




I meccanismi del dolore




giorgia della rocca

Individuazione e trattamento del dolore nei piccoli animali

Ordine dei Medici Veterinari di Benevento
Benevento, 10 gennaio 2010



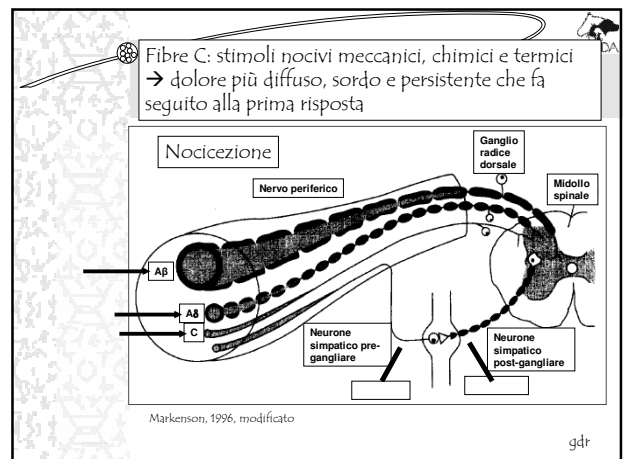
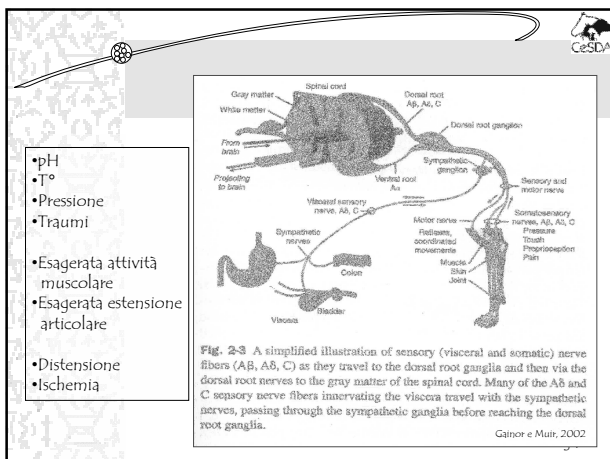
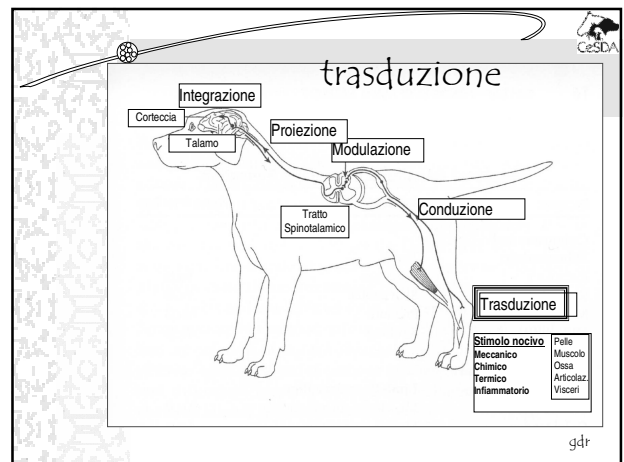
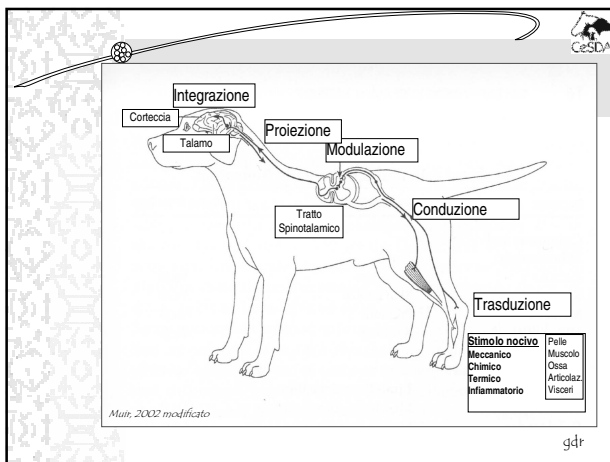
Definizione di dolore



“Esperienza sgradevole, sensoriale ed emotiva, associata ad un danno tissutale in atto o potenziale, o descritto in termini di tale danno”
(IASP – *International Association for the Study of Pain*)


– L'impossibilità di comunicare non nega in alcun modo la possibilità che un individuo stia provando dolore...

gdr



Se l'insulto **non** ha provocato danni tissutali:

❖ Alla cessazione dell'insulto cessa la stimolazione afferente e quindi il dolore

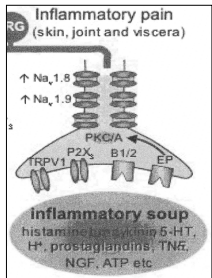


gdr

Se l'insulto **ha** provocato danni tissutali:

INFIAMMAZIONE
direttamente chiamata in causa nella genesi del dolore acuto

pool di "mediatori algogeni", rilasciati dalle cellule prossime al tessuto lesa, da elementi circolanti o dalle terminazioni nervose locali
(nel loro insieme definiti **"zuppa infiammatoria"**)



gdr

Mediatori algogeni liberati da:

❖ **Cellule prossime al tessuto lesa e cellule infiammatorie:**

- ◊Potassio
- ◊Serotonina
- ◊Bradichinina
- ◊Istamina
- ◊Ossido nitrico
- ◊Prostaglandine
- ◊Citochine (IL-1 e TNF)

❖ **Nocicettori:**

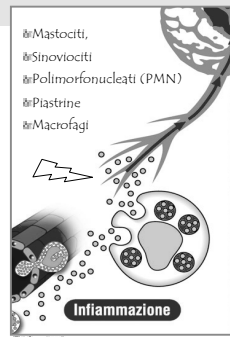
- ◊Sostanza P
- ◊Neurokinina A
- ◊Peptide correlato al gene della calcitonina

gdr

Potassio
Serotonina
Bradichinina
Istamina
Ossido nitrico
Prostaglandine
Citochine (IL e TNF)

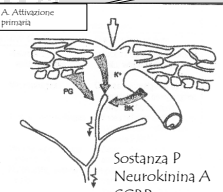
→ In grado di:

- **stimolare direttamente** le fibre dolorifiche
- **sensitizzarle** nei confronti di stimoli di altra natura (es. meccanici, termici) vedi dopo.



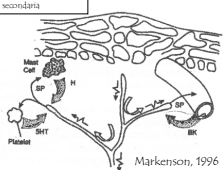
gdr

A. Attivazione primaria



Sostanza P
Neurokinina A
CGRP

A. Attivazione secondaria



Markenson, 1996

❖ Le fibre nocicettive attivate dal processo infiammatorio, possono a loro volta liberare mediatori del dolore cosiddetti "neurogenici" in grado di:

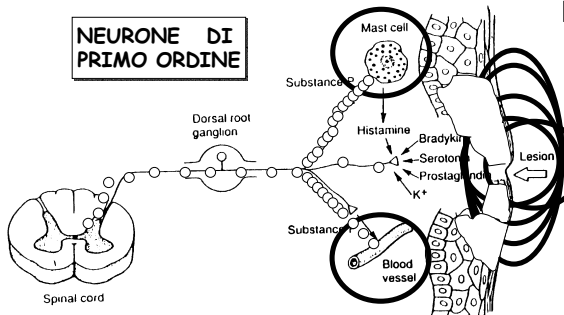
- prolungare lo stato di iperalgesia periferica
- evocare, a loro volta, una risposta infiammatoria circostante (infiammazione neurogenica).

SP:

- ◊ induce vasodilatazione ed aumento di permeabilità vasale (→ diapedesi cell. inf.)
- ◊ stimola i sinoviociti A e B, nonché i macrofagi a produrre prostaglandine e radicali liberi
- ◊ causa l'attivazione neurogenica dei mastociti sinoviali ed il conseguente rilascio di altri mediatori a valenza algogena e pro-infiammatoria

gdr

NEURONE DI PRIMO ORDINE



gdr

SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA

- Liberazione di sostanza P, neurochinina A e peptide correlato al gene della calcitonina:
 - ✓ ↓ soglia di eccitabilità delle terminazioni nocicettive
 - ✓ ↑ processo infiammatorio (vasodilatazione e diapedesi cellulare e proteica)
- Liberazione di mediatori chimici da mastociti, macrofagi, linfociti e piastrine
 - ✓ ↓ soglia di eccitabilità delle fibre nervose tipo Aδ e C

gdr

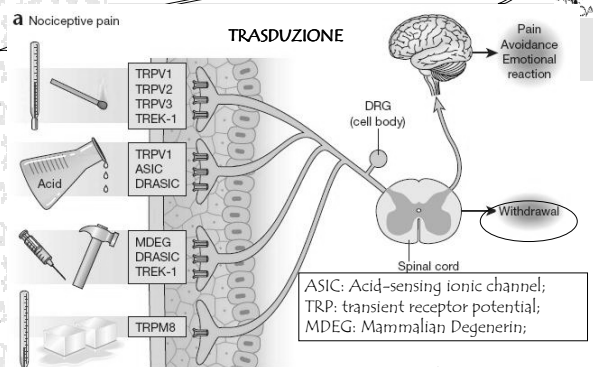
INOLTRE:

- Attivazione di una sottopopolazione di fibre nervose afferenti denominata *silenti*
 - ✓ Sottoclasse di fibre C, polimodali, non mielinizzate
 - ✓ Spiccata sensibilità di attivazione solo in presenza di infiammazione locale, scaricando la trasduzione in modo particolarmente energetico
- Aumento dell'espressione di nocicettori



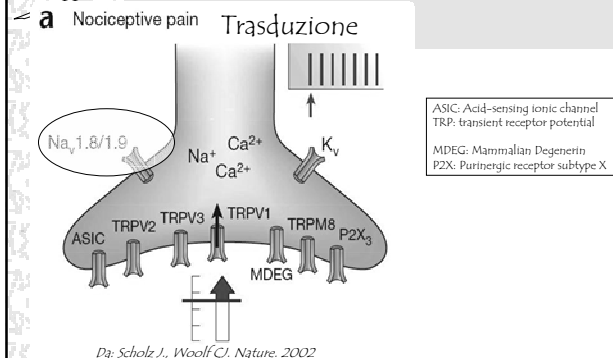
gdr

TRANSIENT PAIN



gdr

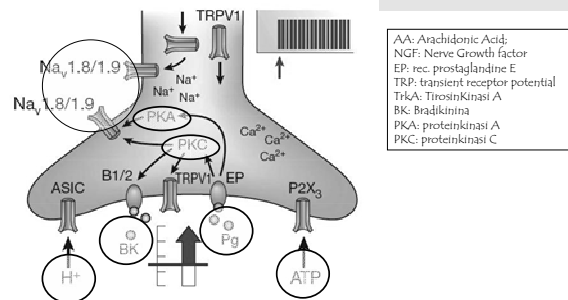
TRANSIENT PAIN



gdr

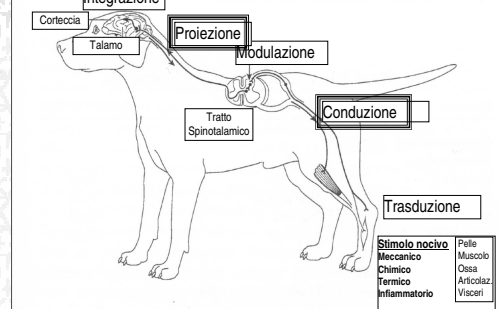
INJURY PAIN

b Peripheral sensitization

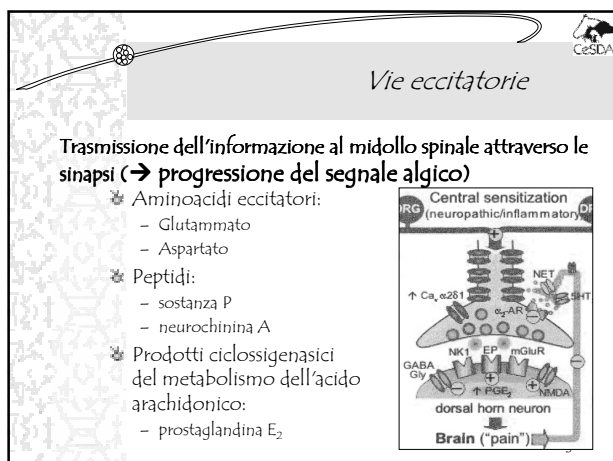
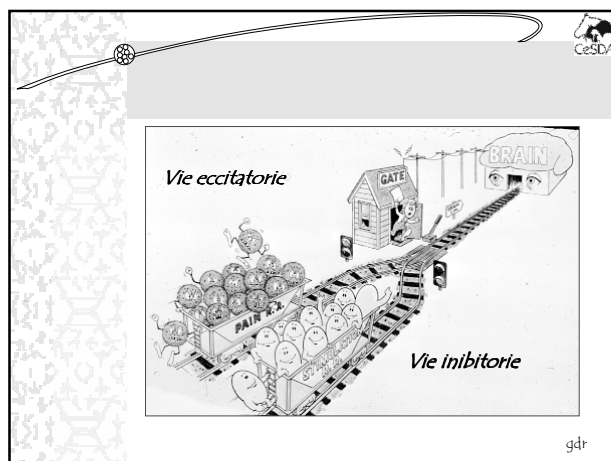
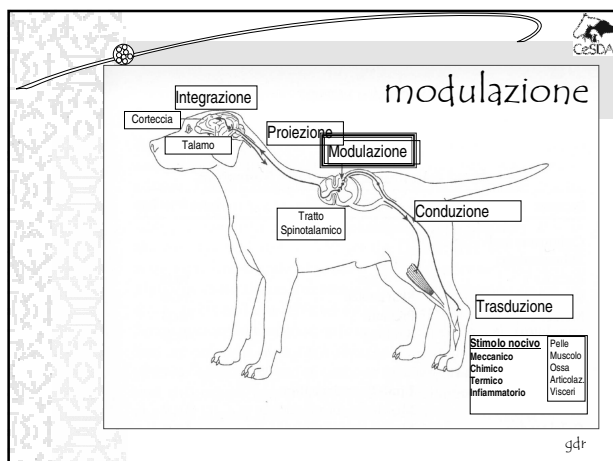
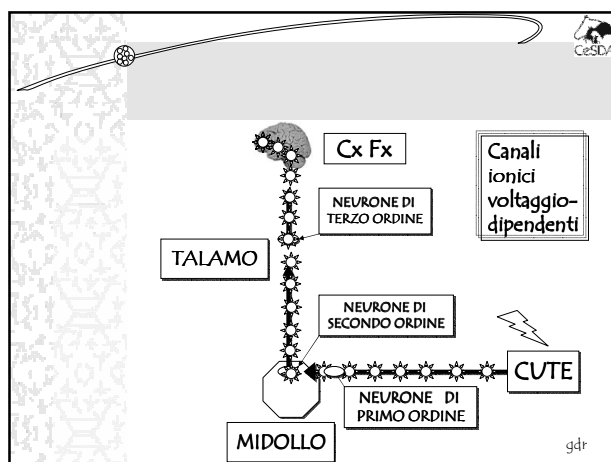
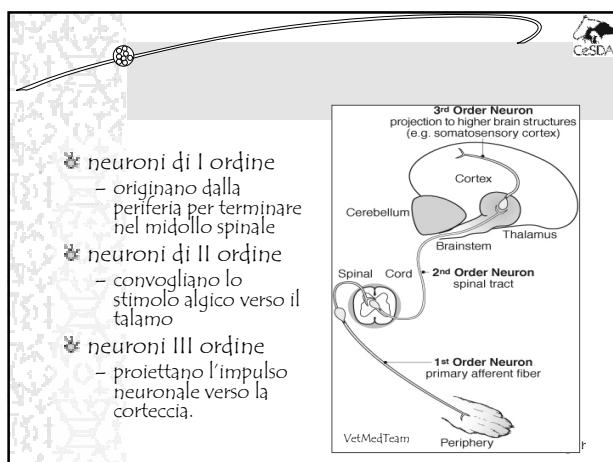


gdr

conduzione-proiezione



gdr



WIND-UP

- ✓ Incremento progressivo d'intensità e di durata della depolarizzazione dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale (GLU R-mediato)
- ✓ Riduzione della soglia di attivazione dei neuroni di 2° ordine (> eccitabilità)
- ✓ Espansione dei campi recettoriali (x attivazione di neuroni silenti)

gdr

Conseguenze della sensibilizzazione centrale

- Modificazioni a carico dei tessuti non danneggiati → **iperalgia secondaria**
- **Amplificazione della risposta** → risposte esagerate per stimoli di normale intensità (**allodinia**)
- Tale risposta si prolunga nel tempo anche dopo la cessazione dello stimolo alla periferia



gdr

La sensibilizzazione centrale:

- può durare solo poche ore o al massimo qualche giorno ed essere **transitoria e quindi fisiologica**
- o perdurare settimane o anche anni dopo la fine dell'evento causale, configurandosi come **permanente e quindi patologica**

gdr

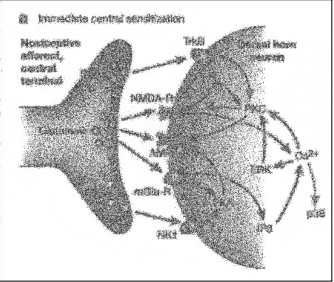
PLASTICITA' NEURONALE

- **fosforilazione** di canali ionici e di recettori
- **induzione genica** che modifica il carattere o il fenotipo del neurone → alterazione della densità, della soglia di attivazione e della cinetica dei recettori presenti a livello sinaptico
- **riorganizzazione strutturale**: germinazione dei terminali centrali delle afferenze a bassa soglia nelle zone normalmente occupate esclusivamente dai terminali dei nocicettori

PERSISTERE DELLA CONDIZIONE ALGICA ANCHE QUANDO L'INPUT NOCICETTIVO SI È ESAURITO

gdr

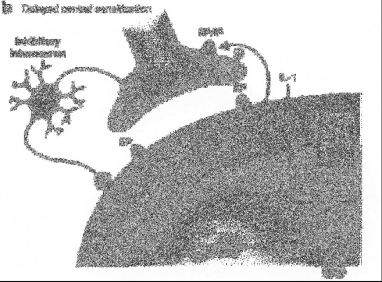
Intensified central sensitization



Da: Scholz J., Woolf CJ. Nature. 2002

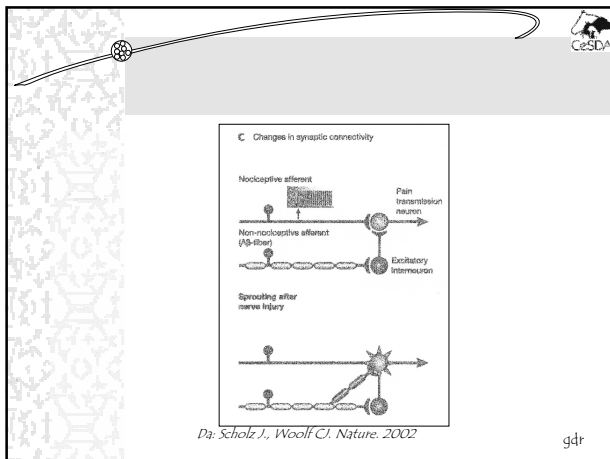
gdr

Dysregulated central sensitization



Da: Scholz J., Woolf CJ. Nature. 2002

gdr

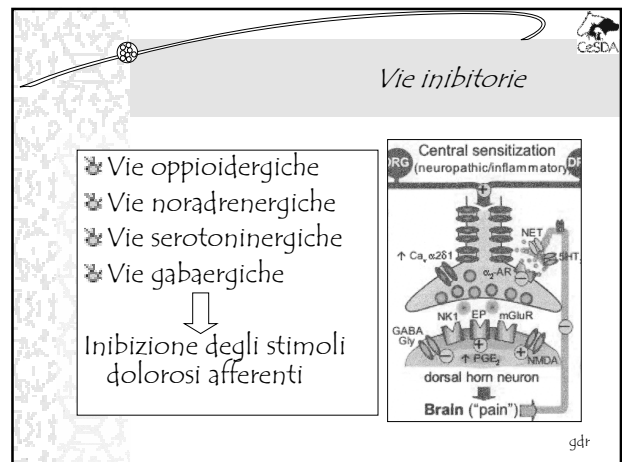
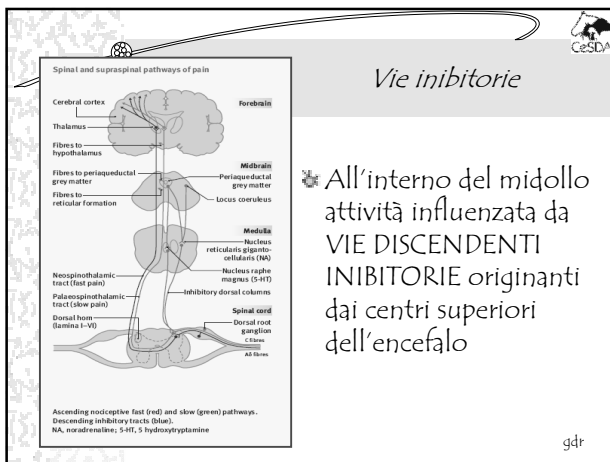


Vie facilitatorie discendenti

- Appurata l'esistenza di vie eccitatorie o facilitatorie discendenti dal tronco encefalico o dal prosencefalo
→ *funzione fisiologica*: determinare aumento della capacità animale di avvertire segnali di potenziale pericolo nell'ambiente
- Processi infiammatori e lesioni dei nervi periferici: attivazione o aumento di questi controlli positivi (**aumento della facilitazione discendente**)

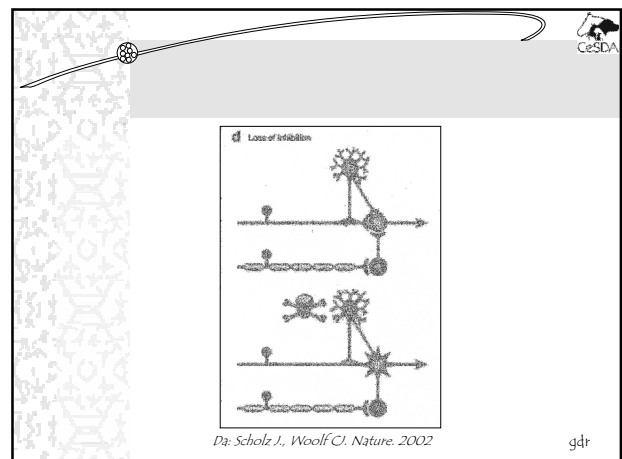
↓

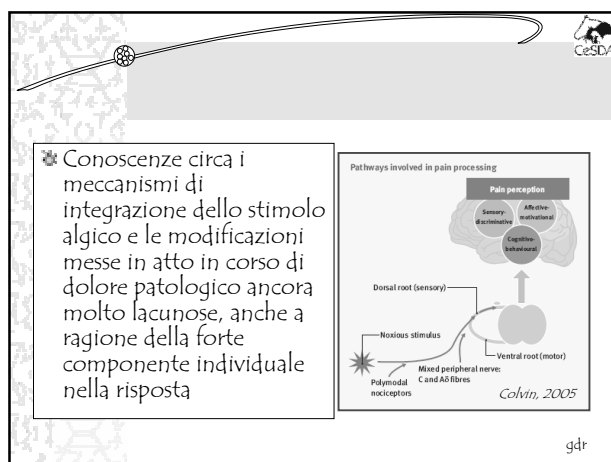
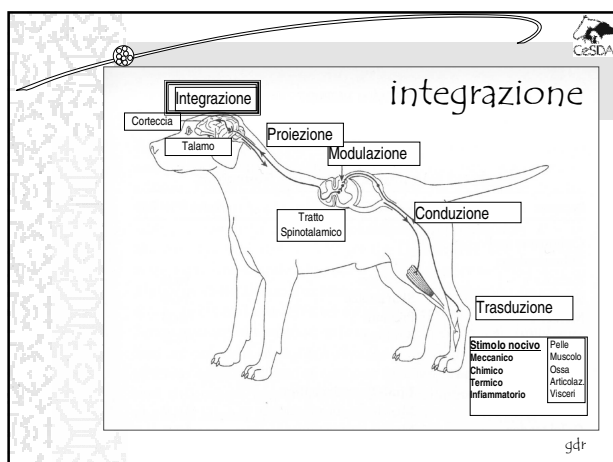
FACILITAZIONE DELLA RISALITA DI INPUT SENSITIVI
→ **GENERALE AUMENTO DELLA TRASMISSIONE SENSORIALE**



- Potente sistema di inibizione tonico e fasico in grado limitare la progressione degli impulsi algici agendo sia pre- che post-sinapticamente, fanno sì che ad un dato stimolo consegua una risposta appropriata e limitata
- Alterazione patologica a carico dei sistemi discendenti inibitori (**disinibizione**) → **aumento dell'eccitabilità e quindi del dolore**

gdr





Dolore evocato da uno stimolo transitorio e di relativa intensità:

→ modificazioni dinamiche a carico del sistema nervoso: **temporanee** (perdurano solo il tempo necessario all'organismo per ripristinare l'omeostasi alterata dell'insulto algico)

Danno creato dall'insulto: non particolarmente grave
venuto meno lo stimolo nocivo o man mano che il tessuto guarisce e l'infiammazione si riduce i fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale tendono a dissiparsi fino a cessare

gdr

Stimoli nocivi particolarmente elevati:

→ modificano **permanentemente** le funzioni del midollo spinale

→ esaltano i meccanismi di sensibilizzazione nervosa

→ determinano di conseguenza la persistenza di dolore anche dopo un danno acuto

Quando le modificazioni a carico degli afferenti primari persistono anche oltre la patologia o il danno subito dal sistema nervoso, questi processi possono continuare ed esitare nel **dolore neuropatico**.

gdr

Dolore adattativo

Dolore fisiologico (transient pain)

→ Associato a traumi tissutali lievi o nulli

→ funzione protettiva volta a mettere al riparo l'organismo da potenziali stimoli dannosi

- Nocicettivo
- Transitorio
- Autolimitante

gdr

Dolore adattativo

Dolore infiammatorio (tissue injury pain)

→ associato ad un danno tissutale + ingente

→ funzione protettiva

- Nocicettivo
- Transitorio
- Autolimitante

Se non trattato → Dolore maladattativo

gdr

esacerbazione dei circuiti di percezione
de-regolazione dei circuiti di controllo


traumi estesi
interventi chirurgici invasivi
processi infiammatori cronici
infezioni
neoplasie
neuropatie

Dolore maladattativo

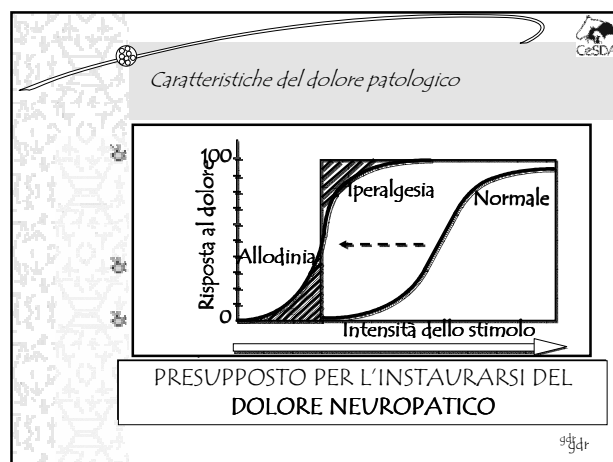
❖ **Dolore patologico persistente* o cronico§**

- *Persistenza dello stimolo nocicettivo
- § origine neuropatica (*cronico di tipo I*)
- § elaborazione spontanea del dolore (*cronico di tipo II*)

– persiste per molto tempo
– non è autolimitante
– è **debilitante**



gdr



Dolore patologico:

❖ (generalmente associato ad un danno
tessutale significativo) non è né
autolimitante né transitorio

→ non ha nessuna funzione biologica

→ non ha un ruolo adattativo

→ è debilitante

→ ha un impatto significativo sulla qualità
di vita del paziente

gdr



Centro di Studio sul Dolore Animale
<http://centri.unipg.it/cesda>
cesda@unipg.it

gdr