

Animal Pain Journal

Companion Animal

PFIZER ITALIA S.r.l. - Via Valbondione, 113 - 00188 Roma

www.pfizer-salute-animale.it

Pubblicazione riservata ai Sigg. Medici Veterinari e Farmacisti

Negli ultimi anni il controllo del dolore, riconosciuto quale 5° segno vitale e inserito tra le 5 libertà da garantire all'animale per il suo benessere, è diventato ampiamente riconosciuto quale componente essenziale delle cure veterinarie. La sensibilità dei proprietari riguardo la sofferenza dei propri animali ha fatto peraltro muovere molti passi avanti in questo campo, facendo sì che il controllo del dolore fosse in prima linea nell'ambito del "compassionate care". Un adeguato controllo del dolore dovrebbe dunque rappresentare uno dei principali obiettivi del veterinario pratico, nell'ottica di migliorare la qualità della vita, la risposta alla terapia e il tempo di sopravvivenza dei pazienti animali.

Infatti, quando il dolore è particolarmente forte o persiste oltre le cause che l'hanno determinato, può comportare effetti dannosi per l'organismo: la continua trasmissione degli impulsi nocicettivi stimola i neuroni pregangliari del sistema simpatico, i centri midollari preposti al controllo della circolazione e della respirazione ed i centri ipotalamici che regolano le funzioni endocrine. Ne conseguono alcune modificazioni fisiopatologiche a carico del sistema nervoso, cardiopolmonare, endocrino e metabolico che, se persistenti, possono portare a fenomeni di ipossia, ischemia tissutale, shock, aritmie cardiache, atelettasia polmonare, insufficienza renale, calo delle difese immunitarie, situazioni che a loro volta possono interferire con la guarigione del danno iniziale, determinando il protrarsi della stimolazione afferente e, di conseguenza, instaurando un circolo vizioso.

Il dolore, dunque, è una condizione da non sottovalutare, poiché oltre a indurre sofferenza e stress nei pazienti ne può ritardare la guarigione. Per questo motivo il trattamento della condizione algica associata ad una qualsiasi patologia costituisce un punto indispensabile del protocollo terapeutico.

Gli animali, che non sono in grado di esprimersi verbalmente, comunicano la percezione del dolore

I N D E X

FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE 2

di Giorgia della Rocca
ed Emilio Feltri

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE 10

di Giorgia della Rocca
ed Emilio Feltri

attraverso atteggiamenti particolari e modificazioni del loro normale comportamento. Disagio, paura, alterazioni delle normali attività svolte, turbe comportamentali, sono solo alcuni dei molteplici e variegati modi con cui l'animale partecipa la sua sofferenza. L'interpretazione dello stato algico negli animali è resa ancor più difficoltosa se si considera che una condizione di sofferenza può celarsi dietro atteggiamenti apparentemente equivoci, come uno stato di particolare tranquillità o immobilità o comportamenti aggressivi.

Una anamnesi completa, un esame clinico approfondito e valutazioni di laboratorio appropriate sono necessarie per individuare la causa di eventuali comportamenti anomali presentati dal soggetto. Il veterinario dovrebbe essere abile nel riconoscere i sintomi che indicano precocemente l'insorgenza di uno stato algico, in modo tale da riuscire ad intervenire su un dolore ancora lieve o moderato, prevenendone la progressione a dolore severo o addirittura refrattario al trattamento.

FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

Giorgia della Rocca ed Emilio Feltri¹

Centro di Studio sul Dolore Animale (CeSDA)
Facoltà di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Perugia
<http://centri.unipg.it/cesda>

SUMMARY

Animals perceive pain as well as humans. Pathologic pain (also known as chronic pain) is caused by plastic changes in the nervous system. Unlike physiologic pain (also known as nociceptive pain), pathologic pain is not self-limited and not serves to useful function. The physiopathology of pathologic pain syndromes is complex. However, current research is rapidly expanding our understanding of molecular mechanisms underlying this process. Numerous cellular mechanisms of pain transmission have been elucidated, underlying the occurrence of a "pain cycling" characterised by hypersensitization, and the clinical correlates of these mechanisms are beginning to be recognized. Although it was once thought that pain was a "necessary trouble" and that some pain persisting into the postoperative period was beneficial, encouraging animal immobility and, in turn, healing recovery, we now know that pain may actually delay recovery due to a number of clinically significant negative side effects.

INTRODUZIONE

La prima definizione di dolore, riconosciuta e condivisa a livello mondiale, è stata quella derivata dalla proposta di Merskey del 1964 ed adottata 16 anni dopo dalla Subcommittee on Taxonomy dell'International Association for the Study of Pain (IASP). Secondo questa definizione, oggi universalmente accettata, il dolore è "una esperienza sgradevole, sensoriale ed emotiva, associata ad un danno tessutale in atto o potenziale, o descritto in termini di tale danno". L'aver accertato che anche pazienti non verbalizzanti (neonati, bambini piccoli, soggetti affetti da demenza o in coma, ecc.) sono in grado di provare dolore, e che le reazioni di sottrazione ad esso collegate non sono solo il risultato di una risposta riflessa ma derivano da una percezione cosciente, ha condotto la IASP ad affermare che "l'impossibilità di comunicare non nega in alcun modo la possibilità che un individuo stia provando dolore e che sia necessario un appropriato trattamento per rilevarlo". Tale affermazione può essere estesa anche ai pazienti animali, i quali, possedendo tutte le componenti neuroanatomiche e neurofisiologiche necessarie all'elaborazione di uno stimolo algico, possono, al pari dell'uomo, percepire il dolore a livello cosciente e non solo come stimolo riflesso, e nei quali, pertanto, il dolore è stato incluso tra i se-

gni vitali, e menzionato tra le 5 libertà per la tutela del benessere animale.

Il dolore può essere classificato in fisiologico (adattativo) e patologico (maladattativo).

Il **dolore fisiologico**, che completa le altre funzioni sensoriali dell'organismo, gioca un ruolo di allerta, di segnale di allarme, servendo all'animale come sistema protettivo, volto a minimizzare un possibile danno tessutale. Gli animali, attraverso la percezione di sensazioni dolorifiche, apprendono moltissime cose circa l'ambiente che li circonda: il dolore fisiologico spesso serve a modificare alcune risposte comportamentali, rendendosi responsabile dell'instaurarsi di riflessi di sottrazione della zona interessata dallo stimolo aggressivo e moderando il comportamento dell'animale stesso allo scopo di prevenire o minimizzare i danni tessutali. Esso è generalmente rapido a comparire e di natura transitoria (scompare con la cessazione dello stimolo nocicettivo o poco tempo dopo), e in genere è associato a traumi tessutali lievi o nulli. Il dolore fisiologico è un *dolore nocicettivo*, dovuto cioè all'attivazione del sistema nocicettivo, che rappresenta un dispositivo di allarme precoce in grado di annunciare la presenza di uno stimolo potenzialmente dannoso. E' molto importante che tale sistema non venga mai completamente disattivato, poiché l'assenza delle sue funzioni protettive inevitabilmente conduce a danni tessutali, quali ad es. auto-mutilazioni di labbra e lingua, distruzione delle articolazioni, perdita delle unghie e ulcere da pressione. Il dolore nocicettivo è pertanto una sensazione fisiologica di vitale importanza: l'assenza di tale sensazione in soggetti con assenza congenita della sensibilità, dovuta a deficit genetici che risultano nella perdita dei neuroni sensori ad alta soglia, riduce le aspettative di vita.

Il dolore viene definito **dolore infiammatorio** (o **dolore acuto**) quando è conseguente ad un danno tessutale di una certa entità e all'infiammazione che ne deriva (configurandosi come un *sintomo*). Ha anche esso una origine *nocicettiva*, e entro certi limiti anch'esso può essere considerato un dolore fisiologico, condividendo con quest'ultimo lo scopo protettivo, che è quello di prevenire o minimizzare ulteriori danni tessutali, evitando l'amplificazione o la propagazione del processo patologico. In questa condizione infatti la sensibilità risulta aumentata (*iperalgia*: aumento della risposta a stimoli algici) fino al punto che uno stimolo che normalmente non avrebbe

provocato dolore ora lo provoca (*allodinia: riduzione della soglia del dolore*): di conseguenza il contatto con o il movimento della parte lesa viene prevenuto fin quando la riparazione non sia completa, minimizzando la possibilità di un danno ulteriore. Il dolore acuto dunque incoraggia l'immobilità, limita l'estensione del danno, facilita la guarigione delle ferite e assicura che l'animale apprenda ad evitare in futuro stimoli nocivi. Il dolore infiammatorio tipicamente regredisce man mano che la lesione e l'associata risposta infiammatoria si risolvono.

Il dolore fisiologico, così come quello infiammatorio con le prerogative appena descritte, viene definito **adattativo**. Il dolore adattativo dunque contribuisce alla sopravvivenza, proteggendo l'organismo dai danni o promuovendo la guarigione se il danno si è verificato.

Quando il dolore non è più associato ad un danno tissutale presente o ad un processo riparativo in atto, ma si presenta come riposta ad un danno del sistema nervoso (**dolore neuropatico**) o risulta da un anomalo funzionamento di quest'ultimo (**dolore funzionale**), si parla di dolore **maladattativo** o **dolore patologico** (che si configura come *dolore-malattia*). Tale dolore, alla cui eziopatogenesi contribuisce una sensibilizzazione del sistema nervoso (SN) o *wind-up* (fenomeno che caratterizza anche il dolore adattativo infiammatorio), non ha più una correlazione spazio-temporale con l'insulto che lo ha provocato, essendo l'espressione di un processo sensoriale anomalo e risultando in un **dolore cronico**. Esso ha origine da tessuti fortemente danneggiati, come conseguenza di traumi estesi, di interventi chirurgici invasivi, di processi infiammatori cronici, di infezioni, di neoplasie, di neuropatie. In queste condizioni infatti, nell'ambito dei meccanismi alla base del dolore nocicettivo, si

verificano a carico del SN dei cambiamenti plastici, spesso irreversibili, che fanno sì che in seguito il sistema si attivi anche quando non c'è nocicezione (*dolore disnocicettivo o non nocicettivo*), comportando la perdita di quelle caratteristiche di transitorietà e di autolimitazione che normalmente caratterizzano il dolore adattativo (ACVA position paper; Gogny, 2003; Lascelles e Waterman, 1997; Leonardi, 2007; Nolan, 2004; Waterman-Pearson, 1999; Woolf, 2004).

L'importanza di una distinzione tra dolore nocicettivo e dolore non nocicettivo si riflette nella scelta degli interventi farmacologici atti a curarlo. Infatti, mentre nel primo caso la cura non è diretta alla causa ma alla patogenesi del dolore e consiste in provvedimenti sintomatici, nel secondo è diretta specificamente alla causa del dolore, causa che è insita nel suo stesso dispositivo di segnalazione (Orlandini, 2005).

PRESUPPOSTI PER L'INSTAURARSI DI DOLORE PATOLOGICO

La nocicezione è l'unico meccanismo che causa dolore nocicettivo. Evento necessario alla sopravvivenza dell'organismo, essa è il risultato di quattro distinti processi fisiologici (Fig. 1) (Muir, 2001):

1. La trasduzione di uno stimolo nocivo (es. calore o pressione elevati, danno tissutale) in un segnale elettrico da parte dei nocicettori.

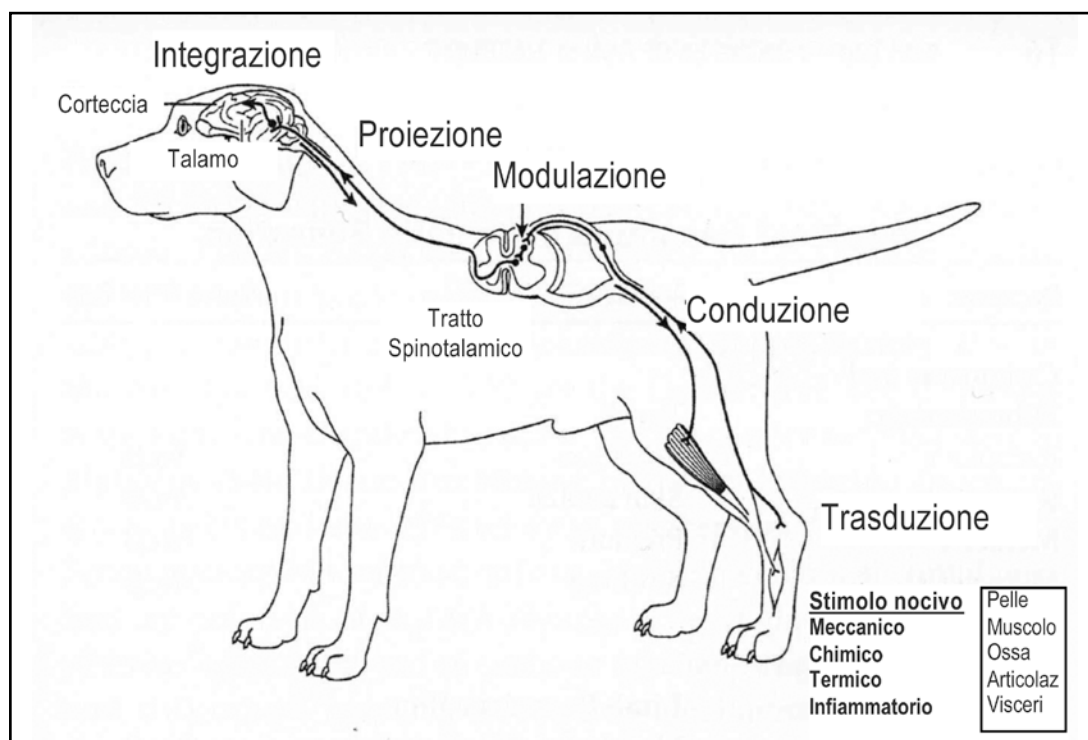


Fig. 1: Diagramma schematico delle vie di conduzione e dei processi fisiologici coinvolti nella sensazione algica. Non sono mostrate le vie discendenti inibitorie (da Muir, 2001, modificato).

2. La trasmissione del messaggio, lungo fibre sensitive afferenti primarie, dai nocicettori al midollo spinale (conduzione), e poi, lungo il midollo spinale e i neuroni ascendenti di collegamento, al talamo, alla sostanza reticolare ascendente, al tronco encefalico ed infine alla corteccia somatosensitiva (proiezione).
3. La modulazione del messaggio via via che esso attraversa le sinapsi presenti nel midollo spinale, nel talamo e in altre aree del midollo allungato e del cervello.
4. L'integrazione, fortemente soggettiva in quanto legata alla sfera psichica dell'individuo, della serie di eventi elettrochimici appena menzionati, risultante nella esperienza finale di percezione del dolore (Perkowski e Wetmore, 2006).



L'attuazione di tale catena di eventi fisiologici non è più vista, come fino a poco tempo fa, come un processo statico. Un insulto algico di una certa entità e/o persistente (che esula quindi da un insulto momentaneo evocante una risposta protettiva – dolore nocicettivo) comporta infatti l'instaurarsi di variazioni a lungo termine a carico del sistema nervoso periferico e centrale, che si rendono responsabili di una risposta esagerata dell'organismo nei confronti di ulteriori stimoli o anche in assenza di stimoli (dolore disnocicettivo o non nocicettivo), configurando il dolore patologico (Lamont e Tranquilli, 2000; Perkowski e Wetmore, 2006; Woolf, 2004).

Di seguito verranno descritti i normali processi fisiologici alla base della nocicezione nonché le modificazioni che si possono verificare nell'ambito di ciascuna fase del processo nocicettivo e che sono alla base del passaggio del dolore da fisiologico a patologico.

Trasduzione

La trasduzione rappresenta il primo evento del processo nocicettivo, e consiste nella conversione di uno stimolo nocivo (es. calore o pressione elevati, danno tissutale) in un segnale elettrico da parte di specifiche strutture anatomiche definite nocicettori.

I nocicettori periferici costituiscono le estremità terminali di piccole fibre mieliniche (fibre A- δ) e amieliniche (fibre C polimodali) che rispondono a stimoli nocivi meccanici, chimici e termici. Le fibre A- δ riscontrabili a

livello cutaneo possono essere ulteriormente classificate in meccanocettori ad alta soglia o in nocicettori mecano-termici, a seconda che rispondano o meno alla pressione, al calore o a entrambi. Esse presentano un campo di ricezione piuttosto limitato e si rendono responsabili del dolore iniziale, pungente e localizzato che fa seguito all'applicazione di uno stimolo nocivo. Le fibre C polimodali presenti sulla cute rispondono a stimoli nocivi di origine meccanica, termica e chimica (es. mediatori dell'infiammazione), da cui il termine "polimodali". Esse hanno un campo recettivo abbastanza ampio e sono responsabili della percezione di un dolore più diffuso, sordo e persistente che fa seguito alla prima risposta (Lamont e Tranquilli, 2000, Perkowski e Wetmore, 2006).

A livello dei tessuti somatici profondi, i processi di trasduzione sono simili a quelli che avvengono nei tessuti cutanei, sebbene in queste sedi i nocicettori rispondano a stimoli differenti (es. alcuni nocicettori rispondono ad una attività muscolare o ad una estensione articolare esagerata).

I nocicettori viscerali sono relativamente insensibili nei confronti di stimoli in grado di essere percepiti dai nocicettori cutanei, mentre risultano sensibili alla torsione, alla distensione e all'ischemia di un viscere. Essi presentano generalmente dei campi di ricezione ampi e sovrapposti, e si rendono responsabili di un dolore spesso intenso e di difficile localizzazione (Perkowski e Wetmore, 2006).

Un insulto algico può comportare l'attivazione di tali nocicettori sia direttamente (ad es. per distorsione meccanica della fibra nocicettiva a seguito di una pressione eccessiva o per attivazione di specifiche popolazioni recettoriali sensibili a caldo, freddo o pH al di fuori dei range tollerati), che, qualora si renda responsabile di danno tissutale, indirettamente a seguito del processo infiammatorio che ne deriva e dell'associato rilascio di numerosi mediatori dell'infiammazione. Il rilascio di tali sostanze, che può avvenire sia da parte di cellule prossime al tessuto leso e di cellule infiammatorie (es. potassio, serotonina, bradichinina, istamina, ossido nitrico, prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico come la prostaglandina E_2 , e citochine come l'interleuchina-1 e il tumor necrosis factor), che dallo stesso nocicettore sensibilizzato (es. sostanza P, neurokinina A, peptide correlato al gene della calcitonina), aumenta l'eccitabilità delle fibre sensitive e di quelle simpatiche, causa vasodilatazione e stravasamento di proteine plasmatiche, e risulta in un ulteriore rilascio di mediatori chimici da parte delle cellule infiammatorie. Se normalmente i nocicettori si attivano solo in risposta a stimoli nocivi o potenzialmente tali, col danno dei tessuti e in virtù dell'aumento della concentrazione di numerosi mediatori dell'infiammazione che sono in grado di modularne la funzionalità (*regolazione post-trascrizionale o traslazionale*), essi vanno incontro ad abbassamento della soglia di attivazione, che ne comporta una maggior risposta agli stimoli nonché la possibilità di scaricare spontaneamente. Si verifica cioè una sensibilizzazione dei nocicettori (**sensibilizzazione periferica**), per cui segnali di bassa intensità che normalmente non causano dolore sono invece percepiti

come dolorifici (allodinia), e stimoli nocivi provocano un aumento della risposta dolorifica (iperalgia primaria). Oltre all'abbassamento della soglia di attivazione dei nocicettori normalmente implicati nella nocicezione, i meccanismi succitati comportano anche il reclutamento di recettori silenti (vengono cioè attivati nocicettori che normalmente non prendono parte al processo nocicettivo): tale fenomeno contribuisce ad aumentare la sensibilità al dolore nel sito del danno o dell'infiammazione e a determinare sensibilizzazione periferica. Alla sensibilizzazione periferica contribuisce anche la *regolazione trascrizionale* che si verifica nel neurone sensorio. Le proprietà funzionali e l'eccitabilità intrinseca dei neuroni sensoriali infatti non sono fisse ma dipendono dalla natura e dai livelli delle diverse proteine espresse dal neurone stesso. Queste, a loro volta, dipendono dal grado di attivazione del neurone, dalla presenza di *growth factor* e di altri mediatori infiammatori, i quali, agendo sul neurone sensorio, attivano la cascata di trascrizione intracellulare. Tale processo controlla i fattori di trascrizione che modulano l'espressione genica, portando ad un aumento dei livelli di recettori, canali ionici ed altre proteine funzionali implicate nel processo algico (Lamont e Tranquilli, 2000, Perkowski e Wetmore, 2006; Wolf, 2004; Fox, 2010). Quanto descritto rappresenta la normale risposta al danno tessutale, dove la sensibilizzazione dei nocicettori è fisiologica: essa diventa patologica se dura dopo la risoluzione della flogosi, producendo il *dolore neuropatico da persistente ipereccitabilità dei nocicettori* (vedi dopo) (Orlandini, 2005).

Conduzione

Per conduzione si intende la trasmissione del messaggio (lungo le fibre sensitive afferenti primarie o neuroni di prim'ordine) dai nocicettori al midollo spinale, mediante il progredire del potenziale transmembranario di azione (PTA). Il passaggio delle onde di depolarizzazione che trasportano il segnale algico nelle corna dorsali del midollo spinale è affidato ai canali per il sodio voltaggio-dipendenti presenti lungo tutto il decorso della fibra nervosa (Lamont e Tranquilli, 2000, Perkowski e Wetmore, 2006).

Normalmente il PTA procede in una sola direzione (centripeta per le fibre afferenti e centrifuga per le efferenti), perché quando un tratto della membrana assonale si è depolarizzato occorre un certo tempo (periodo refrattario) prima che possa essere depolarizzato una seconda volta (rieccitato). Ciò comporta un certo controllo della frequenza di scarica del neurone. In condizioni di dolore patologico è invece possibile che si verifichi una inversione del senso di progressione dello stimolo (c.d. riverberazione del PTA) (Orlandini, 2005), il che rende la fibra soggetta a scariche ripetitive e autopropagantesi. Inoltre in condizioni normali (dolore adattativo) solo la parte distale (recettoriale) del primo neurone raccoglie gli stimoli ed è l'unica eccitabile; quando altre parti del neurone assumono tali funzioni si è nel campo della patologia (dolore patologico). Ciò può verificarsi in seguito ad un aumento della regolazione trascrizionale conseguente al

processo infiammatorio. Alterazioni nell'espressione e nella distribuzione dei canali per il sodio e per il potassio a seguito di un danno nervoso aumentano l'eccitabilità della membrana neuronale, per cui impulsi ectopici possono essere generati anche in assenza di stimoli periferici (eccitabilità ectopica) (Wolf, 2004).

Modulazione

I nocicettori hanno il corpo cellulare localizzato nei gangli delle radici dorsali. Dai corpi cellulari si dipartono alcune proiezioni dendritiche che corrono, oltre che perifericamente verso i terminali nervosi liberi, anche centralmente, entrando nella sostanza grigia spinale e contraindendo sinapsi nelle corna dorsali del midollo spinale con i neuroni di second'ordine. A questo livello, le informazioni che giungono dalla periferia dei nocicettori possono venire amplificate oppure, ancor prima di venire inviate ai centri superiori del cervello, essere ridotte grazie all'interposizione di meccanismi inibitori (Lamont e Tranquilli, 2000, Perkowski e Wetmore, 2006).

Vie eccitatorie. Svitati neurotrasmettitori prendono parte alla trasmissione ascendente dell'informazione dolorifica al midollo spinale attraverso le sinapsi, e tra questi un ruolo preminente viene giocato da aminoacidi eccitatori, come il glutammato e l'aspartato, da peptidi, come la sostanza P e la neurochinina A e da prodotti ciclossigenasici del metabolismo dell'acido arachidonico, come la prostaglandina E₂ (PGE₂). Ad esempio, il glutammato attiva i recettori postinaptici AMPA, mentre la sostanza P attiva i recettori per la neurochinina (NK). L'attivazione di tali recettori si traduce con la progressione del segnale algico lungo i neuroni di proiezione. ^(4,12) Le PGE₂, formate a partire dall'acido arachidonico ad opera di una ciclossigenasi (COX), facilitano l'ulteriore rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, amplificando l'informazione algica entrante, oltre a contribuire direttamente alla attivazione dei neuroni di secondo ordine (Burian e Geisslinger, 2005).

Stimoli nocicettivi ripetitivi, derivanti da un danno tissutale, risultano in un cambiamento delle capacità di risposta dei neuroni delle corna dorsali, che si traduce in un aumento progressivo, durante tutta la durata dello stimolo, della loro attività. Ciò risulta in una riduzione della soglia di risposta, in un aumento della sensibilità della cellula una volta che viene raggiunto il livello soglia, e in un aumento del campo di ricezione dei neuroni. Questi eventi vengono definiti con il termine di "**sensibilizzazione centrale**" o "*wind-up*", ed esitano in un aumento della percezione dolorifica ad un determinato stimolo (Lamont e Tranquilli, 2000, Perkowski e Wetmore, 2006).

Il fenomeno del *wind-up* si verifica anche in assenza di sensibilizzazione periferica e si pensa sia mediato, almeno in parte, dall'attivazione, da parte del glutammato, dei recettori NMDA presenti nel midollo spinale, che sono sensibili al neuromediatore solo quando l'impulso ascendente è tale da attivare un gran numero di recettori AMPA (Perkowski e Wetmore, 2006). Inoltre, durante il *wind-up*, si verifica una sopraregolazione dell'attività della COX, in particolare della COX2, che si traduce in

un aumento della produzione di PGE_2 e nella conseguente amplificazione del segnale nocicettivo afferente a livello di midollo spinale, contribuendo così ulteriormente al *wind-up* (Burian e Geisslinger, 2005).

L'instaurarsi dei fenomeni di sensibilizzazione centrale comporta un'amplificazione della risposta e/o risposte esagerate per stimoli di normale intensità (iperalgia/allodinia) nonché modificazioni a carico dei tessuti non danneggiati (iperalgia secondaria).

Tale risposta si prolunga nel tempo anche dopo la cessazione dello stimolo alla periferia, potendo perdurare solo poche ore o al massimo qualche giorno dopo la cessazione della stimolazione afferente, ed essere transitoria e quindi fisiologica, o perdurare settimane o anche anni dopo la fine dell'evento causale, configurandosi come permanente e quindi patologica.

Nel dolore patologico si instaurano infatti fenomeni di ipereccitabilità centrale (spinale) patologica e permanente, dovuti al fatto che il SNC non è un'entità anatomica stabile ma dinamica, che si modifica strutturalmente in risposta agli stimoli che gli giungono, situazione descritta con il termine di *plasticità neuronale*. Questa trasformazione può essere indotta dalla nocicezione e diventare in grado di mantenere il dolore dopo la risoluzione dello stimolo nocicettivo, trasformandolo in dolore cronico. Tra le modificazioni alla base dei fenomeni di plasticità neuronale si ricordano: 1) l'induzione genica, che modifica il carattere o il fenotipo del neurone, comportando alterazione della densità, della soglia di attivazione e della cinetica dei recettori presenti a livello sinaptico, e di conseguenza incrementando drasticamente la trasmissione del dolore; 2) la riorganizzazione strutturale del tessuto nervoso, che si attua mediante una nuova crescita o germinazione (*sprouting*) dei terminali delle afferenze a bassa soglia (fibre A β , normalmente responsabili della traduzione e trasmissione di stimoli innocui) nelle zone normalmente occupate esclusivamente dai terminali dei nocicettori, e che ha come conseguenza il fatto che stimoli non dolorifici convergono su vie che li trasmettono come algici (vedi dopo) (Wolf, 2004; Mathews, 2008; Fox, 2010).

In aggiunta alle vie eccitatorie ascendenti, recentemente è stata appurata l'esistenza di vie facilitatorie discendenti dal tronco encefalico o dal prosencefalo, la cui funzione fisiologica sembrerebbe essere quella di determinare aumento della capacità dell'animale di avvertire segnali di potenziale pericolo nell'ambiente.

Processi infiammatori e lesioni dei nervi periferici possono comportare attivazione o aumento di questi controlli positivi (e quindi aumento della facilitazione discendente).

L'aumento della facilitazione discendente ha un generale impatto sulla trasmissione sensitiva spinale, facilitando la risalita di input sensitivi da organi cutanei e viscerali. Inoltre i neuroni presenti nel midollo ventromediale rostrale (RVM) non solo rispondono agli stimoli nocivi, ma, quando questi sono ripetitivi, mostrano delle variazioni conseguenti all'"apprendimento". Anche i neuroni dell'RVM vanno cioè incontro a cambiamenti

plastici durante e dopo la lesione del tessuto e l'infiammazione (Wolf, 2004; Mathews, 2008).

Vie inibitorie. Oltre che dai meccanismi di controllo a cancello presenti a livello di corna dorsali del midollo spinale (mediante i quali input dolorifici afferenti vengono controllati dall'attivazione di afferenze non nocicettive), l'attività all'interno del midollo spinale è fortemente influenzata nel senso di una sua inibizione da vie discendenti inibitorie che originano dai centri superiori dell'encefalo. Analgesia profonda può essere prodotta mediante stimolazione elettrica di numerose aree del sistema nervoso centrale, prime fra tutte la sostanza grigia periacqueduttale (mesencefalo) e la sostanza grigia periventricolare (laterale all'ipotalamo). Queste due aree risultano connesse anatomicamente l'una con l'altra e con il midollo rostroventrale, un'altra area con simili proprietà. L'attivazione di queste regioni attiva vie discendenti oppioidergiche, noradrenergiche (agenti attraverso meccanismi mediati dai recettori α_2) e serotonergiche, in grado di inibire gli stimoli dolorosi afferenti a livello di corna dorsali del midollo spinale. In particolare, l'attivazione di vie discendenti serotonergiche ed adrenergiche porta all'attivazione di interneuroni inibitori presenti nelle corna dorsali del midollo spinale che conseguentemente rilasciano oppioidi endogeni (endorfina, encefaline e dinorfina) quali loro neurotrasmettitori, con effetti inibitori sulla trasmissione dell'impulso dolorifico (Lamont e Tranquilli, 2000, Perkowski e Wetmore, 2006, Fox, 2010).

Il sistema inibitorio discendente è dunque un potente sistema di inibizione tonico e fasico in grado di limitare la progressione degli impulsi algici agendo sia pre- che post-sinapticamente; esso fa sì che ad un dato stimolo consegua una risposta appropriata e limitata.

È verosimile che in corso di dolore patologico si verifichi una disinibizione dei sistemi inibitori discendenti, che si rende responsabile di un aumento dell'eccitabilità e quindi del dolore (venendo a mancare il controllo inibitorio) (Wolf, 2004; Mathews, 2008).

Proiezione

Per proiezione si intende la trasmissione del messaggio, lungo i neuroni di proiezione, al talamo, alla sostanza reticolare ascendente, al tronco encefalico ed infine alla corteccia somatosensitiva. La trasmissione ai centri superiori avviene principalmente lungo tre vie, il tratto spinotalamico, quello spinoreticolare e quello spinomesencefalico.

Anche i neuroni di proiezione possono andare incontro, come i neuroni primari, a riverberazione del PTA e ad eccitabilità ectopica, fenomeni che concorrono all'instaurarsi di dolore patologico. Inoltre, anche a livello talamico sembra possano avvenire fenomeni di ipereccitabilità delle strutture nervose (*Ipereccitabilità talamica*), responsabili del perdurare del dolore anche una volta che lo stimolo nocivo sia cessato (Orlandini, 2005).

Integrazione

L'integrazione non è altro che la processazione e l'interpretazione dei segnali entranti dalla corteccia cerebrale, che dà luogo alla percezione cosciente del dolore e alle conseguenti risposte emozionali. Le conoscenze circa i meccanismi di integrazione dello stimolo algico e le modificazioni messe in atto in corso di dolore patologico sono ancora molto lacunose, anche a ragione della forte componente individuale nella risposta. E' però verosimile che, al pari dei cambiamenti che possono attuarsi nelle strutture subcorticali, anche la corteccia sensitiva possa subire una considerevole plasticità (*Ipereccitabilità corticale*), così contribuendo all'esacerbazione della sensazione algica (Orlandini, 2005).

Fisiopatologia del dolore neuropatico

Se è oramai ampiamente riconosciuto che gli animali possano provare dolore acuto, come conseguenza di un trauma, di un intervento chirurgico o di una procedura diagnostica invasiva, si è invece meno propensi a considerare la possibilità che gli animali possano andare incontro a dolore neuropatico.

Essendo però oramai appurato che cani e gatti presentano gli stessi percorsi neurofisiologici e gli stessi meccanismi patogenetici responsabili della attivazione del dolore cronico dell'uomo, è molto verosimile che, a seguito di gravi traumi, di interventi chirurgici invasivi, di disordini infiammatori, neoplastici o metabolici, anche essi possano sviluppare, come l'uomo, dolore neuropatico.

La definizione universalmente data di "dolore neuropatico" è quella di "dolore iniziato o causato da una lesione primaria o da una disfunzione del sistema nervoso" (Merskey e Bogduk, 1994). In questa definizione, tuttavia, resta ancora poco chiaro il significato di *disfunzione*. In alternativa il dolore neuropatico può essere definito come "dolore che si sviluppa come diretta conseguenza di malattie che interessano il sistema somatosensitivo" (Treede et al., 2008). Da tali definizioni si evince che esso risulta da un'anomala attivazione dei percorsi neuronali alla base della percezione del dolore, derivante da un danno o da una disfunzione dei nervi periferici e delle loro radici dorsali (dolore neuropatico periferico) o del midollo spinale e dell'encefalo (dolore neuropatico centrale) (Bennett, 2007).

Contrariamente al dolore infiammatorio, il dolore neuropatico si presenta in assenza di stimolazione dei nocicettori, ma per attivazione ectopica di neuroni periferici presenti in particolari sedi neorecettoriali, o di neuroni centrali. Per questo esso viene considerato come dolore *disnocicettivo*.

Se i meccanismi con cui si instaura il dolore infiammatorio (acuto) sono abbastanza intuitivi e comunque ampiamente riconducibili a quanto riportato nel paragrafo precedente, lo stesso non è per il dolore neuropatico (cronico), alla cui patogenesi concorrono, oltre ai fenomeni di plasticità neuronale appena descritti, anche altri meccanismi che sono ancora oggetto di studio.

Da quanto emerso fino ad oggi, i meccanismi molecolari alla base del dolore neuropatico periferico possono essere ricondotti ad una persistente ipereccitabilità dei nocicettori, ad un aumento dell'eccitabilità delle fibre ascendenti e/o a riverberazione del potenziale di azione, alla formazione di neuromi, alla degenerazione dei terminali centrali, a fenomeni di disinibizione, a ipersensibilità da denervazione dei neuroni centrali deafferentati e a *central sprouting* di terminali centrali indenni.

Il dolore neuropatico centrale è invece ascrivibile a meccanismi molecolari riconducibili verosimilmente ad uno sbilanciamento della trasmissione glutamatergica/GABAergica, soprattutto nell'asse talamo-corticale, e conseguente iperattività dei neuroni talamici e corticali (Orlandini, 2005).

Nell'ottica di completare il discorso sulla fisiopatologia del dolore, di seguito tali meccanismi vengono descritti un po' più nel dettaglio.

Meccanismi molecolari alla base del dolore neuropatico periferico

Dolore da persistente ipereccitabilità dei nocicettori

E' possibile che i nocicettori risultino sensibilizzati anche senza un'infiammazione locale quando, resi più sensibili da un trauma, non tornano al normale livello di eccitabilità dopo la risoluzione del danno tissutale. Ancora non risulta del tutto chiaro cosa determini nei nocicettori la condizione di persistente ipereccitabilità: la possibilità dell'insorgenza di una *infiammazione neurogena* potrebbe rappresentare un'ipotesi di risposta (Orlandini, 2005).

Dolore da dismielinosi

Dolore da demielinizzazione. Nei tratti di fibra nervosa demielinizzati si ha un rallentamento della conduzione nervosa. Nel tentativo di ripristinare la normale conducibilità del nervo, vengono incorporati in queste sedi nuovi canali ionici per il sodio. Questa trasformazione, che è di per sé un meccanismo di compenso, se eccessiva fa sì che la fibra nervosa diventi patologicamente eccitabile, per cui la distorsione meccanica dei tratti demielinizzati evoca risposte elettriche protratte oltre la durata della distorsione stessa e, se il fenomeno interessa le fibre A δ , l'invio di un messaggio nocicettivo patologico. Inoltre, poiché l'attivazione dell'assone o del dentrite avviene lungo il suo decorso, il potenziale di azione (PA) che si produce ha modo di propagarsi antidromicamente perché il tratto di fibra a valle non è in periodo refrattario: si ha quindi la c.d. *riverberazione del PA*.

Dolore da ipermielinizzazione. Nei tratti di fibra nervosa ipermielinizzati, con l'aumento del calibro dell'assone, la durata del PA si prolunga. Se il PA dura più del periodo refrattario nel tratto di fibra a valle, ha il tempo di eccitare, oltre il tratto successivo della fibra, in periodo eccitabile, anche quello che ha appena superato nel mo-

mento in cui questo esce dal periodo refrattario. Si produce quindi un *extra-spike* in grado di procedere ortodromicamente e antidromicamente lungo l'assone, e quindi anche in questo caso la *riverberazione del PA* (Orlandini, 2005).

Dolore da neuroma (dolore da neuropatia assonale)

Si ha il dolore da neuroma a seguito della sezione dei neuriti distalmente al ganglio della radice dorsale (o alla corrispondente struttura dei nervi cranici).

Quando la fibra nervosa è interrotta, il trasporto assoplasmatico si arresta nella sede dell'interruzione, dove i fattori di crescita si accumulano e stimolano l'allungamento del moncone prossimale nel tentativo di ricongiungerlo a quello distale per ripristinare la continuità dell'assone. Se la fibra nervosa è del tutto interrotta e con essa è interrotto l'assolemma, oppure se la distanza tra i due monconi è eccessiva, il processo fallisce e, invece di ripristinare la continuità della fibra, il moncone prossimale produce delle gemmazioni (*peripheral sprouting*) che, infiltrando i tessuti circostanti, ripiegandosi su se stesse e aggrovigliandosi producono il *neuroma da amputazione*, dove vengono incorporati canali ionici per il sodio e il cloro e recettori adrenergici normalmente destinati all'estrema periferia dell'assone.

Oltre all'incorporazione di neorecettori, il neuroma si caratterizza per l'instaurarsi di efapsi, cioè di cortocircuiti fra fibre afferenti integre e fibre danneggiate in rigenerazione. A causa di tali processi, i neorecettori delle gemmazioni possono essere indotti a scaricare dall'attività delle fibre afferenti limitrofe. Inoltre, a seguito di efapsi tra fibre efferenti simpatiche e afferenti somatiche, si ha il trasferimento dell'efferenza simpatica sulle afferenze nocicettive somatiche che giustifica, nel dolore da neuroma, una compartecipazione del sistema simpatico (*sympatetically maintained pain*).

Oltre alla produzione del neuroma, a seguito dell'interruzione delle fibre nervose distalmente al ganglio può verificarsi una degenerazione transganglionare dei terminali centrali delle fibre C, a cui fa seguito gemmazione (*central sprouting*) a questo livello dei terminali delle fibre A β . Nel caso di una lesione distale al ganglio, infatti, la lamina II del corno dorsale del midollo, che normalmente riceve le afferenze C, viene privata di questo tipo di afferenze, che degenerano; contemporaneamente i terminali centrali delle fibre A β , che di solito raggiungono soltanto le lamine III e IV, si connettono anche con la lamina II. Questa trasformazione morfofunzionale del corno dorsale del midollo spinale fa sì che le afferenze tattili e propriocettive che percorrono le fibre A β , essendo in grado di attivare i neuroni centrali che normalmente sono attivati dalle fibre C, vengono percepite come dolorose (Orlandini, 2005).

Dolore da deafferentazione

Il dolore da deafferentazione è dovuto ad una lesione del primo neurone a livello del ganglio della radice dorsale

(o della corrispondente struttura dei nervi cranici) o dei dendriti, vale a dire in una sede prossimale al ganglio. Una lesione nervosa del ganglio o prossimale al ganglio comporta degenerazione dei terminali centrali, disinibizione, ipersensibilità da denervazione dei neuroni centrali deafferentati e *central sprouting* di terminali centrali indenni (Orlandini, 2005).

Meccanismi molecolari alla base del dolore neuropatico centrale

Lesioni ad ogni livello del nevrasso possono causare dolore neuropatico centrale. In particolare, può trattarsi di una lesione nella prima sinapsi a livello del corno dorsale del midollo spinale, nelle vie ascendenti nel midollo spinale e nel tronco encefalico, nel talamo, nella sostanza bianca sottocorticale e/o nella corteccia. Per molto tempo si è ritenuto che una disfunzione simpatica giocasse un certo ruolo nel dolore centrale. Più recentemente è stata avanzata l'ipotesi che il dolore centrale sia dovuto alle lesioni del sistema spinotalamico. Il dolore centrale potrebbe anche essere dovuto ad uno sbilanciamento della trasmissione glutamatergica/GABAergica nel SNC e soprattutto a livello dell'asse talamo-corticale: come conseguenza della denervazione, la ridotta attività GABAergica dovuta al ridotto numero dei GABA-recettori porterebbe ad iperattività glutamatergica con attivazione degli NMDA-recettori nel talamo e conseguente iperattività dei neuroni talamici e corticali. Infine non è da escludere che resti nel SNC una rappresentazione della sensibilità somatica delle regioni denervate, corrispondente ad una traccia mnemonica che potrebbe essere attivata molto tempo dopo la lesione, spiegando il lungo intervallo prima della comparsa del dolore in qualche paziente (Orlandini, 2005).

Conclusioni

In corso di dolore fisiologico, solitamente evocato da uno stimolo transitorio e di relativa intensità, le modificazioni dinamiche che si attuano a carico del sistema nervoso sono temporanee, perdurando solo il tempo necessario all'organismo per ripristinare l'omeostasi alterata dell'insulto algico (Loeser e Melzac, 1999). In sostanza, quando il danno creato dall'insulto non è particolarmente grave, i fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale tendono a dissiparsi fino a cessare, una volta venuto meno lo stimolo nocivo o man mano che il tessuto guarisce e l'infiammazione si riduce (Pasero, 2004).

Al contrario, stimoli nocivi particolarmente elevati sono in grado, modificando permanentemente le funzioni del midollo spinale, di esaltare i meccanismi di sensibilizzazione nervosa, e di determinare di conseguenza l'insorgenza di dolore cronico anche dopo un danno acuto (Loeser e Melzac, 1999). Inoltre, 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 (Pasero, 2004).

Il dolore cronico o patologico, che non è né autolimitante né transitorio, e che generalmente risulta associato ad un danno tessutale significativo, non ha nessuna funzione biologica, non ha un ruolo adattativo, è debilitante ed ha un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente. Quando una qualsiasi condizione algica diventa cronica, il dolore non può più essere considerato un sintomo fisiologicamente protettivo, ma anzi può comportare effetti dannosi per l'organismo (Otto e Short, 1998).

Bibliografia

1. ACVA position paper on pain treatment. <http://www.ACVA.org>
2. Bennet M.I. Theories, history, and current taxonomy. In Bennet M.I.: Neuropathic pain. Oxford University Press, Oxford, 2007: pp. 3-8
3. Burian M. e Geisslinger G. (2005). Cox-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & Therapeutics*, **107**, 139-154
4. Fox S.M. Physiology of pain. In Fox S.M. Chronic pain in small animal medicine. Manson Publishing, London, 2010, pp.11-73
5. Gogny M.: La gestion de la douleur. 8th Congress on equine medicine and surgery. Chuit, Kuffer e Montavon Eds. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2003
6. Lamont L.A. e Tranquilli W.J.: Physiology of pain. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, 2000, **30**, 703-728
7. Lamont L.A., Tranquilli W.J. Physiology of pain. *Vet. Clin. of North Am. Small Anim. Pract.* 2000; **30**: 703-728
8. Lascelles D. e Wateman A.: Analgesia in cats. *In Practice*, 1997, April, 203-213
9. Leonardi F. : Il dolore negli animali: sintomatologia, diagnosi, terapia e prevenzione:parte 1. *Bollettino AIVPA*, 2007, **1**, 29-37
10. Loeser J.D. e Melzack R.: Pain: an overview. *The Lancet*, 1999, **353**, 1607-1609
11. Mathews K.A. Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 2008, **38**: 1365-1414
12. Merskey H.M., Bogduk N. Classification of Chronic Pain, 2nd ed., 1994, IASP Press, Seattle, p. 211
13. Muir W.W.: Meccanisms of pain and their therapeutic implications. *JAVMA*, 2001, **219**, 1346-1356
14. Nolan A.: The pharmacology of analgesic drugs in small animals. *Proceedings of the 29th World Congress of the WSAVA*, october 5-9 2004, Rhodes, Greece
15. Orlandini G. Elementi di fisiopatologia del dolore. In Orlandini G: La semeiotica del dolore: i presupposti teorici e la pratica clinica. Delfino A. editore, Roma 2005, pp. 31-149
16. Otto K.A, Short C.E.: Pharmaceutical control of pain in large animals. *Applied animal behaviour science*, 1998, **59**, 157-169
17. Pasero C.: Pathophysiology of neuropathic pain. *Pain Management Nursing*, 2004, **5** (n. 4), 3-8
18. Perkowski S.Z., Wetmore L.A. The Science and Art of Analgesia. In: Gleed R.D. e Ludders J.W.: Recent advances in Veterinary anesthesia and analgesia: companion animals. International Veterinary Information Service (IVIS) (www.ivis.org), Ithaca, New York 2006
19. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G. et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; **70**: 1630-1635
20. Waterman-Pearson A.E.: Analgesia. In: Seymour A. e Gleed R.D.: *Manual of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. Iowa State Press, 1999, 59-70
21. Woolf C.J. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci.* 2004; **74**: 2605–2610

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE

Giorgia della Rocca ed Emilio Feltri¹

Centro di Studio sul Dolore Animale (CeSDA)
Facoltà di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Perugia
<http://centri.unipg.it/cesda>

NOTA: Poiché la classificazione del dolore prescinde dalla specie considerata, quanto segue è stato interamente estrapolato dal libro del dott. Guido Orlandini: "La semeiotica del dolore: i presupposti teorici e la pratica clinica" (Delfino A. editore, Roma 2005), che presenta tale classificazione in maniera particolarmente circostanziata e chiara, anche se riferita alla specie umana.

Per una trattazione più completa si rimanda al testo succitato.

Introduzione

Per una miglior comprensione del dolore e delle possibili implicazioni terapeutiche è importante poter operare una sua classificazione.

La classificazione del dolore può essere effettuata sulla base:

- dei caratteri (acuto, persistente o cronico)
- della sede della lesione
- della sua espressione topografica.

In ciascuna classificazione saranno evidenziati ulteriori meccanismi fisiopatologici alla base della produzione di dolore.

1. CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE SULLA BASE DEI CARATTERI (DOLORE ACUTO, PERSISTENTE E CRONICO)

La classificazione del dolore acuto, persistente e cronico come riportata di seguito, fa riferimento al testo del dott. G. Orlandini "La Semeiotica del Dolore" (Orlandini, 2005), di cui si condivide l'approccio nosologico.

Mentre la letteratura parla di dolore acuto e cronico e considera sinonimo di cronico l'aggettivo persistente, il dott. Orlandini distingue come realtà separate il dolore acuto (nocicettivo), il dolore persistente (nocicettivo o disnocicettivo) ed il dolore cronico (non nocicettivo), soprattutto in vista delle implicazioni prognostiche e terapeutiche. Infatti, il dolore nocicettivo è il più facile da trattare, quello disnocicettivo può essere trattabile mentre il dolore non nocicettivo è pressoché intrattabile.

Dolore acuto

È acuto il dolore nocicettivo, di breve durata, nel quale è ben evidente il rapporto di causa/effetto. Questo dolore si esaurisce quando cessa l'applicazione dello stimolo o ripara il danno che ne è responsabile. In altre parole, lo stimolo nocicettivo applicato transitoriamente sui nocicettori provoca il dolore acuto che è tessutale, nocicettivo, fisiologico, subordinato al danno attuale (*tissue injury pain*) o potenziale (*transient pain*) del tessuto, con una distribuzione topografica ben definita sia quando si presenta come dolore primario, sia quando si presenta come dolore secondario riferito o riflesso. Un'altra caratteristica fondamentale del dolore acuto è di rispondere alle misure antinocicettive: questa caratteristica è condivisa dal dolore persistente ma non da quello cronico.

Esempi di dolore acuto sono il dolore post-operatorio, il dolore delle coliche renali e biliari ed il dolore da trauma (Orlandini, 2005).

Dolore persistente

È dolore persistente quello causato dal permanere della nocicezione che sostiene il dolore tessutale o dei meccanismi disnocicettivi che sostengono quello neuropatico. Questo dolore, per quel che concerne il rapporto di causa/effetto, conserva le caratteristiche del dolore acuto e, dal punto di vista eziopatogenetico, dipende dal persistere di fattori causali sicuramente organici. Esempi di dolore persistente sono il dolore da artrosi, dove la persistenza della lesione anatomica giustifica il ripresentarsi del dolore ad ogni movimento dell'articolazione, il dolore associato alle malattie neoplastiche, dove la causa del dolore ed i traumi tessutali continuano ad essere operanti, ed i dolori neuropatici, dove il danno del tessuto nervoso continua ad essere responsabile della disfunzione delle vie nocicettive. Anche nel dolore persistente come in quello acuto si ha di solito una buona risposta agli analgesici e, in generale, alle misure antinocicettive o nel caso di dolore neuropatico ai farmaci antidisnocicettivi (antidepressivi triciclici, anticonvulsivanti ed anestetici locali).

Tale classificazione, che considera persistente anziché cronico il dolore neuropatico, è in disaccordo con la letteratura corrente. Essendo dovuto ad una patologia cronica del sistema nervoso, il dolore neuropatico è infatti generalmente considerato un dolore cronico. In realtà,

¹ Libero professionista Anestesiologo Veterinario (Tortona - Alessandria)

il dolore neuropatico non soddisfa la caratteristica essenziale del dolore cronico, vale a dire la mancanza di rapporto fra la causa e l'effetto. Nel dolore neuropatico, infatti, tale rapporto è mantenuto.

Nel tentativo di andare incontro alla letteratura corrente, Orlandini (2005) propone che, se si vuole continuare a considerare cronico il dolore neuropatico, occorre distinguere un primo tipo di dolore cronico, che corrisponde al dolore persistente disnocicettivo, e un secondo tipo di dolore che corrisponde al dolore cronico propriamente detto (o non nocicettivo – vedi dopo). Il dolore neuropatico si configurerebbe nel **dolore cronico del 1° tipo** (variante del dolore persistente) o dolore persistente disnocicettivo, vale a dire quel dolore provocato dall'attivazione ectopica o dall'autoeccitazione delle vie della nocicezione e subordinato al danno delle vie della nocicezione (quindi neuropatico e potenzialmente trattabile) (Orlandini, 2005).

Dolore cronico

La caratteristica essenziale del dolore cronico è il suo perdurare dopo la risoluzione della causa: in altre parole, è dovuto al venir meno del rapporto causa/effetto che caratterizza il dolore acuto e quello persistente.

La letteratura specialistica considera ancora cronico il dolore che dura più di tre-sei mesi o per sempre o, in alternativa, quello che dura un certo tempo dopo la risoluzione della causa (IASP 1986), non facendo alcuna distinzione fra il dolore cronico ed il dolore persistente. Il dolore cronico, inteso secondo la definizione cronologica, potrebbe pertanto essere prodotto sia da cronici meccanismi algogeni nocicettivi tissutali, che da meccanismi neuropatici o da anomalie della funzionalità del SNC.

Orlandini invece propone per il dolore cronico la seguente definizione (che va oltre i soli criteri cronologici): *è cronico il dolore che, indipendentemente dalla durata, è sostenuto da una modificazione plastica, stabile, dei circuiti neuronali centrali che facilita l'elaborazione degli stimoli nocicettivi e non nocicettivi in emozione dolore*. È dolore cronico dunque quel dolore in cui risulta completamente perso il rapporto causa/effetto, e che si configura pertanto in un dolore non nocicettivo (che Orlandini classifica come **cronico di 2° tipo**).

Probabilmente, a definire la cronicità del dolore sono le modificazioni plastiche del SNC indotte dalla lesione algogena nocicettiva o disnocicettiva. A causa di queste modificazioni, i circuiti neuronali centrali attivati dalla lesione algogena restano attivi anche quando tale lesione non sussiste più, essendosi consolidati come una traccia di memoria. In altre parole, l'elaborazione spontanea del dolore per un meccanismo mnesico provoca il dolore cronico che riconosce lo stesso substrato molecolare che conduce alla formazione delle tracce di memoria, è non nocicettivo e quanto ad origine si potrebbe definire *intellettivo*.

Non si hanno mezzi per neutralizzare i meccanismi attivati della modificazione plastica del SNC. Neppure gli analgesici più potenti sono efficaci perché il meccanismo patogenetico non è la nocicezione.

I caratteri del dolore acuto, persistente e cronico sono riassunti nella tabella che segue (Tabella 1). Come già menzionato, la distinzione fra questi dolori è importante sul piano della decisione terapeutica e su quello prognostico (Orlandini, 2005).

Tab. 1: Schema riassuntivo dei caratteri del dolore acuto, persistente e cronico (da Orlandini, 2005)

MODI D'ESSERE DEL DOLORE	CARATTERI SALIENTI	ORIGINE	PATOGENESI
Acuto	Nocicettivo, trattabile	Tessutale	Stimolo transitorio sui nocicettori
Persistente nocicettivo	Nocicettivo, trattabile	Tessutale	Stimolo protratto sui nocicettori
Persistente disnocicettivo o cronico (tipo I)	Disnocicettivo, trattabile	Neuropatica	Attivazione ectopica/ autoeccitazione delle vie della nocicezione
Cronico (tipo II)	Non nocicettivo, intrattabile	Intellettiva (Psicogena)	Elaborazione spontanea del dolore

2. CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE SULLA BASE DELLA SEDE DELLA LESIONE ALGOGENA

La classificazione in base alla sede della lesione algogena, evidenziata in Tabella 2 è il tentativo di riunire le sindromi algiche in categorie patogenetiche generali entro le quali sono variamente rappresentati i meccanismi patogenetici fondamentali.

In base alla sede della lesione algogena distinguiamo il dolore tessutale, neuropatico, psicogeno e di origine patogenetica sconosciuta o incerta.

Dolore tessutale

Il dolore tessutale (o recettoriale) è quello normale e fisiologico che si produce quando gli stimoli esogeni meccanici, termici e chimici nel range d'intensità della nocicezione applicati sui tessuti ed i metaboliti algogeni endogeni prodotti dal danno tessutale eccitano l'estremità distale del primo neurone. Nel dolore tessutale, quindi, la lesione algogena si trova nei tessuti. Come tale, esso è un *dolore nocicettivo*, in grado di segnalare il danno, in atto o potenziale, nella sede dov'è avvertito (dolore primario) o in sedi correlate (dolore secondario). Il dolore tessutale è prodotto dagli stimoli potenzialmente o at-

tualmente lesivi per il tessuto sul quale sono applicati. Nel primo caso si ha quello che è stato definito *transient pain* e nel secondo il dolore da danno dei tessuti (*tissue injury pain*). La differenza consiste nel fatto che nel primo caso non vi è un effettivo danno tessutale mentre nel secondo questo è realmente presente. Inoltre, nel primo caso i nocicettori lavorano in condizioni basali mentre nel secondo sono stati sensibilizzati dai prodotti della flogosi e presentano quindi una soglia d'eccitazione più bassa. In queste condizioni si ha un'aumentata risposta recettoriale agli stimoli nocicettivi (iperalgisia) e la possibile attivazione da parte di stimoli, come il tatto, che abitualmente non evocano dolore (allodinia). Inoltre, il dolore è presente anche senza stimoli esogeni perché nel tessuto leso oltre ai prodotti che sensibilizzano i nocicettori (prostaglandine), ve ne sono altri (kinine) che li eccitano direttamente.

A seconda della sede dei nocicettori e dell'organizzazione anatomica delle fibre nervose afferenti (che possono essere distinte in afferenze dai tessuti superficiali, dai tessuti profondi somatici e dai tessuti profondi viscerali), il dolore tessutale si distingue in *superficiale*, *profondo somatico* e *profondo viscerale* (Orlandini, 2005).

Dolore tessutale superficiale

E' tessutale superficiale il dolore dovuto agli stimoli nocicettivi che agiscono sulla cute o sugli altri tessuti che con essa condividono l'origine embriologica, quali i den-

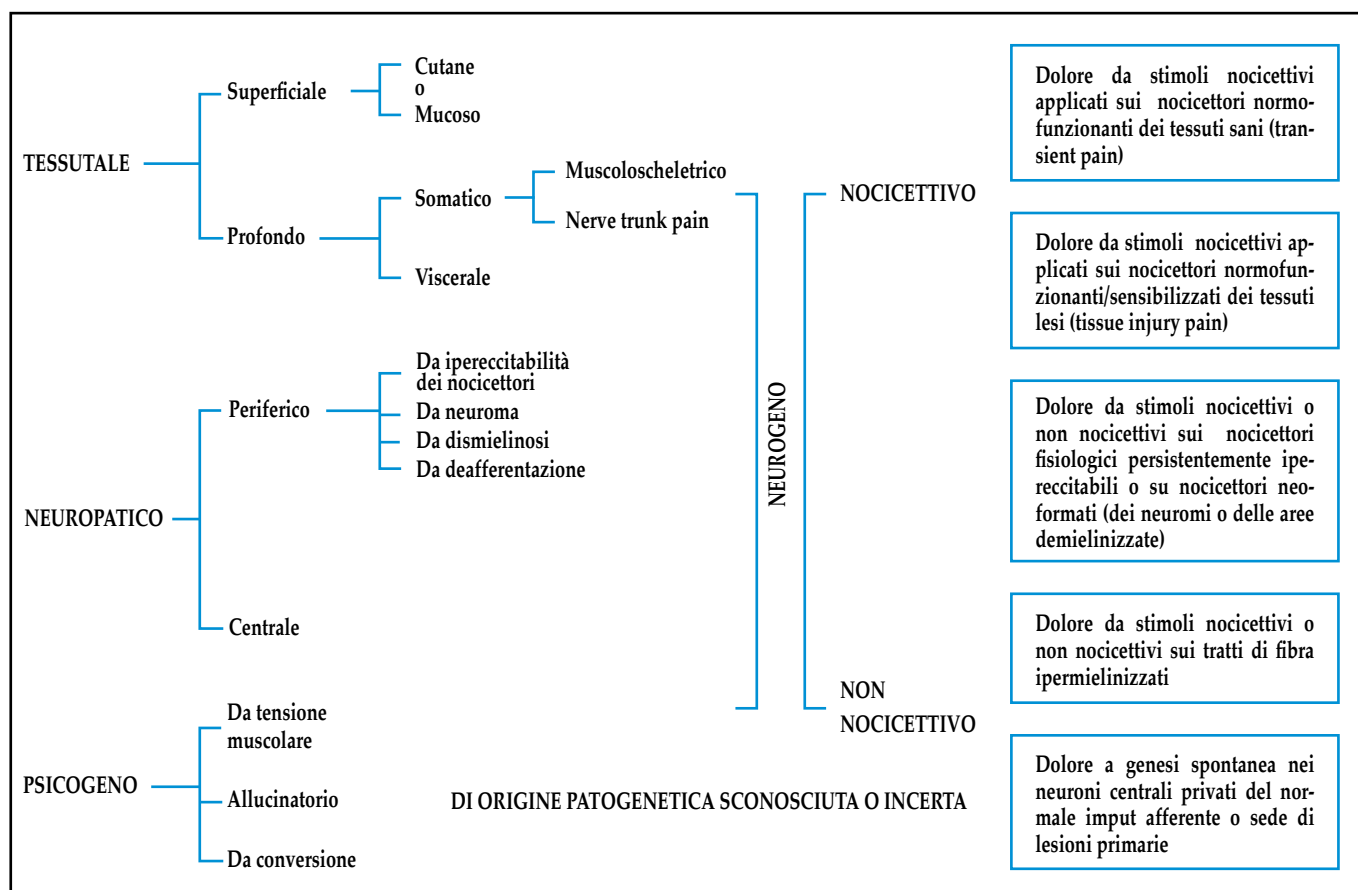


Tabella 2: Classificazione patogenetica del dolore in base alla sede della lesione algogena (da Orlandini, 2005)

ti, alcuni tessuti dell'occhio e sulle mucose visibili.

Le situazioni cliniche più frequenti in cui s'incontra il dolore tessutale superficiale sono gli esiti dei traumi sulla cute o le mucose (soluzioni di continuo, ematomi sottocutanei, ecc.), le reazioni infiammatorie dermatologiche - quali l'eritema solare, le radiodermiti (a seguito di trattamenti radioterapici a scopo antitumorale), i geloni, le candidosi (in particolare la candidosi vulvare e la balanopostite), l'herpes simplex e lo zoster -, le ustioni (che possono essere di I, II o III grado), le modificazioni patologiche di cute e mucose indotte dall'ischemia (che deriva dalla necrosi della cute o delle mucose e che si esprime con la comparsa di ulcere o gangrena) e dall'infiltrazione tumorale che fa seguito ad uno sviluppo tumorale necrotico-ulcerativo (es. carcinomi delle labbra, della bocca, della lingua, dell'orofaringe, della faccia, della vulva, del pene, dello scroto e dell'ano).

Il dolore superficiale è avvertito esattamente dove agisce lo stimolo nocicettivo, configurando si sempre come dolore primario, ed è quindi ben localizzato ed accuratamente definito nei suoi caratteri spazio-temporali. Esso si accompagna a segni locali di danno dei tessuti (soluzione di continuo, ustione, ematoma, infiltrato infiammatorio, focolaio purulento o trasformazione neoplastica) che rende relativamente semplice la diagnosi patogenetica. Inoltre, esso ha carattere urente e/o puntorio-lancinante, può associarsi ad aumento e distorsione della sensibilità (iperalgia ed allodinia) e spesso è incident (incentivato dal movimento) (Orlandini, 2005).

Dolore tessutale profondo somatico

Localizzato più imprecisamente di quello superficiale ma meglio di quello viscerale, il dolore tessutale profondo somatico può esprimersi come dolore primario o secondario (riferito o riflesso - vedi dopo) e, per quanto riguarda il tessuto da cui deriva, come dolore muscoloscheletrico o come dolore che origina dalle strutture nervose (*nerve trunk pain*).

Dolore muscoloscheletrico

Il dolore muscoloscheletrico deriva dall'attivazione dei nocicettori dei muscoli (dolore muscolare o miogeno), delle ossa (dolore osteogeno), delle articolazioni e dei tessuti periarticolari (dolore articolare e periarticolare), dei vasi (dolore vasogeno), delle sierose parietali e della dura madre (dolore durale).



Il **dolore muscolare** può essere dovuto ad un danno muscolare organico (in genere correlato all'attività fisica) o ad un danno muscolare funzionale (trigger points e sindromi miofasciali).

Il dolore muscolare può verificarsi durante l'attività fisica, e in questo caso dipende dalla difettosa irrorazione sanguigna nel muscolo, che comporta un accumulo di acido lattico e di altri metaboliti (istamina, acetilcolina, serotonina, bradichinina, potassio e adenosina), e recede in pochi secondi o minuti al termine dell'attività, con un adeguato periodo di riposo e rilasciamento del muscolo che permette al torrente circolatorio di rimuovere i cataboliti. Il dolore muscolare può anche esordire circa 8 ore dopo il termine dell'esercizio fisico e raggiungere la sua massima intensità in 1-2 giorni: in questo caso esso può essere dovuto all'accumulo locale di metaboliti, come nel caso precedente, o al danno diretto del muscolo. Nel caso dell'accumulo di metaboliti sarebbero in causa macromolecole (come MIF o fattore inibente i macrofagi, MAF o fattore attivante i macrofagi, LIF o fattore inibente i leucociti, attori liberanti la serotonina e l'istamina, fattori chemiotattici per i neutrofili ed i macrofagi, ecc.) che, per le loro dimensioni, hanno maggiori difficoltà a passare dalla sede di produzione al torrente circolatorio e quindi non vengono prontamente rimossi col rilasciamento muscolare, potendo così eccitare più a lungo i nocicettori. Nel caso del danno diretto del muscolo, questo può essere dovuto all'impegno eccessivo di un muscolo non allenato, all'aggressione da parte di processi infiammatori (come nella polimiosite e nella dermatomiosite), infettivi (come nelle infezioni batteriche o virali, specie da virus influenzali) o reumatici (come nella polimialgia reumatica) o, infine, al trauma diretto del muscolo (con rottura del tessuto e danno delle fibre nervose, iperdistensione ed iperpressione intramuscolare da edema ed eventuale ematoma cui consegue la liberazione locale di calcio e mioglobina). Il dolore da danno muscolare funzionale è un ulteriore tipo di dolore miogeno, non strettamente correlato all'attività fisica ma sostenuto dai trigger points miofasciali che configura le frequentissime *sindromi miofasciali*. Queste sono responsabili di un dolore persistente o ricorrente, riferito a particolari gruppi muscolari, diversi e specifici a seconda della sede dei trigger points.

Il **dolore osseo** origina non solo nel periostio e nella compatta, qualora sedi di processi flogistici, ma anche dalla spongiosa e dal canale midollare, anche in assenza di processi flogistici in atto. In particolare, la distensione del canale midollare provoca dolore per eccitazione meccanica dei nocicettori del canale midollare e della compatta, e la distruzione della cartilagine articolare nell'osteoartrosi espone i nocicettori dell'osso spongioso subcondrale agli stimoli meccanici. In definitiva, l'osso provoca dolore quando sono stimolati meccanicamente o danneggiati il periostio, la compatta, la spongiosa o il canale midollare. Nella spongiosa e nel canale midollare si evoca il dolore quando in queste strutture aumenta la pressione, come negli ematomi e nell'osteomielite, quando in esse si ha un processo necrotico e quando le lamelle ossee sono fratturate o microfratturate. Il danno del pe-

riostio, a sua volta, è prodotto dal suo sollevamento, dalla sua distorsione o dalla sua distensione nelle infezioni, nei tumori e nella congestione vascolare, nonché dalla sua interruzione nelle fratture e nelle microfratture. Infine, nell'interessamento tumorale dell'osso, si ha dolore per due diverse cause: la crescita del tumore nell'osso e la produzione delle fratture patologiche.

La crescita del tumore nell'osso comporta effetti osteolitici ed osteoblastici con produzione locale di prostaglandine e metabolici algogeni. La distensione meccanica del periostio, la soluzione di continuo nella compatta e nella spongiosa e la liberazione dei metabolici algogeni causano la stimolazione dei nocicettori sensibilizzati dalle prostaglandine.

Poiché l'articolazione è una struttura complessa che comprende oltre ai tessuti articolari veri e propri (capsula, sinovia, menischi e legamenti) anche tessuti non articolari (l'osso adiacente, la cartilagine, i legamenti, le borse mucose ed i vasi), quello che sul piano clinico definiamo **dolore articolare** è patogeneticamente un dolore che origina dalle varie strutture assemblate a formare l'articolazione, e può essere dovuto a traumi, distorsioni, lussazioni, processi infiammatori, ecc. che coinvolgono appunto l'articolazione.

La rottura dei tendini e la flogosi all'inserzione (*entesite*) provocano **dolore tendineo e dalle inserzioni tendinee**.

Il **dolore vasogeno** è il dolore che origina dalla stimolazione dei nocicettori del vaso (ad es. per acuta distensione arteriosa a monte di un'ostruzione, quale si ha negli aneurismi dei grossi vasi, specie l'aorta, per flogosi della parete vasale, come si ha nelle arteriti, nella tromboflebite, nelle varici e per invasione neoplastica delle pareti vasali). A seconda dell'origine della nocicezione (grandi vasi centrali toraco-addominali e del distretto splanchnico o vasi degli arti), il dolore vasogeno è viscerale o somatico.

Infine il **dolore durale** è quello dovuto alla stimolazione di nocicettori localizzati negli strati superficiali delle porzioni ventrolaterali della dura madre, che contribuisce alla genesi del dolore tessutale in corso di radicolopatie (Orlandini, 2005).

Nerve trunk pain

Il *nerve trunk pain* è un dolore neurogeno non neuropatico dovuto alla flogosi dell'interstizio neurale. In esso la nocicezione originerebbe dai *nervi nervorum* che costituiscono l'innervazione intrinseca del nervo, producendo un dolore localizzato in profondità nella sede sella struttura anatomica dolente.

Il *nerve trunk pain* è avvertito profondamente e non sulla cute, approssimativamente nella sede della struttura interessata. Essendo il nervo periferico una lunga struttura tubulare, la sede dove il dolore è sentito può essere un intero arto e può avere i caratteri del dolore primario o del dolore secondario riferito (Orlandini, 2005).

Dolore tessutale profondo viscerale

In condizioni normali, gli stimoli atti a provocare il dolore viscerale sono diversi da quelli che provocano il dolore somatico: i nocicettori dei visceri rispondono infatti a stimoli quali la distensione della parete e la contrazione della tonaca muscolare nel caso dei visceri cavi (come l'uretere, lo stomaco, l'intestino, l'utero), la distensione rapida della capsula nel caso dei parenchimi (come il fegato, la milza ed il pancreas), l'ischemia transitoria della tonaca muscolare (come nel caso dell'angina pectoris), la necrosi della tonaca muscolare (come nel caso dell'infarto miocardio, dell'infarto intestinale e nella pancreatite acuta), la trazione sui legamenti viscerali e l'azione irritante di sostanze chimiche (come si verifica a livello della mucosa dell'esofago, dello stomaco e del duodeno). Si tenga presente, però, che in presenza di processi flogistici, per l'attivazione dei nocicettori silenti, anche i visceri diventano ricettivi alla puntura, alla causticazione ed al pinzamento.



Le più comuni espressioni cliniche del dolore viscerale concernono quello che origina dai parenchimi, dai visceri cavi, dai legamenti dei visceri e dalle arterie viscerali.

Il **dolore che origina dai parenchimi** (fegato, milza, reni) è il prodotto della distensione delle strutture capsulari di rivestimento che sono riccamente innervate. Tale dolore si ha solo quando la distensione è rapida, come in un'emorragia massiva, non quando è lenta e progressiva. Questo meccanismo è quindi responsabile di un dolore

acuto: raramente si ha dolore persistente da nocicezione nel parenchimi. Gli esempi più comuni del dolore che origina dai parenchimi sono rappresentati dalla distensione acuta della capsula glissoniana per un'improvvisa emorragia, dalla congestione splenica da sforzo fisico (responsabile del dolore al fianco sinistro) e dall'idronefrosi acuta. Per contro, le metastasi epatiche, pur sovvertendo grossolanamente il parenchima e determinando una cospicua epatomegalia non s'accompagnano a dolore.

La **nocicezione che origina dai visceri cavi** (bronchi, faringe, esofago, stomaco, intestino, vescica, utero) o dai sistemi duttali di organi parenchimatosi (vie biliari, dotto pancreatico, ureteri) provoca dolore con diversi mec-

canismi che includono processi flogistici a carico della mucosa che riveste la superficie interna del viscere (es. ulcera peptica), distensione della parete muscolare (un processo patologico di un viscere cavo può produrre ostruzione del lume cui conseguono la sovradistensione a monte, un'intensa contrazione della muscolatura liscia, l'ischemia delle pareti ed il dolore a tipo colica) e ischemia (es. infarto miocardio e infarto intestinale per danno aterosclerotico e/o compressivo estrinseco delle arterie nutritive delle pareti).

Circa il **dolore che origina dai legamenti dei visceri**, è ben noto che la trazione del mesentere è intensamente algogena. In questo caso si ha un dolore che è in parte viscerale ed in parte somatico, perché sono direttamente stimolati anche i nocicettori della parete addominale (dolore viscerosomatico).

Il **dolore che origina dalle arterie dei visceri** può essere viscerale o somatico a seconda che si tratti di arterie destinate ad irrorare territori viscerali o somatici. Questo dipende dal fatto che le arterie sono innervate da nervi viscerali o somatici a seconda della loro sede anatomica, per cui il dolore che in esse origina ha, di volta in volta, le caratteristiche del dolore viscerale o di quello somatico. Per esempio, le arterie del territorio splancnico sono innervate da nervi viscerali ed una loro eventuale sofferenza rivestirà i caratteri del dolore viscerale, mentre le arterie degli arti sono innervate da nervi somatici ed una loro eventuale sofferenza rivestirà i caratteri di quello somatico. L'esempio più significativo di dolore vasogeno è quello da aneurisma dell'aorta.

La soglia per il dolore varia da un viscere all'altro: è particolarmente bassa nelle sierose come la pleura e il peritoneo, più alta nei visceri cavi ed ancor di più nei parenchimi. Un'altra caratteristica del dolore viscerale, di solito trascurata, è che la sua intensità non è sempre correlabile con l'importanza e la gravità della causa.

A causa della particolare localizzazione e densità delle fibre afferenti viscerali, che rende ragione di una notevole sovrapposizione fra i campi recettoriali delle radici limitrofe, dell'estesa convergenza nel secondo neurone tra afferenze viscerali e somatiche e tra afferenze viscerali provenienti da visceri diversi e della condivisione del percorso ascendente con fibre simpatiche e parasimpatiche, il dolore viscerale risulta quasi sempre mal localizzato, ha carattere sordo, cupo, gravativo ed è accompagnato da malessere generale e riflessi autonomici (come sudorazione, nausea, risposte vasomotorie e variazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca), che non sono evocati dal dolore ma dagli stessi stimoli che causano il dolore.

Dal punto di vista topografico il dolore viscerale può essere *vero, riferito, riflesso e viscerosomatico*. Il primo è un dolore primario (avvertito nella sede della nocicezione), il secondo e il terzo sono secondari (avvertiti rispettivamente a livello di specifici dermatomeri secondo la regola della correlazione metamERICA parziale o sulle strutture muscoloscheletriche o addirittura sulla cute nelle aree metamERICAMENTE correlate col viscere sofferente), il quarto è primario (dovuto ad un processo infiamma-

torio che, partendo da un viscere, affiora sulla superficie del corpo coinvolgendo le strutture somatiche parietali) (Orlandini, 2005).

Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico, che in medicina umana ha tanta importanza nella pratica clinica algologica per l'elevato numero dei pazienti e la difficoltà di curarlo (e di cui è lecito supporre l'esistenza anche in medicina veterinaria), è una possibile conseguenza delle lesioni o delle disfunzioni del tessuto nervoso.

Poiché le differenze fra il dolore tessutale e quello neuropatico sono elevate, quest'ultimo si configura come un'entità a sè stante per i caratteri clinici e gli aspetti patogenetici.

A differenza del dolore da lesioni tessutali che scompare quando il danno ripara, quello neuropatico può persistere mesi, anni o per sempre dopo l'evento che ha prodotto la lesione nervosa.

Mentre il dolore tessutale c'è sempre quando ve ne sono le premesse, quello neuropatico può esserci o no. In altre parole, esso può presentarsi in alcuni individui e non in altri o in alcune situazioni e non in altre, pur in presenza della stessa lesione nervosa.

Il dolore neuropatico si presenta senza stimoli sui nocicettori, ma per l'attivazione ectopica dei neuroni periferici in particolari sedi neorecettoriali o dei neuroni centrali (*dolore disnocicettivo*).

Sulla base della sede della lesione algogena nel sistema nervoso, si considerano il *dolore neuropatico periferico* ed il *dolore neuropatico centrale*,

Il dolore neuropatico include diversi sottotipi, corrispondenti ad altrettanti meccanismi molecolari, quali il dolore da persistente ipereccitabilità dei nocicettori, quello da dismielinosi, quello da neuropatia assonale e quello da deafferentazione (di cui si è già parlato nell'articolo sulla fisiopatologia del dolore), e si esprime con un quadro clinico che varia solo per il carattere dell'andamento d'intensità (uniforme o parossistico), per il modo di presentarsi (spontaneo o provocato) e per il carattere qualitativo-soggettivo (urente, disestesico o spesso, soltanto aching).

Il *dolore neuropatico spontaneo uniforme* (steady pain), è avvertito sulla cute o le mucose (dov'è descritto come urente, puntorio o disestesico) o nei muscoli e nelle ossa (dov'è descritto come crampiforme, pulsante gravativo o semplicemente aching). Tale dolore non è mai avvertito nei visceri, salvo il *phantom pain* da amputazione del retto o della vescica. Il suo andamento dell'intensità è variabile, essendo aggravato dalla fatica fisica, dalle emozioni, dagli stimoli vibratorii e dai cambiamenti meteorologici.

Il *dolore neuropatico spontaneo parossistico* si presenta a crisi improvvise con carattere folgorante o a pugnalata. Esso è tipico di alcune nevralgie post-herpetiche e di alcuni casi di dolore centrale e non va confuso con quello della nevralgia del trigemino che, pur avendo carattere parossistico, è provocato o allodinico. Si noti che i dolori

spontanei (uniforme e parossistico), sono associati al riscontro di aree cutanee con deficit sensitivi, dove con la teletermografia si rileva un'area fredda.

Il *dolore neuropatico provocato* (o allodinico) è associato ad assenza di deficit sensitivi ed a distorsione sensitiva (allodinia), Questa, a sua volta, può essere C-mediata o statica (col concomitante riscontro di un'area calda alla teletermografia) o Aβ-mediata o dinamica (col concomitante-riscontro di un'area fredda). Sul piano clinico può essere arduo distinguere il dolore neuropatico provocato da quello spontaneo.

Per approfondirne gli aspetti patogenetici, distingueremo il dolore neuropatico in base alla sede della lesione nel sistema nervoso, considerando il *dolore neuropatico periferico* ed il *dolore neuropatico centrale*, in accordo con la classificazione patogenetica del dolore in base alla sede della lesione algogena (Orlandini, 2005).

Dolore psicogeno e dolore di origine sconosciuta o incerta

Il dolore psicogeno, che comprende il dolore da tensione muscolare, quello allucinatorio e quello da conversione, e il dolore di origine sconosciuta o incerta, a cui fanno capo le cefalee, le *complex regional pain syndromes* e il dolore da amputazione, non verranno trattati in questo contesto in quanto di difficile riscontro negli animali.

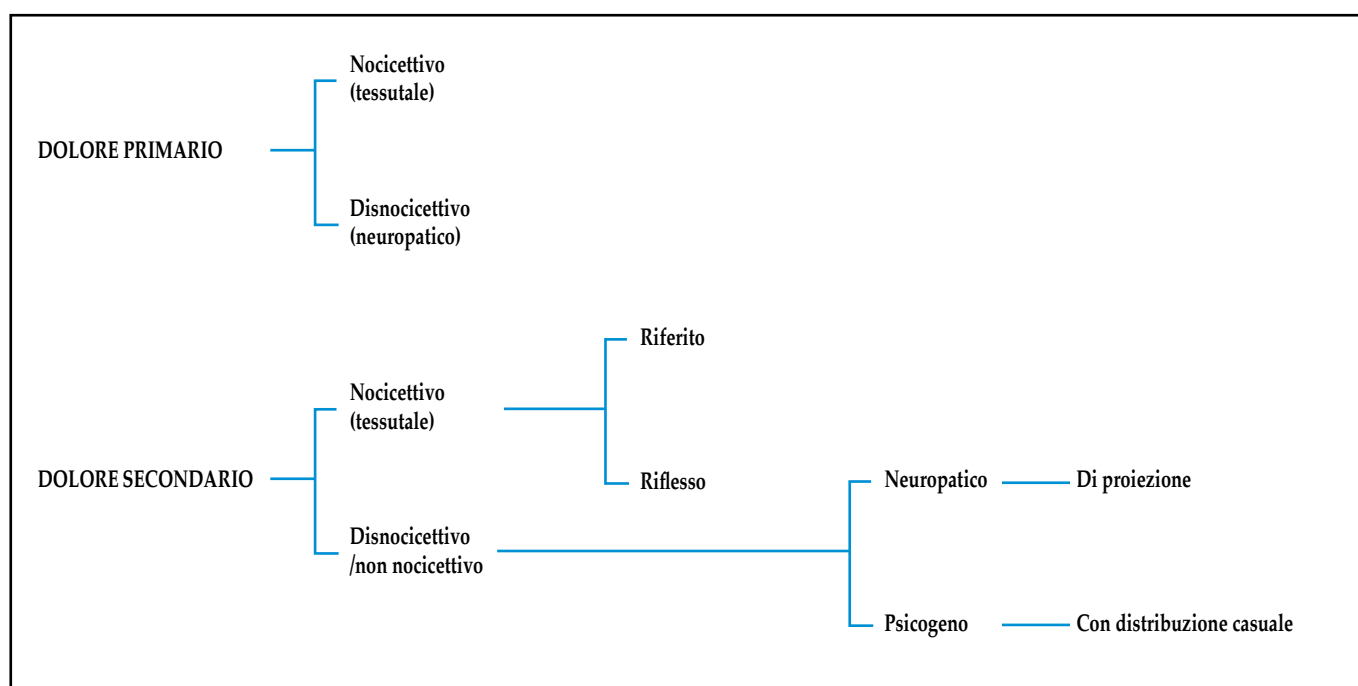
3. CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE IN BASE ALLA SUA ESPRESSIONE TOPOGRAFICA

La coincidenza della sede del dolore e della nocicezione non è frequente, e vi sono molte circostanze dove i due fenomeni non coincidono per nulla. Infatti, solo per alcuni dolori nocicettivi in tessuti riccamente innervati, come la cute, si ha la loro esatta corrispondenza topografica. In tutti gli altri casi, invece, la nocicezione è in una sede ed il dolore è in un'altra, come nel dolore viscerale ed in quello da danno radicolare. Inoltre, se in qualche circostanza è possibile la coincidenza tra la sede del dolore e quella della nocicezione, essa non si verifica mai tra la sede del dolore e quella dei meccanismi algogeni non nocicettivi.

Il dolore si localizza in una certa sede perché in essa vi è la nocicezione o perché speciali meccanismi patogenetici, nocicettivi o no, operanti in una data sede fanno sì che esso sia avvertito in una sede diversa. In tal senso è possibile distinguere il dolore in primario e secondario, come mostrato in Tabella 3.

Dolore primario

È primario il dolore avvertito nella sede dello stimolo nocicettivo per l'impegno dei nocicettori locali, vale a dire quello che soddisfa le regole della corrispondenza topografica. Sono tali molti dolori in corrispondenza di una visibile lesione tissutale e, nell'ambito del dolore neurogeno, quel particolare tipo di *nerve trunk pain* nel tratto di nervo dov'è la flogosi neurale ed il dolore da persistente ipereccitabilità dei nocicettori. Perché il dolore sia primario, il SNC deve poter inserire correttamente lo stimolo nocicettivo nella mappa corporea. Escluso



Tab. 3: Dolore primario e secondario in rapporto alla nocicezione (Orlandini, 2005)

il dolore da persistente eccitabilità dei nocicettori che è neuropatico-disnocicettivo, tutti gli altri dolori primari sono tessutali-nocicettivi.

Dolore secondario

E' dolore secondario quello avvertito in una zona diversa da quella della nocicezione senza coinvolgimento dei nocicettori locali, e quello che determinati meccanismi non nocicettivi producono a distanza dalla sede dove operano. Quindi, può aversi un dolore secondario nocicettivo, vale a dire dovuto alla nocicezione, ed un dolore secondario non nocicettivo, vale a dire dovuto a meccanismi algogeni non nocicettivi.

A sua volta il dolore secondario può essere riferito, riflesso e di proiezione: i primi due sono dolori nocicettivi, il terzo è un dolore disnocicettivo o non nocicettivo.

Dolore riferito

Quando, per la sovrapposizione dell'innervazione periferica e la convergenza dei terminali centrali delle afferenze di strutture somatico-viscerali diverse, il SNC non può inserire correttamente lo stimolo nocicettivo nello schema corporeo, il messaggio da esso avviato è interpretato con meccanismi che, distorcendone la collocazione, producono il dolore riferito. In altre parole, il dolore riferito è dovuto alla convergenza degli impulsi nocicettivi provenienti dalle strutture profonde somatiche o viscerali sugli stessi neuroni centrali che ricevono le afferenze di altre strutture profonde o più spesso da strutture superficiali, ed all'ipereccitabilità centrale. Nel dolore riferito, uno stimolo nocicettivo che origina da una struttura muscolo-scheletrica, per esempio un tendine o un'inserzione tendinea, è avvertito su strutture profonde che condividono l'innervazione con la sede della nocicezione.

Per capire perché la nocicezione in alcuni tessuti produce il dolore locale (primario) ed in altri quello secondario (riferito), si può pensare che la nocicezione che si produce in un tessuto ben provvisto di nocicettori e di fibre nervose afferenti provochi un dolore avvertito localmente e localizzato con precisione: questo è il caso del dolore cutaneo-mucoso, avvertito esattamente dove origina la nocicezione. Per contro, se si è in presenza di un tessuto meno bene innervato, le cui afferenze convergono con quelle di un tessuto ben innervato, è possibile che la nocicezione che origina dal primo sia avvertita nel secondo e che quindi si produca il dolore riferito. E' per questo che il riferimento del dolore avviene per lo più dai tessuti profondi muscolo-scheletrici ad altri o ancor più sovente dai tessuti profondi muscolo-scheletrici e viscerali a quelli superficiali (cute).

Dolore riflesso

E' dolore riflesso quello sostenuto dall'impegno dei nocicettori locali attivati dall'attività efferente indotta dall'input nocicettivo primario: esempi ne sono il dolore da spasmo muscolare, il dolore psicogeno da tensione muscolare ed il dolore viscerale riflesso.

Dolore di proiezione

Il dolore di proiezione è il dolore neuropatico sostenuto da un meccanismo algogeno disnocicettivo o non nocicettivo, provocato dagli stimoli applicati su un assone o un ganglio (sedi non recettoriali) ed avvertito nel territorio innervato da quell'assone o dall'assone corrispondente a quel ganglio. In queste circostanze, il SNC non è in grado di comprendere che lo stimolo proviene da una sede sul decorso della via nervosa afferente anziché dalla periferia, e lo interpreta come se provenisse dal territorio fisiologicamente innervato da quell'assone.