuosa, irregolare (Fig. 14-2) e senza polso. Questa patologia (Horton e Magath 1923) ha un'incidenza di 3-9 casi/100.000 abitanti/anno, esordisce per lo più oltre i 50 anni, ha preferenza per il sesso femminile, può associarsi a grave riduzione del visus, ed è confermata dalla biopsia dell'arteria che evidenzia l'arterite gigantocellulare.
4. Nell'orecchio, se il dolore è profondo nella regione temporo-auricolare, per:
 - a. Una patologia del canale uditivo esterno (*otite esterna*), se è aggravato dai movimenti del padiglione auricolare e s'ac-

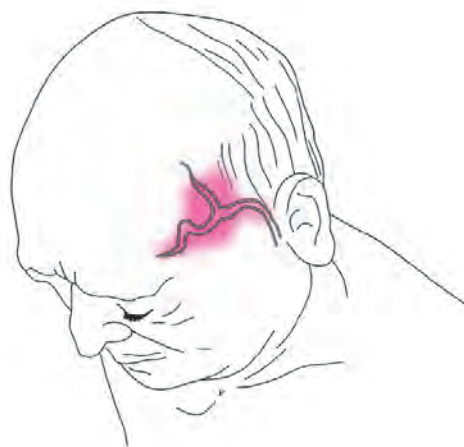


Figura 14-2 – L'arterite temporale.

compagna ad arrossamento, edema del canale uditivo con otorrea e riduzione dell'acutezza uditiva.

Dolore con distribuzione locale/strutturale

Se il dolore nelle regioni centrali del torace ha distribuzione locale/strutturale, senza deficit neurologici, si deve dedurre che è primario e l'indagine diagnostica va diretta alla ricerca della lesione algogena in loco dolente. In queste situazioni, esclusa l'origine superficiale, il dolore può essere da lesione algogena:

1. Nelle coste (*frattura, osteomielite*), se vi è una netta allodinia profonda (*tender area*) in corrispondenza di una o più coste: è direttamente l'esame radiologico tradizionale.
2. In diverse strutture parietali del torace, se è associato ad allodinia profonda (*tender*
3. Nella pleura (*pleurite, mesotelioma, superficializzazione di un ascesso, un carcinoma, un'embolia o un infarto polmonare*), se un

area), facendo sospettare l'invasione neoplastica della parete. Questa situazione può interessare i muscoli e le fasce muscolari con o senza il coinvolgimento delle coste e dei nervi intercostali e configura la *sindrome del torace a corazza* (Bonezzi e Orlandini 1992) o *sindrome costopleurica* (Nagaro et al. 1994). Si ricorda che il coinvolgimento delle strutture muscoloscheletriche parietali del torace modifica i caratteri di un eventuale precedente dolore viscerale da impegno neoplastico dei visceri intratoracici o più spesso ne costituisce la prima manifestazione dolorosa.

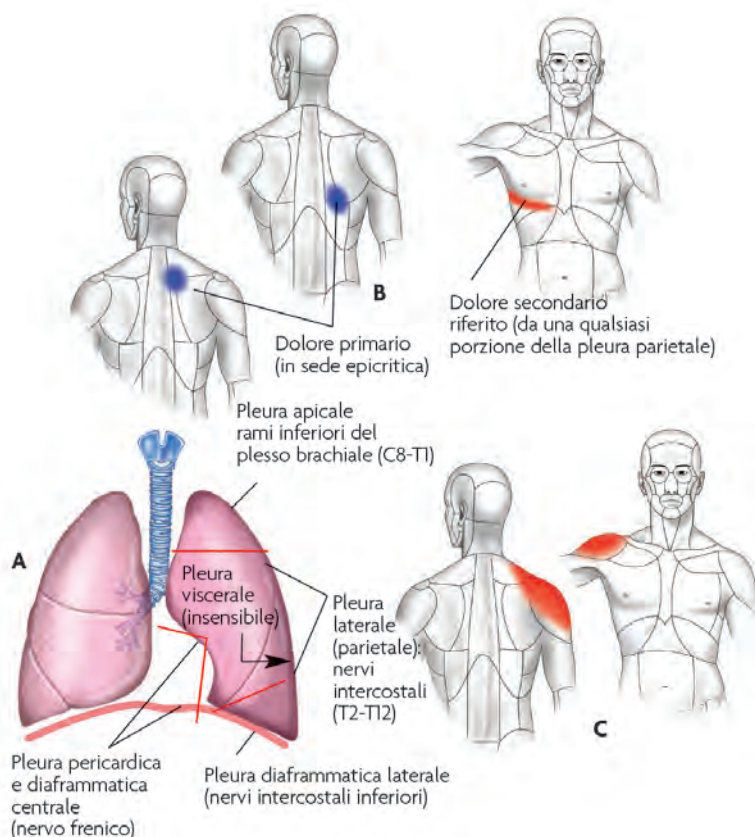


Figura 16-4 – Il dolore pleurico. A = Anatomia dell'innervazione della pleura parietale; B = il dolore pleurico in sede primaria (epicritica) avvertito, in questo caso, nella regione interscapolare superiore o inferiore ed il dolore secondario (in sede di elezione) nella regione mammaria; C = il dolore pleurico secondario nelle regioni deltoidea e soprascapolare dovuto ad una lesione della pleura diaframmatici innervata dal frenico.