



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A 2014/2015

Campus Universitario di Savona

EDUCAZIONE PER IL MANAGEMENT DEL DOLORE ACUTO

Candidato:

Dott. Ft. Mauro Stefano Carcano

Relatore:

Dott. Ft. OMT Andrea Polli

Sommario

ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	4
IL SISTEMA NERVOSO, LA RECEZIONE E L'ELABORAZIONE DELLO STIMOLO	6
La recezione dello stimolo	6
Il segnale arriva al midollo spinale	8
L'elaborazione cerebrale	12
DANNO TISSUTALE E RISPOSTA INFIAMMATORIA	15
Fase di coagulazione ed emostasi	18
Fase infiammatoria.....	20
Fase proliferativa	24
Fase di rimodellamento.....	26
FATTORI PSICOLOGICI	27
IL CONTRIBUTO DEL NERVO VAGO NELL'INFIAMMAZIONE E NELLA PERCEZIONE DEL DOLORE	31
SISTEMA ENDOCRINO, CORTISOLO E DOLORE.....	35
IMPLICAZIONI CLINICHE NELLA GESTIONE DEL DOLORE.....	39
Informazione ed educazione	40
Fisioterapia e movimento	43
La terapia farmacologica	47
CONCLUSIONI	50
BIBLIOGRAFIA	52

ABSTRACT

Il dolore viene definito come una “spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata ad un danno tissutale reale o potenziale o descritta in termini di tale danno”. Da ciò si evince che il dolore non coincide con la nocicezione e con la semplice risposta ad uno stimolo. Il dolore viene descritto, invece, come un fenomeno complesso regolato da un’attività intersistemica. Si parla, infatti, di sistema psico-neuro-immuno-endocrino o sistema integrato. Il dolore è quindi una risposta individuale che coinvolge anche l’attenzione, le idee, le emozioni, l’esperienza pregressa e le credenze di ciascuno.

In particolare, la capacità del sistema somato-sensoriale di rilevare stimoli nocivi e potenzialmente dannosi dei tessuti è un importante meccanismo protettivo che coinvolge più meccanismi periferici e centrali che interagiscono tra loro. Oltre a questi effetti sensoriali il risultato dell’esperienza dolorosa è influenzato dall’esperienza personale e dai fattori psicologici e ambientali in ogni individuo.

Pertanto, accanto all’evidenza scientifica e all’esperienza clinica, è fondamentale annettere la partecipazione del paziente per ottenere il miglior risultato possibile dal trattamento. E’ utile includere il paziente come parte attiva del processo decisionale tenendo conto dei suoi valori, delle sue preoccupazioni e aspettative. Per rendere il paziente partecipe e cosciente del proprio dolore deve essere informato sui suoi meccanismi. Nel modello olistico proposto dalla classificazione ICF (*International Classification of Functioning*) è sottolineato il fatto che possano essere presenti in qualsiasi disabilità non solo fattori biologici, ma anche psicologici e sociali, e come questi si possano influenzare a vicenda. Una credenza sbagliata potrebbe ostacolare quindi il processo di guarigione!

Accanto alla terapia fisica e farmacologica per la gestione del dolore è necessario associare terapie bio-psico-sociali per la gestione di ansie e paure e un’adeguata informazione per aiutare il paziente a comprendere meglio la propria situazione.

INTRODUZIONE

Il dolore è una parte essenziale della vita poiché protegge dal pericolo anche prima di una lesione ed è essenziale per la sopravvivenza⁵. L'esperienza dolorosa è normale e, anche se sgradevole, è la risposta a ciò che il cervello elabora e giudica essere pericoloso⁵.

Lo scopo della percezione del dolore è quello di rilevare gli stimoli che potrebbero causare danni ai tessuti al fine di innescare processi comportamentali volti a proteggere l'organismo. Di tanto in tanto il sistema deputato alla percezione del dolore sembra agire in modo strano: un arto ferito da un chiodo potrebbe non dolere fino al momento in cui non si nota del sangue nel punto di lesione. Altre volte, particolari patologie (alcuni tipi di cancro) non si manifestano attraverso sensazioni dolorose, ragion per cui possono passare inosservate e divenire letali⁵.

Il dolore è stato definito dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) come “un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno reale o potenziale dei tessuti, o descritta in termini di tale danno” (Merskey & Bogduk, 1994)²². Il dolore è quindi complesso, un'esperienza multidimensionale che non solo ha una componente sensoriale, ma anche una componente cognitiva e affettiva, e componenti motivazionali e comportamentali¹⁵. La definizione della IASP del dolore sottolinea che il dolore non è un fenomeno direttamente osservabile o misurabile, ma un'esperienza soggettiva con un rapporto variabile con i danni ai tessuti. I fattori che potrebbero contribuire all'esperienza dolorosa sono somatici (fisici) e psicologici, così come fattori contestuali dovuti alla situazione o alla cultura²². La percezione dello stimolo (nocicezione) e la sua elaborazione (dolore) sono separati, perciò una persona potrebbe non percepire dolore malgrado un danno tissutale generalmente doloroso. Viceversa una persona potrebbe avere una sensazione dolorosa senza evidenti lesioni^{5, 24, 30}.

Il dolore acuto è definito come “il dolore di recente insorgenza e di probabile durata limitata. Di solito questo tipo di dolore ha una relazione temporale e causale identificabile con un infortunio o una malattia”. Il dolore cronico invece “persiste comunemente al di là del tempo di guarigione di una ferita e spesso non c'è una causa chiaramente identificabile”²². Dalle sole definizioni si comprende come dolore acuto e cronico rappresentano un continuum piuttosto che due unità distinte, e che una maggiore comprensione dei meccanismi di dolore acuto, e quindi un miglior intervento sullo stesso, può migliorare la gestione clinica dei pazienti.

Le informazioni sensoriali percepite sono raccolte e modulate dal sistema nervoso centrale (SNC). La valutazione di questi segnali è estremamente articolata e comprende sia meccanismi a livello del midollo spinale, sia funzioni più complesse come la memoria, il ragionamento e i processi emozionali¹. Gli sforzi cognitivi, comportamentali ed emotivi per affrontare il dolore potrebbero quindi influenzare il dolore stesso¹⁵. Il contesto del dolore è fondamentale. Dolore emotivo e fisico sono correlati in quanto l'elaborazione nel cervello di danno tissutale doloroso e angoscia è molto simile. Studi con risonanza magnetica funzionale lo hanno dimostrato: i processi neurali coinvolti nella percezione dolorosa sono simili sia per uno stimolo fisico e reale, sia per uno stimolo indotto nel quale ci si immedesima^{33, 41, 54}.

Oltre a questi aspetti, molti altri attori sono coinvolti nel processo di controllo del dolore: sono coinvolti il paziente, che cercherà di interpretare e dare un senso ai suoi sintomi, il clinico e il sistema sanitario che forniscono le cure, ma anche i datori di lavoro e la società in generale.

In situazioni estreme, quando il dolore non può essere affrontato perché si è di fronte ad un immediato danno o pericolo maggiore, i sistemi nervoso ed endocrino attivano processi di valutazione e di salvaguardia temporanei che aiutano a proteggere l'individuo. L'istinto di sopravvivenza determina una reazione di "fuggi o combatti" o di totale paralisi, annullando attraverso un processo di analgesia endogena eventuali sintomi^{1, 8}. Nella percezione del dolore sono importanti le interazioni tra il sistema immunitario e il sistema nervoso nel dolore. Le cellule immunitarie rispondono al danno con una risposta infiammatoria che viene percepita dai nocicettori, aumentando la forza sinaptica e alterando la sensibilità al dolore. Dopo l'iniziale attivazione delle cellule immunitarie periferiche e dei nocicettori, si ha la risposta dolorosa acuta che in condizioni normali è coerente con la stimolazione ma, se sottovalutata, è in grado a lungo termine di sviluppare in dolore cronico⁴⁷.

IL SISTEMA NERVOSO, LA RECEZIONE E L'ELABORAZIONE DELLO STIMOLO

Il nostro corpo ha un sistema di allarme, un sistema progettato per avvertire il cervello quando siamo in pericolo. Questo sistema porta il cervello a sapere dove nel nostro corpo è il pericolo e quale sia la sua natura. Ha memoria su tutti i sensi, e possiamo usare queste memorie per evitare il pericolo prima che accada. Il centro di comando di questo sistema di allarme è il cervello: se suonano i campanelli periferici, infatti, non necessariamente si avvertirà dolore⁵.

Si può quindi affermare che il dolore non è causato dallo stimolo, ma dall'elaborazione di questo sia mediante interazioni neurali nel midollo spinale sia attraverso l'elaborazione a livello cerebrale. Il dolore acuto è comunque generalmente correlato a una lesione.

La capacità del sistema somato-sensoriale di rilevare stimoli nocivi e potenzialmente dannosi dei tessuti è un importante meccanismo protettivo che coinvolge più meccanismi periferici e centrali che interagiscono tra loro. Il termine nocicezione (dal latino *nocere*, "fare del male") si riferisce al processo sensoriale che viene attivato, mentre il dolore si riferisce alla percezione di un sentimento o una sensazione che viene provata dalla persona in seguito ad una elaborazione. Questa elaborazione cerebrale avviene con qualsiasi stimolazione dalla periferia. Il cervello non solo prende decisioni, ma attraverso i suoi 80 miliardi circa di neuroni interpreta il mondo esterno. Ad esempio l'occhio acquisisce sulla retina un'immagine capovolta che poi il cervello, a livello inconscio, elabora e raddrizza. Come l'immagine sulla retina non è ciò che vediamo, la nocicezione non è il dolore, poiché questa deve ancora essere elaborata dal sistema nervoso centrale, integrando l'esperienza personale e i fattori psicologici e ambientali dell'individuo.

La recezione dello stimolo

Su tutto il nostro corpo ci sono milioni di recettori per il rilevamento costante delle attività nella loro area. Questi recettori hanno la capacità di trasmettere dati verso il midollo spinale. I nocicettori, terminazioni delle fibre nervose sensitive, possono rispondere sia a cambiamenti meccanici di vario genere come la pressione, sia a cambiamenti chimici dall'esterno (allergeni) o dall'interno, sia a variazioni di temperatura. Quando un recettore viene stimolato si ha un'apertura dei canali ionici, la quale comporta l'ingresso all'interno del neurone di particelle

cariche positivamente (Na^+) con conseguente generazione di un impulso elettrico⁶⁴. La vita dei sensori è relativamente breve, solo di pochi giorni, poi vengono rimpiazzati. Quindi la nostra sensibilità è in continuo cambiamento⁵. I nocicettori sono sottili digitazioni assoniche di fibre A-delta e C. Si stima che circa il 30% delle fibre A-delta e il 40% delle fibre C siano silenti e possano essere attivati solo nelle condizioni fisiologiche e chimiche proprie dell'infiammazione⁶. Le fibre A-beta, invece, vengono generalmente attivate sia da stimoli nocicettivi che non³⁵. L'attivazione dei nocicettori invia tramite impulso elettrico un segnale di allarme per il midollo spinale, che può essere mandato poi verso il cervello^{5, 30}. Questo tipo di attività si chiama “nocicezione”, che letteralmente significa “ricezione del pericolo”. Vi è nocicezione in ogni istante, ma solo qualche volta percepiamo dolore: essa infatti non è condizione né necessaria né sufficiente perché vi sia dolore.

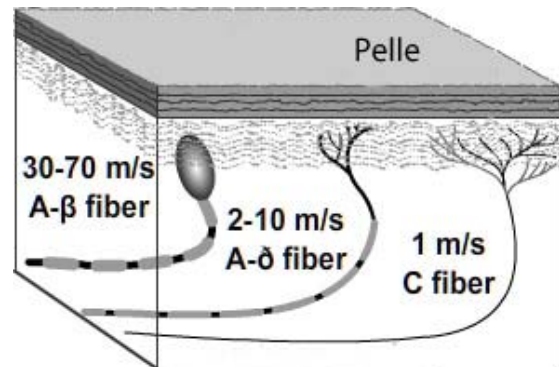


Figura 1: fibre coinvolte nella recezione degli stimoli: fibre A-beta (A-β) capsulate e mielinizzate, generalmente presenti nell'epidermide. Fibre A-delta (A-δ) e fibre C generalmente presenti nel derma. Una stimolazione solo superficiale tende ad attivare solo le terminazioni presenti nell'epidermide, e potrebbe mediante sinapsi con interneuroni a livello midollare avere un effetto inibitorio sulle altre fibre.

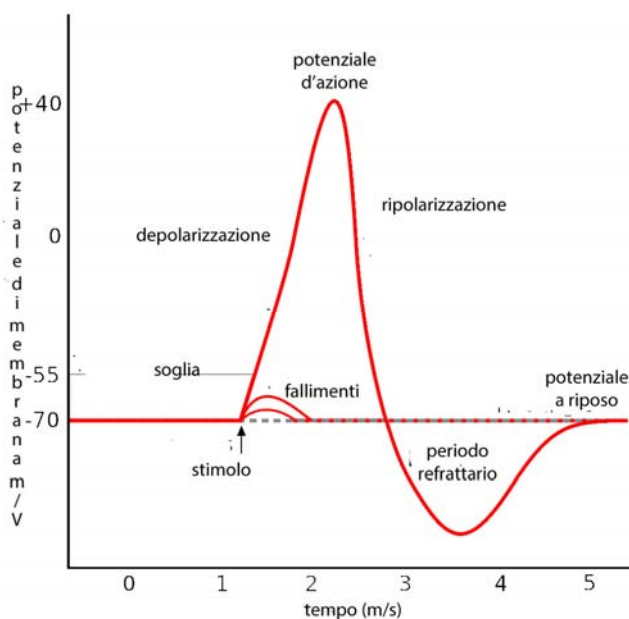


Figura 2: potenziale d'azione. Si può osservare che se la depolarizzazione di membrana non raggiunge la soglia, il potenziale d'azione non viene evocato.

I neuroni sono elettricamente eccitabili. Ogni volta che il neurone viene stimolato le particelle cariche positivamente (Na^+) entrano eccitandolo gradualmente. Il grado di eccitazione, quando raggiunge un valore critico detto soglia, fa insorgere il potenziale d'azione, caratterizzato da un'inversione della polarità di membrana e quindi da una rapida ondata di corrente elettrica, che viaggia sul neurone. I potenziali d'azione sono il modo in cui i nervi trasportano messaggi. Il potenziale d'azione è, per le sue caratteristiche, un fenomeno tutto o

nulla, cioè un fenomeno che “c’è o non c’è”. Quando la depolarizzazione di membrana si avvicina al livello soglia, allora anche piccoli eventi possono far nascere il potenziale d’azione e quindi l’invio di un messaggio al cervello.

L’attivazione periferica dei nocicettori è modulata da un certo numero di sostanze chimiche, che sono prodotte o rilasciate quando vi è un danno cellulare. Questi mediatori influenzano il grado di attività nervosa e, di conseguenza, l'intensità della sensazione di dolore. Questa sensibilizzazione data dalla presenza di sostanze nella periferia spesso porta a iperalgesia primaria, ossia ad una maggiore risposta dolorosa a stimoli nocicettivi.

Il segnale arriva al midollo spinale

I nocicettori, propaggini terminali specializzati di assoni sensitivi periferici (neuroni del 1° ordine), se stimolati conducono il segnale attraverso il corno dorsale dall’estrema periferia del corpo al midollo spinale¹³. Quando il messaggio raggiunge la fine del neurone nel midollo spinale (all'interno della schiena o del collo) provoca il rilascio di sostanze chimiche nella sinapsi (spazio funzionale alla connessione) tra la fine del neurone e l’inizio dei neuroni vicini. Molti neuroni dai tessuti periferici convergono su un singolo neurone, il quale sale al cervello. Ogni neurone rilascia un certo mix di sostanze chimiche nella sinapsi. Sull'altro lato della sinapsi c’è un neurone dotato di sensori chimici, specializzati nel rispondere ad alcune sostanze chimiche ma non ad altre secondo il principio della chiave-serratura⁵.

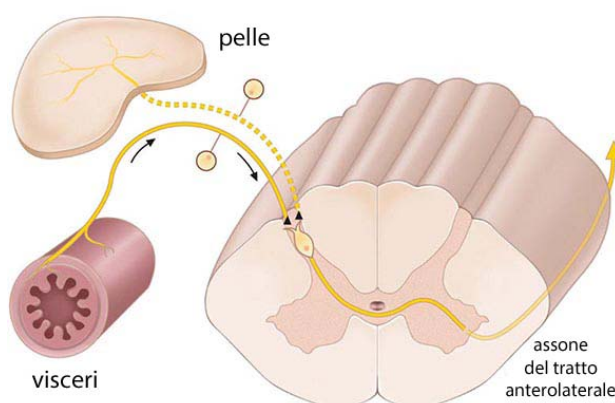


Figura 3 esempio di convergenza di due neuroni del primo ordine da visceri e pelle al neurone del secondo ordine

Arrivando allo stesso neurone del 2° ordine informazioni sia dai visceri che dal sistema muscolo-scheletrico, il nostro cervello potrà elaborare come somatico uno stimolo proveniente originariamente dai visceri. Questo perché provenendo lo stimolo dallo stesso neurone, il cervello elaborerà come più probabile il dolore muscoloscheletrico, in quanto ne ha già esperienza⁷. Un infarto al miocardio, ad esempio, riferisce spesso dolore all’arto superiore sinistro.

Nel nevrasso (formato da encefalo e midollo spinale, costituenti il sistema nervoso centrale) le informazioni dolorose sono elaborate in parte nel midollo, in parte nel bulbo, e ritrasmesse al talamo attraverso neuroni del 2° ordine in particolare con le “vie” spinotalamica verso i nuclei laterali del talamo, e spinoreticolare verso differenti nuclei, quali quelli mediali del talamo, la sostanza grigia (PAG) e i nuclei del rafe (NRM), coinvolti nella modulazione discendente del dolore³⁹. Una grossa parte di neuroni del 2° ordine prende sinapsi con neuroni del 3° ordine. I nuclei del 3° ordine inviano segnali soprattutto alla corteccia somatosensoriale primaria e secondaria coinvolte nella percezione del dolore in localizzazione, durata e intensità. I neuroni del 3° ordine proiettano anche alle strutture limbiche e all'insula, le quali sono coinvolte nell'elaborazione della componente affettiva ed emozionale¹³. In particolare le proiezioni verso ippocampo e amigdala sono coinvolte nella componente mnemonica del dolore: uno stimolo precedentemente elaborato con una sensazione di paura potrebbe suscitare la stessa risposta senza l'intervento della corteccia.

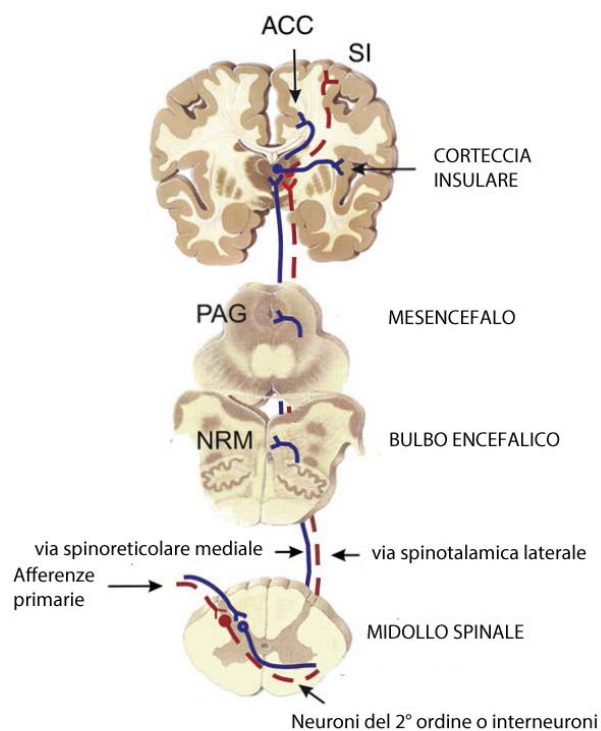


Figura 4³⁹ Le vie nocicettive dalla periferia conducono al cervello dopo due relè sinaptici. Le fibre che percepiscono lo stimolo fanno la loro prima sinapsi con i neuroni di proiezione nel corno dorsale del midollo spinale. I neuroni secondari conducono ai nuclei del talamo, dove si fanno il secondo contatto sinaptico. I neuroni del terzo ordine infine proiettano alla corteccia somatosensoriale per la componente sensoriale-discriminativa del dolore, e alle strutture limbiche (corteccia anteriore cingolata e insula) per la componente emozionale del dolore. ACC: corteccia cingolata anteriore; NRM: magnus rafe nucleo; SI: corteccia somatosensoriale; PAG: nucleo grigio periacqueduttale.

Ci sono neuroni che regolano i messaggi di pericolo ogni giorno: alcuni sono sensori di memoria speciali, altri sono di rinforzo, ed alcune attività neurali possono essere potenziate dall'attivazione del sistema immunitario. Quando il corpo è in pericolo, ad esempio quando si ha l'influenza, un aumento della sensibilità è una caratteristica comune. Quando il livello di eccitazione del secondo neurone raggiunge il livello critico, il secondo neurone invia un messaggio al cervello. Questo è il motivo per cui questi secondi neuroni sono anche chiamati "nocicettori di secondo ordine". I messaggi sono comunque controllati dal cervello che può inibire il midollo spinale⁵ mediante vie discendenti.

Tramite meccanismi ascendenti le fibre nocicettive portano quindi l'informazione nocicettiva al midollo spinale a livello del ganglio del ramo dorsale, dove convogliano informazioni nocicettive e non, le quali vengono modulate da meccanismi eccitatori e inibitori per poi essere proiettate ai centri superiori. Le informazioni derivanti dal capo e dalla cavità orale convogliano invece nel ganglio trigeminale che poi le proietterà al rispettivo nucleo. Normalmente uno stimolo ad alta intensità provoca breve dolore localizzato, e la relazione stimolo-risposta tra afferenze ed efferenze del corno dorsale è prevedibile e riproducibile.

Le fibre A-delta, mieliniche e quindi più veloci, sono responsabili dell'immediato dolore acuto dopo lo stimolo (primo dolore) e del riflesso di nocicezione, mentre le fibre C amieliniche sono responsabili del secondo dolore più diffuso e profondo³⁹. Le fibre a livello spinale possono modulare mediante sinapsi l'informazione facilitando o inibendo le risposte.

L'iperalgia secondaria, si riferisce a fenomeni di sensibilizzazione nel sistema nervoso centrale, quindi la sensibilità è aumentata oltre l'area di lesione dei tessuti. Stimoli intensi e continui aumentano ulteriormente l'eccitabilità dei neuroni del corno dorsale. Studi elettrofisiologici hanno identificato due modelli di maggiore risposta postsinaptica: "*windup*" è evocata dalla stimolazione a bassa frequenza di fibre C e si manifesta come una risposta postsinaptica maggiore nel corso del treno di stimoli; la *long term potentiation* "LTP" è generata da stimoli di frequenza più alta e continua dopo la cessazione dello stimolo²². *Windup*, LTP e iperalgia secondaria possono condividere alcuni meccanismi intracellulari, ma sono fenomeni indipendenti. Tutti possono contribuire alla "sensibilizzazione centrale" con conseguente iperalgia (aumento della risposta seguenti stimoli nocivi) e allodinia (dolore in risposta a stimoli precedentemente non dolorosi).

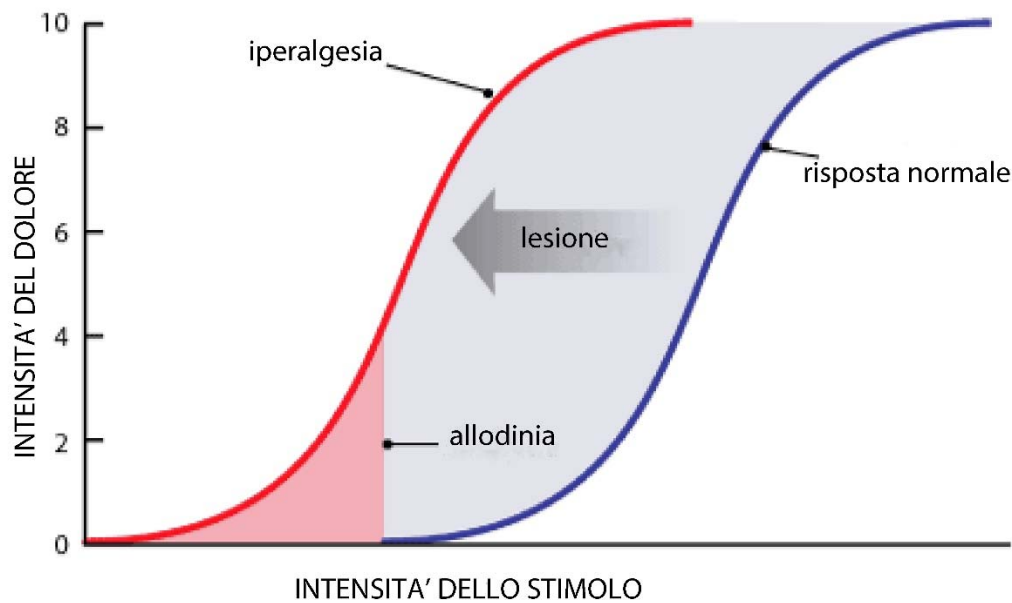


Figura 5 stimoli dolorosi possono sensibilizzare la risposta del sistema nervoso. La risposta dolorosa normale è proporzionale all'intensità dello stimolo, come rappresentato nella curva a destra. Dopo una lesione la curva si sposta a sinistra, dove uno stimolo doloroso è ancora più doloroso (iperalgnesia). Talvolta si arriva anche ad avere allodinia, in cui si ha una risposta dolorosa a stimoli tipicamente innocui.

Cambiamenti psicologici associati al dolore acuto hanno ricevuto meno attenzione rispetto a quelli associati al dolore cronico, tuttavia essi non sono meno importanti. Continui input nocicettivi, come avviene dopo un intervento chirurgico, un trauma o ustioni, possono avere anche una grande influenza sulla funzione psicologica che, a sua volta, può alterare la percezione del dolore. La mancata attenuazione del dolore acuto determina in alcuni casi un aumento di ansia, incapacità di dormire, demoralizzazione, sensazione di impotenza, e incapacità di pensare e di interagire con gli altri causando la perdita della propria autonomia²². In alcune forme di dolore acuto (ad esempio mal di schiena), le risposte psicologiche possono essere determinanti nella progressione verso una fase di persistente.

Ci può essere anche una modulazione inibitoria all'interno del corno dorsale e può essere mediata da ingressi non-nocicettivi periferici, da interneuroni locali, da proiezioni discendenti (in particolare bulbospinali) e da funzioni cerebrali superiori, come la distrazione o un processo cognitivo. Quando il sistema guida in ingresso l'informazione, c'è anche un sistema parallelo in discesa che la controlla. Si tratta del meccanismo di *bottom up* (ascendente) e *top down* (discendente), costituito da un flusso in ingresso che sale e uno in discesa parallelo. Il controllo discendente, amministrato dalla corteccia, volontario, che scende e controlla il flusso in ingresso, può controllare l'ingresso dell'input e stabilire quanto ne può entrare, fino in alcuni casi arrivare a bloccarlo. Questi meccanismi inibitori sono attivati per ridurre le

risposte eccitatorie dell'attività persistente delle fibre attraverso neurotrasmettitori come le endorfine, la noradrenalina e la serotonina, e sono bersagli anche per molti agenti analgesici esogeni. Numerosi studi hanno dimostrato la capacità della musica di modulare il dolore mediante il coinvolgimento di meccanismi modulatori discendenti grazie alle emozioni evocate⁴⁹. Il saldo tra facilitazione e inibizione varia con il tipo e l'intensità dello stimolo e anche con il tempo trascorso dalla lesione. Tuttavia l'informazione deve essere elaborata dal cervello prima di avvertire dolore.

I neuroni del 2° ordine si possono suddividere in classi. I neuroni nocicettivi specifici sono stimolati da fibre A-delta o C o dalla loro combinazione. I neuroni dinamici ad ampio range (*Wide Dynamic Range*, WDR) rispondono anche a stimoli non nocicettivi e provenienti dalle fibre A-beta. Il loro campo recettivo cambia in caso di dolore infiammatorio o persistente³⁹.

Dal ramo del corno dorsale partono molteplici proiezioni parallele ascendenti in particolare per mesencefalo, prosencefalo e corteccia. La via spinotalamica provvede principalmente agli aspetti discriminativi del dolore, mentre la via spinoreticolare e la via spinomesencefalica sono importanti nell'integrazione dell'informazione con il sistema autonomo e nella proiezione alle aree cerebrali deputate all'elaborazione delle componenti affettive ed emozionali del dolore. La via spinoparabrachiale invece proietta in particolare all'ippocampo e all'amigdala²². Bisogna sottolineare il fatto che queste sono le vie principali, ma ce ne sono altre alternative. Ci sono anche molteplici ulteriori connessioni tra le aree corticali coinvolte nell'elaborazione delle componenti affettive del dolore e proiezioni PAG e al midollo rostrale ventromediale (RVM), le quali sono cruciali per la risposta "fuggi o combatti" e per l'analgesia indotta da stress, e proiezioni alla formazione reticolare, che sono importanti per la regolazione delle vie discendenti verso il midollo spinale. La via lemniscale è per lo più associata ad afferenze non nocicettive, ma conduce anche impulsi da stimoli dolorosi provenienti dai visceri^{7, 30}.

L'elaborazione cerebrale

La sfida per il cervello è quella di costruire la storia più ragionevole possibile, sulla base di tutte le informazioni che arrivano. Il cervello "pesa il tutto" e risponde facendo molte cose, una delle quali è dare una percezione di ciò che sta accadendo. Il dolore è parte della risposta del cervello alle informazioni che arrivano. A differenza di come si pensa abitualmente, non c'è solo un centro deputato alla percezione del dolore nel cervello, ma ci sono aree per la sensazione, per il movimento, per le emozioni e per la memoria. Il dolore prende in prestito

solo queste parti per esprimersi. All'interno delle singole parti e tra le varie parti del cervello i neuroni comunicano tra di loro elettricamente e chimicamente, anche mediante connessioni interneurali⁵.

Il cervello elabora gli input e risponde. Quando si è in pericolo, il cervello stimola vari sistemi per evitare il pericolo: il sistema muscolare consente di nascondersi o combattere, il sistema simpatico controlla la sudorazione e la distribuzione del sangue, il sistema endocrino può portare a un aumento di cortisolo, di glicemia, e di catabolismo proteico. Ci possono essere inoltre risposte cardiovascolari per un incremento dell'attività del sistema simpatico con effetti sulla respirazione, sulla coagulazione e sul sistema immunitario¹⁴. Insieme, tutti questi sistemi contribuiscono a creare un'esperienza di dolore, un'esperienza motoria o un'esperienza di stress.

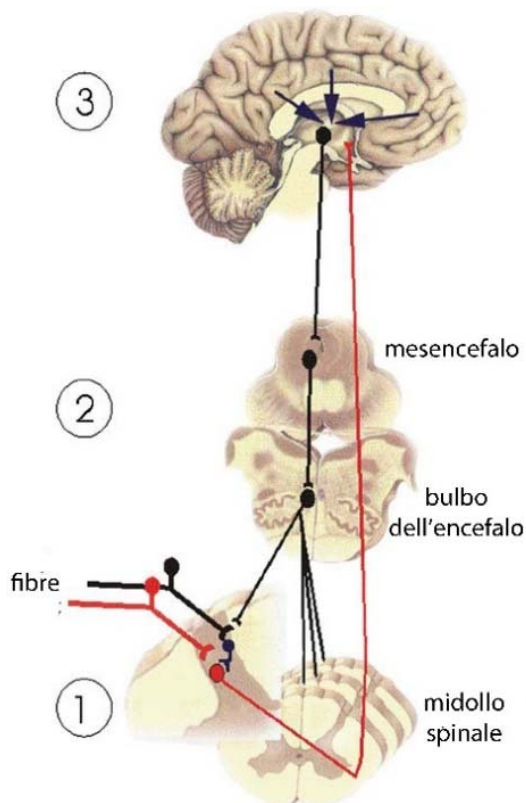


Figura 6³⁰ modulazione endogena del dolore. Questo schema rappresenta i tre principali livelli di modulazione endogena del dolore: (1) nel midollo spinale, (2) dal tronco cerebrale, e (3) meccanismi inibitori dei centri superiori. Una migliore comprensione di questi meccanismi aiuta nello sviluppo di un approccio meccanicistico per il trattamento di alcune condizioni di dolore legate a un deficit di questi meccanismi. Serotonina e noradrenalina sono due neurotrasmettitori, insieme alla dopamina, implicati nel DNIC. Nell'attivazione degli interneuroni spinali sono implicate le encefaline e l'acido γ -amminobutirrico (GABA). I neuroni di proiezione secondari hanno recettori NMDA implicati in alcune condizioni di dolore persistente. La PAG nel mesencefalo e il NRM sono due regioni implicate nell'inibizione.

Il dolore viene percepito quando lo stimolo nocicettivo viene elaborato come tale dalla corteccia. Studi di imaging hanno dimostrato che durante l'esperienza dolorosa si attivano la corteccia somato-sensitiva primaria (SI) e secondaria (SII), coinvolte nella percezione discriminativa del dolore, ma anche la corteccia cingolata anteriore (ACC) e l'insula, associate alla componente affettiva¹¹. Molte regioni corticali interagiscono per elaborare e produrre un'esperienza multidimensionale del dolore. Il dolore dipende infatti anche da fattori individuali come l'esperienza dello stesso, le credenze e il *coping*¹⁵, ossia gli atteggiamenti

adottati per affrontare la situazione. Il dolore è un'esperienza soggettiva che prescinde da una variabile relazione con il danno tissutale. Il modello bio-psico-sociale va ad analizzare tutte queste componenti in quanto i fattori psicologici possono influenzare quelli fisiologici e viceversa. Distrazione, ipnosi e aspettativa del dolore possono influire sulla percezione dello stesso⁵. L'aspettativa che una procedura normalmente analgesica provochi maggior dolore, ha come effetto un aumento del dolore. L'informazione e l'aspettativa possono quindi cambiare l'efficacia della modulazione endogena¹⁴.

Come visto anche precedentemente la via discendente a partire dal cervello incontra tutti gli impulsi che arrivano. Questa via permette il rilascio di prodotti chimici, come gli oppiacei e la serotonina, che fanno uscire le particelle cariche positivamente dal neurone, rendendolo meno eccitato, e diminuendo la probabilità di inviare un messaggio. Così la via discendente smorza le segnalazioni di allarme⁵.

A livello centrale la stimolazione della PAG e del NRM possono attivare le vie discendenti inibitorie serotoninergiche e noradrenergiche. Queste vie reclutano interneuroni che portano a una risposta analgesica. Secondo la teoria del DNIC (*Diffuse Noxious Inhibitory Controls*) lo stimolo nocicettivo invia un input ai centri superiori compresi la PAG e il NRM, i quali portano ad un'inibizione di più livelli del midollo spinale³⁹. Ci sono inoltre meccanismi di eccitazione discendente come l'attivazione delle cellule facilitanti e l'inibizione delle cellule ostacolanti l'attività cerebrale durante lo stimolo nocicettivo²⁷. Tutto ciò porta ad un'amplificazione della risposta dolorosa; in alcuni casi, possono cambiare le normali risposte neurali a specifici neurotrasmettitori con una conseguente alterata risposta ai farmaci²².

DANNO TISSUTALE E RISPOSTA INFIAMMATORIA

In condizioni normali in periferia abbiamo uno stimolo doloroso che viene recepito dai nocicettori, i quali inviano un segnale coerente al sistema nervoso centrale che lo elabora proporzionalmente allo stimolo.

La risposta infiammatoria acuta ad uno stress biologico come infezioni o lesioni tissutali comporta una cascata di eventi mediati da una vasta gamma di cellule e molecole, le quali individuano i patogeni o i tessuti danneggiati, danno l'allarme per reclutare altre cellule e molecole, ed eliminano gli agenti incriminati per ripristinare l'equilibrio del corpo⁵⁸.

L'infiammazione provoca danni ai tessuti, i quali, a loro volta, portano alla produzione di molecole che ri-stimolano l'infiammazione. Questo meccanismo di *feedforward* può portare ad infiammazione persistente e a disregolazione del sistema. Eppure, l'infiammazione non è dannosa, si tratta, nella maggior parte dei casi, di una rete di comunicazione ben coordinata che coinvolge processi neurali ed endocrini a lungo termine. L'infiammazione è necessaria per l'eliminazione o la riduzione dei problemi dell'organismo e per il successivo ripristino dell'omeostasi⁵⁸.

Una lesione è un'interruzione della struttura anatomica normale e funzionale, generalmente a causa di un trauma, un intervento chirurgico o una malattia. La lesione altera l'ambiente locale scatenando la risposta infiammatoria, promuovendo la coagulazione e stimolando la risposta immunitaria. La vasocostrizione immediata tampona temporaneamente la ferita e riduce l'emorragia, favorisce l'aggregazione piastrinica, e mantiene i fattori di guarigione all'interno della ferita. Successivamente, un periodo di vasodilatazione produce eritema, edema e calore, spesso osservato dopo un danno tissutale. Le fibre C interagiscono con le lesioni secernendo peptidi proinfiammatori e segnalando la lesione. Citochine proinfiammatorie, neutrofili, macrofagi e proteine proprie della fase acuta generano una reazione sistemica che protegge da un'infezione microbica, e sensibilizzano l'area ferita per proteggere e promuovere la guarigione. La guarigione delle lesioni acute comporta una serie di processi cellulari e molecolari correlati indispensabili a ristabilire la barriera immunitaria violata dalla lesione traumatica, e quindi a riparare o rigenerare la normale architettura tissutale^{8, 19}.

La risposta infiammatoria acuta è generalmente riconosciuta come un sistema complesso, basato sulla struttura, sul comportamento e sui ruoli poliedrici delle cellule partecipanti. È caratterizzata dalla biocomplessità⁵⁸, ossia dalla complessità della struttura, dell'organizzazione e del comportamento dei sistemi biologici, dalla dinamica non lineare probabilmente causata dai molteplici meccanismi di *feedback*. Il processo di guarigione dei tessuti appare non lineare in quanto l'infiammazione può anche essere guidata da lenti processi degenerativi che condividono molti mediatori comuni ad eventi pro-infiammatori acuti⁵⁸.

L'obiettivo del corpo è di far tornare il tessuto leso a uno stato funzionale il più velocemente possibile. La comprensione della lesione può aiutare il processo di guarigione con il riposo, il movimento, la dieta, i farmaci, la chirurgia. Il dolore è spesso una buona guida per determinare i migliori comportamenti da adottare per la guarigione: a volte il riposo è benefico mentre, talvolta, il movimento è benefico⁵. L'infiammazione è utile in quanto richiama le cellule immunitarie per la ricostruzione dell'area interessata. Prima si forma una cicatrice, poi il tessuto viene rimodellato per renderlo il più possibile come in origine. Principalmente due cose determinano la velocità di guarigione: l'apporto di sangue e le esigenze del tessuto^{29, 56}. Tessuti poveri di afflusso sanguigno come i legamenti impiegano più tempo per guarire di quelli più vascolarizzati come la pelle e i muscoli. Il dolore dovrebbe diminuire con il progredire della guarigione del tessuto⁵.

Nella maggior parte dei casi le caratteristiche sono: dolore, gonfiore, arrossamento, calore e impotenza funzionale^{46, 56}. I vasi sanguigni possono infatti essere danneggiati e le terminazioni nervose allungate. Si ha quindi il rilascio e l'arrivo nel sito della lesione di varie cellule e sostanze chimiche e plasma che aiutano la guarigione ma aumentano il gonfiore⁴⁶. Questo gonfiore si chiama "zuppa infiammatoria". La zuppa infiammatoria attiva direttamente i recettori e questa maggiore sensibilità è progettata per proteggere il tessuto danneggiato⁵.

Attraverso l'attivazione e la sensibilizzazione dei nocicettori, i mediatori infiammatori possono anche causare sensibilizzazione periferica e centrale del sistema somato-sensoriale, alterando il modo in cui percepiamo gli stimoli meccanici e termici nei pressi della zona infiammata^{5, 14}. La sensibilizzazione periferica si manifesta con iperalgesia primaria o allodinia.

La guarigione delle ferite avviene in tutti i tessuti e gli organi del corpo: molti di questi processi di riparazione sono comuni a tutti i tessuti. Anche se il processo di guarigione è continuo, è

convenzionalmente diviso in diverse fasi che si interconnettono e si sovrappongono, al fine di facilitare la comprensione dei processi fisiologici che avvengono nella ferita e nel tessuto circostante²⁹. Si tratta di una cascata di eventi attentamente e precisamente regolati, i quali sono correlati con la comparsa di vari tipi cellulari presenti nella ferita durante fasi distinte del processo di guarigione^{19, 56}. Parti separate di una ferita possono essere a diversi stadi di guarigione in qualsiasi momento. È bene precisare che i modelli di guarigione dei tessuti sono molteplici e che i vari meccanismi non sono ancora stati completamente compresi²⁹. In molti studi i vari processi di riparazione sono uniti in una sequenza di quattro fasi, dipendenti dal tempo, che si accavallano:

- Coagulazione ed emostasi, inizia immediatamente dopo lesioni;
- Infiammazione, inizia poco dopo;
- Proliferazione, inizia pochi giorni dopo la lesione e comprende i principali processi di guarigione;
- Rimodellamento, fase in cui si ha la formazione di tessuto cicatriziale e può durare fino a un anno o più.

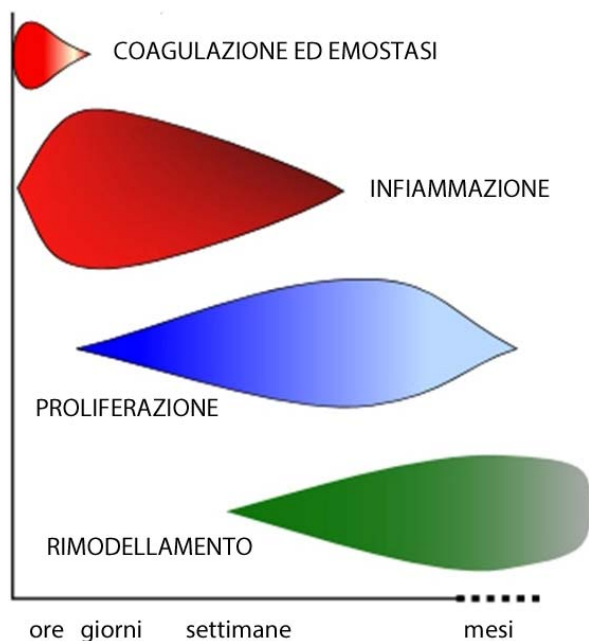


Figura 8 Tempi delle fasi di riparazione. Come si può notare dall'immagine le varie fasi della riparazione tissutale si sovrappongono. L'altezza dell'area si riferisce all'intensità della fase.

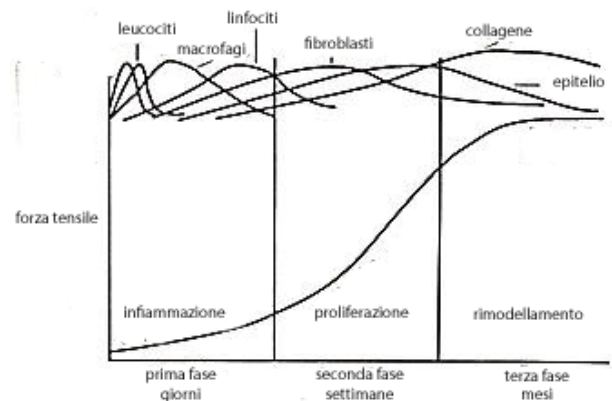


Figura 7 si può notare che nel processo di riparazione intervengono varie cellule in più fasi.

Fase di coagulazione ed emostasi

Lo scopo principale di questa prima fase di coagulazione è di limitare il sanguinamento^{29, 56}. È un modo per proteggere il sistema vascolare, mantenendolo intatto, in modo che la funzione degli organi vitali rimanga integra nonostante l'infortunio. Un secondo scopo è quello di realizzare una matrice per accogliere l'arrivo delle cellule che sono necessarie nelle successive fasi di guarigione²⁹. Si realizza un equilibrio dinamico tra cellule endoteliali, piastrine, coagulazione e fibrinolisi, equilibrio che regola l'emostasi e determina la quantità di fibrina depositata presso il sito della ferita, influenzando in tal modo lo stato di avanzamento dei processi riparativi⁵⁶.

Una lesione anche se minima comporta lesioni microvascolari e stravasamento di sangue nella ferita. Grazie al meccanismo riflesso neuronale, la muscolatura liscia che circonda i capillari si contrae restringendo il loro diametro per ridurre il flusso di sangue²⁹. La contrazione è abbastanza forte da evitare l'emorragia di un'arteriola con un diametro di 0,5 cm⁵⁶. Il processo è efficace solo nelle arterie interrotte trasversalmente e può causare completa cessazione delle perdite di sangue. Al contrario, nelle arteriole lesionate longitudinalmente aumenta il *gap*²⁹. Il tono della muscolatura liscia vascolare è utile solo per pochi minuti, in quanto si hanno ipossia e acidosi che causano il loro rilassamento passivo. Se non fosse per la formazione di un tappo di fibrina insolubile, il solo meccanismo omeostatico sarebbe inefficace nel lungo periodo⁵⁶.

Contemporaneamente agli eventi emostatici, la cascata di coagulazione viene attivata attraverso percorsi estrinseci ed intrinseci. Questo porta ad aggregazione piastrinica e alla formazione di un coagulo utile a limitare la perdita di sangue^{29, 56, 58}. Quando il sangue si riversa nel sito di lesione, i componenti del sangue e le piastrine vengono a contatto con il collagene ed altri componenti della matrice extracellulare. Questo contatto innesca il rilascio di fattori di coagulazione delle piastrine e la formazione di un composto di fibre di fibrina, piastrine, plasma e cellule del sangue per formare una matrice extracellulare preliminare per la migrazione cellulare nelle fasi successive²⁹. Il citoplasma delle piastrine contiene alfa-granuli pieni di fattori di crescita e citochine. Queste molecole agiscono come promotori della guarigione delle ferite a cascata attivando e attirando neutrofili e, in seguito, macrofagi, cellule endoteliali e fibroblasti^{14, 29, 56}. Le piastrine contengono anche ammine vasoattive che causano vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare con conseguente stravasamento di fluido nel tessuto che provoca edema⁵⁶. Le citochine sono prodotte non solo dai leucociti, ma da

una grande varietà di cellule. Esse esercitano potenti effetti su molti tessuti, ma sono anche importanti composti di segnalazione che reclutano molti tipi di cellule in risposta al danno¹⁴.

I mediatori dell'infiammazione, oltre ad aiutare la guarigione del tessuto, vengono recepiti dal nervo periferico, il quale riceve uno stimolo funzionale a un cambiamento plastico del sistema nervoso che, oltre ad aumentare i recettori, abbassa la soglia di attivazione degli stessi e aumenta le sinapsi⁵. Si aumenta quindi la responsività agli stimoli con iperalgesia anche nelle aree limitrofe.

Le molecole mediatrici dell'infiammazione agiscono sia attraverso canali ionici ligando-dipendenti sia tramite i recettori metabotropici per attivare o sensibilizzare i nocicettori⁵⁶. Modulatori endogeni della nocicezione, tra cui proteasi e citochine possono anche fungere da molecole attivatrici dei processi nocicettivi^{30, 39}. Dopo l'attivazione, cascate chimiche intracellulari provocano la fosforilazione dei canali, portando ad alterazioni nella cinetica degli stessi e conseguente sensibilizzazione dei nocicettori⁵⁶. Questo aumento di sensibilità nella zona della lesione a causa di meccanismi periferici è chiamato sensibilizzazione periferica, e si manifesta come iperalgesia o allodinia primaria³⁰. La sensibilizzazione periferica è quindi il risultato di cambiamenti chimici a livello dei nocicettori. Il danno tissutale è infatti accompagnato da un'accumulazione di fattori endogeni rilasciati da nocicettori attivati o da cellule non neurali nell'area danneggiata. I nocicettori possiedono la capacità di riconoscere e di rispondere a queste proteine infiammatorie e ad agenti pro-algesici³.

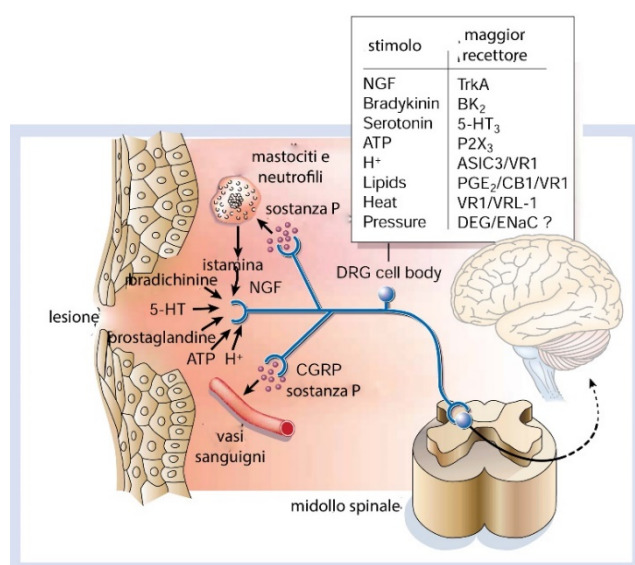


Figura 9 La complessità della risposta ai mediatori infiammatori da parte dei nocicettori afferenti primari. Sono mostrati solo alcuni dei componenti principali della “zuppa infiammatoria”, come peptidi (bradichinine), lipidi (prostaglandine), e neurotrasmettitori (serotonina (5-HT) e ATP) e neurotrofine (NGF). Ciascuno di questi fattori sensibilizza (abbassa la soglia di attivazione) o eccita i terminali dei nocicettori interagendo con i recettori della superficie cellulare. L'attivazione dei nocicettori non solo trasmette messaggi afferenti al corno dorsale del midollo spinale (e da lì al cervello), ma avvia anche il processo di infiammazione neurogenica. La una funzione efferente del nocicettore è data dal rilascio di neurotrasmettitori, in particolare sostanza P e calcitonina dal terminale periferico induce vasodilatazione e extravaso di plasma, e dall'attivazione di molte cellule non neurali, tra cui mastociti e neutrofili. Queste cellule, a loro volta, contribuiscono a formare la zuppa infiammatoria.

Il NGF (*Nerve Growth Factor*), in particolare, è un costituente della zuppa infiammatoria che, legando direttamente con i nocicettori delle fibre C, causa ipersensibilizzazione agli stimoli caldi e meccanici³. Oltre a legarsi al nocicettore terminale, viene trasportato nel nucleo dove promuove un incremento dell'espressione di proteine pro-nocicettive come la sostanza P²⁸. Questi cambiamenti nell'espressione genica aumentano ulteriormente l'eccitabilità dei nocicettori e amplificano la risposta infiammatoria neurogenica³.

Il più comune approccio per ridurre il dolore infiammatorio è costituito dall'utilizzo di farmaci non-steroidi come l'ibuprofene, capaci di inibire la sintesi e l'accumulo dei componenti infiammatori come i Cox-1 e Cox-2 coinvolti nella sintesi delle prostaglandine³.

L'infiammazione provoca anche cambiamenti nella sintesi proteica dei corpi cellulari nel ganglio della radice dorsale e altera l'espressione e il trasporto di canali ionici TRP (*Transient Receptor Potential*) e recettori oppioidi verso la periferia³⁰. Questo meccanismo è alla base dell'azione periferica di agonisti oppioidi nel tessuto infiammato dopo una lesione, in quanto i cambiamenti nella cinetica del canale del sodio contribuiscono all'ipereccitabilità e le alterazioni specifiche nell'espressione dei canali del sodio si verificano in diversi stati di dolore^{9, 24, 37}. L'importanza dei canali del sodio nella sensibilità dolorifica si riflette nella perdita di funzione, che porta a diminuzione della sensazione dolorosa, mentre aumento della loro funzione produce vasodilatazione e dolore severo³⁷.

Fase infiammatoria

La seconda fase della guarigione, la fase infiammatoria, viene attivata durante la fase di emostasi e di coagulazione e può essere divisa in uno stadio iniziale con il reclutamento dei neutrofili e in uno stadio successivo con l'arrivo e la trasformazione dei monociti. Anche questi momenti, didatticamente spesso descritti separatamente, per un certo lasso di tempo si sovrappongono⁴⁶.

Lo scopo principale della prima fase infiammatoria è quello di prevenire l'infezione. I neutrofili iniziano con il compito critico di fagocitosi per distruggere e rimuovere batteri, particelle estranee e tessuto danneggiato²⁹.

In risposta alle piastrine degranulate e ai sottoprodotti di degradazione batterica, vengono reclutati i neutrofili al sito della lesione e rimangono presenti per 2-5 giorni a meno che la ferita si infetti^{29, 56}. Il lavoro dei neutrofili è fondamentale nei primi giorni dopo la lesione,

perché la loro capacità di fagocitosi e di rilascio di proteasi uccide i batteri e le particelle estranee al tessuto danneggiato, contribuendo a degradare il tessuto necrotico⁴⁶.

I neutrofili sono le prime cellule immunitarie ad arrivare al sito di lesione dopo l'infortunio e sono fondamentali nella difesa dell'ospite e nella rilevazione della lesione per ripristinare l'integrità della barriera e l'omeostasi dei tessuti¹⁴. Inizialmente considerati agenti proinfiammatori, i neutrofili hanno dimostrato di avere anche capacità anti-infiammatorie per la guarigione¹⁴. L'attività dei neutrofili cambia gradualmente una volta che tutti i batteri contaminanti sono rimossi. Dopo aver completato l'operazione, i neutrofili devono essere eliminati dalla ferita prima di progredire nella guarigione^{29, 56}. Alcune cellule vengono smaltite per estrusione sulla superficie della ferita per apoptosi, permettendo l'eliminazione di tutta la popolazione di neutrofili senza danni ai tessuti e senza potenziare la risposta infiammatoria. I resti delle cellule e i corpi apoptotici vengono poi fagocitati dai macrofagi⁵⁶. I macrofagi facilitano quindi il reclutamento dei monociti (che diventano a loro volta macrofagi) nel tessuto infiammato, dove fagocitano i neutrofili morenti ed altri detriti cellulari, promuovendo la loro rimozione e contribuendo in tal modo alla risoluzione dell'infiammazione e alla riparazione dei tessuti¹⁴.

48 - 72 ore dopo la lesione, i macrofagi arrivano nella ferita e continuano il processo di fagocitosi. Dopo una lesione, i macrofagi già presenti nel sito sono supportati dal reclutamento attivo di monociti nel sangue, i quali poi si differenziano in macrofagi e in cellule dendritiche¹⁴. Attratti al sito lesionato da agenti chemotattici, compresi i fattori di coagulazione, i macrofagi hanno una vita più lunga dei neutrofili e continuano a lavorare ad un pH inferiore⁵⁶. Queste cellule sono fondamentali per le ultime fasi della risposta infiammatoria, in quanto la regolano e forniscono potenti fattori di crescita che promuovono la proliferazione cellulare e la sintesi di matrice extracellulare (ECM)⁵⁶. Chiaramente la mancanza di monociti e macrofagi nel sito lesionato provoca gravi disturbi nella guarigione: si avrà una ritardata proliferazione e maturazione dei fibroblasti e dell'angiogenesi, un'insufficiente fibrosi e una riparazione più debole. La risposta infiammatoria al danno è essenziale per fornire i segnali di fattori di crescita e citochine che sono responsabili dei movimenti di cellule e tessuti, fondamentali per le successive fasi di riparazione⁴⁶.

Insieme ai neutrofili, i macrofagi fagocitano attivamente le cellule morte e i detriti, coordinano la riparazione del tessuto dopo la lesione iniziale, attivano il sistema immunitario e

contribuiscono all'immunosoppressione associata alla riparazione dei tessuti¹⁴. I macrofagi sono stati classificati convenzionalmente in fenotipi proinfiammatori M1 e riparatori dei tessuti M2. Esistono tuttavia macrofagi in uno spettro di stati a seconda del loro ambiente. I macrofagi hanno un ruolo cardine nella lotta contro gli agenti patogeni attraverso la secrezione di proteasi, di mediatori proinfiammatori e di chemochine. Dopo la fase acuta di danno tissutale, avviene un cambiamento nel fenotipo dei macrofagi, questi diventano cicatrizzanti tramite segnalazione da interleuchine (IL-4 e IL-13) che sono sia immunomodulanti che profibrotici. Durante la risoluzione dell'infiammazione e la riparazione della lesione i macrofagi derivanti dal midollo osseo sono più numerosi delle cellule già presenti nel tessuto^{14, 56}; queste ultime cellule possono partecipare alla formazione del tessuto di granulazione vascolarizzato e alla riepitelizzazione, oltre a fornire un ulteriore sostegno trofico alle cellule staminali dei tessuti. Recentemente, è stato dimostrato che i macrofagi residenti sono in grado di proliferare direttamente nel tessuto in risposta alla stimolazione di IL-4 senza la necessità di reclutare monociti del sangue¹⁴.

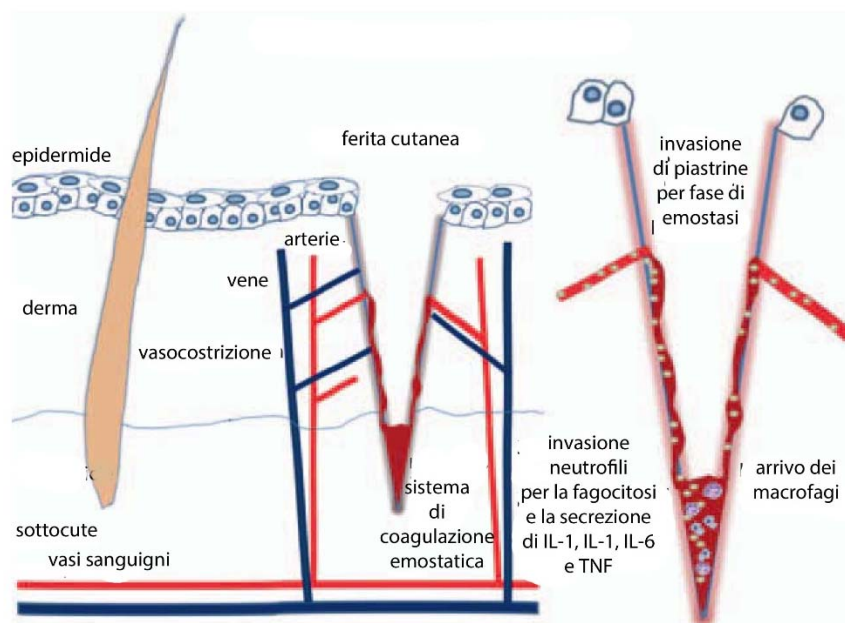


Figura 10⁴⁶ fase infiammatoria dopo un taglio cutaneo; emostasi e l'invasione delle cellule infiammatorie.

Le ultime cellule ad entrare nel sito della ferita in fase infiammatoria tardiva sono i linfociti, attratti ore dopo la lesione dall'azione dell'interleuchina-1 (IL-1), la quale gioca un ruolo importante nella regolazione della collagenasi, necessaria per il rimodellamento del collagene e quindi per la produzione dei componenti della matrice extracellulare e per il loro degrado⁵⁶.

Tra i molti tipi di cellule coinvolte nella risposta immunitaria adattativa nella rigenerazione, le cellule regolatorie T (Treg) sono emerse come fattori chiave nella risposta al danno tissutale. La stimolazione antigenica attiva le popolazioni di cellule T, mantenendo l'equilibrio dinamico tra cellule Treg e cellule T effettrici. Anche se le interruzioni di questo equilibrio suscitano o predispongono a malattie autoimmuni, recenti studi hanno anche descritto un ruolo di regolazione per alcune popolazioni di cellule Treg nella riparazione dei tessuti¹⁴.

Nel contesto di danno tissutale, come l'infarto del miocardio, l'espansione della popolazione di cellule in vivo Treg protegge da uno scorretto rimodellamento ventricolare e migliora la funzione cardiaca, attraverso l'inibizione dell'infiltrazione di cellule infiammatorie e la protezione diretta dei cardiomiociti⁴. Una popolazione distinta di cellule Treg è stata identificata nel muscolo scheletrico e contribuisce alla sua rigenerazione, suggerendo un ruolo per le cellule Treg nella regolazione della co-infiltrazione delle convenzionali popolazioni cellule T per limitare l'infiammazione. Questa eterogeneità delle cellule Treg è stata scoperta nella dissezione molecolare in contesti di stress, di lesioni e d'infiammazione, e ha un ruolo dinamico nella riparazione dei tessuti⁴.

L'infiammazione rende le articolazioni rigide al mattino, produce dolori acuti, rossore e calore⁹. Spesso, farmaci anti-infiammatori come ibuprofene, naprossene, aspirina e paracetamolo riducono gli effetti, compreso il dolore^{9, 37}. Gli antinfiammatori probabilmente agiscono bloccando la produzione di prostaglandine, sostanze chimiche essenziali sensibilizzanti l'infiammazione^{9, 37}. Il gonfiore, che è la parte più evidente dell'infiammazione e che preoccupa molte persone, è solo un sottoprodotto della necessità di ottenere sangue e prodotti chimici per la guarigione dell'area⁵.

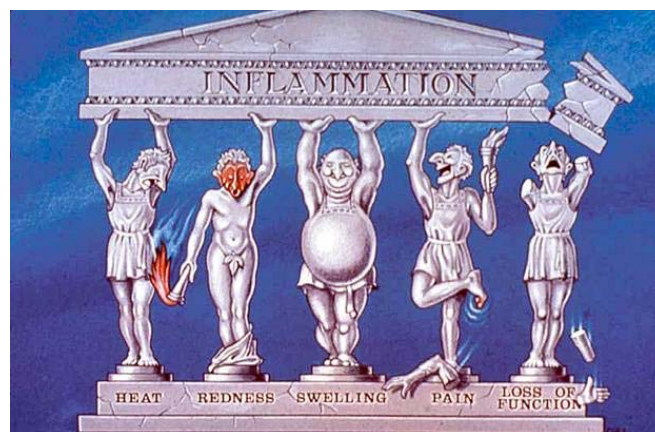


Figura 11 Si possono notare rappresentate le cinque caratteristiche dell'infiammazione: calore, rossore, gonfiore, dolore e perdita di funzione

Fase proliferativa

L'obiettivo principale della fase di proliferazione (circa 3-10 giorni dopo la lesione, sovrapponendosi inizialmente alla fase infiammatoria) consiste nel coprire la superficie della ferita, nel formare tessuto di granulazione e nel ripristinare la rete vascolare⁴⁶. Si ha la migrazione di fibroblasti che formano una nuova matrice extracellulare lungo la rete di fibrina e fibronectina, l'inizio della riepitelizzazione dai bordi della ferita oltre alla neovascolarizzazione e all'angiogenesi²⁹. Sempre sotto la regolazione delle citochine, la sintesi di collagene, di fibronectina e di altre sostanze di base necessarie come base per la nuova matrice di tessuto connettivo, serve per il ripristino della resistenza meccanica del tessuto. In questa terza fase risulta fondamentale stimolare il ripristino della resistenza meccanica nella corretta direzione dando i giusti stimoli al tessuto^{14, 56}. Degli corretti stimoli meccanici corretti, anche attivi, migliorano la resistenza tensile dei tessuti. Viceversa degli stimoli troppo intensi o una loro assenza possono ostacolare una buona guarigione. Bisogna sottolineare che, nonostante si diano dei corretti stimoli, il processo di guarigione non è mai lineare, ma può subire dei picchi, dei rallentamenti, o anche dei temporanei peggioramenti³⁶. Successivamente, la sintesi di collagene aumenta in tutto il tessuto lesionato, mentre la proliferazione dei fibroblasti diminuisce, regolando l'equilibrio tra sintesi e degradazione della ECM⁴⁶.

La modellazione e la creazione di nuovi vasi sanguigni sono fondamentali nella guarigione delle ferite e si svolgono contemporaneamente a tutte le fasi del processo riparativo, in quanto permettono l'apporto dei nutrienti al sito della ferita, in particolare per sostenere la proliferazione dei fibroblasti¹⁴. Già nella fase emostatica vengono secreti numerosi fattori angiogenici che promuovono l'angiogenesi. Agenti inibitori e stimolatori agiscono sulle cellule endoteliali proliferanti sia direttamente sia indirettamente, attivando la mitosi, promuovendo la locomozione e stimolando le cellule ospiti a rilasciare fattori di crescita endoteliali. In condizioni di ipossia, le molecole sono secrete dal tessuto circostante, promuovendo la proliferazione e la crescita delle cellule endoteliali⁴⁶. Il primo passo nella formazione di nuovi vasi è il legame tra i fattori di crescita e i loro recettori sulle cellule endoteliali dei vasi esistenti, attivando così cascate di segnalazione intracellulare. Le cellule endoteliali attivate secernono quindi enzimi proteolitici, che dissolvono la lamina basale, e possono proliferare e migrare nella lesione attraverso un processo noto anche come "germinazione"⁴⁶. In questo processo

si forma una rete microvascolare che parte dal tessuto circostante. Da qui si innestano infatti dei vasi sanguigni, detti “navi” che, come dei germogli, proliferano tirati da molecole specializzate⁵⁶. I nuovi vasi si differenziano in arterie e venule, e stabilizzano la parete vascolare tramite il reclutamento di periciti e cellule muscolari lisce. Infine, l’inizio del flusso di sangue completa il processo angiogenico⁴⁶.

I fibroblasti e i miofibroblasti nel tessuto circostante sono stimolati a proliferare per i primi 3 giorni. Essi poi migrano nella lesione attratti da fattori che vengono rilasciati da cellule infiammatorie e piastrine. I fibroblasti appaiono il terzo giorno dopo la lesione e il loro accumulo richiede una modulazione fenotipica⁵⁶. Una volta nel tessuto lesionato, proliferano abbondantemente e producono le proteine della matrice di acido ialuronico, fibronectina, proteoglicani e procollagene. Tutti i loro prodotti sono depositati in loco. La matrice extracellulare si accumula e supporta ulteriormente la migrazione cellulare, fase essenziale per il processo di riparazione⁵⁶. I fibroblasti nel tessuto di granulazione vengono attivati e acquisiscono il fenotipo tipico della muscolatura liscia diventando protomiofibroblasti. I protomiofibroblasti possono evolvere in miofibroblasti differenziati, le cui fibre contengono l’actina del muscolo liscio. Questi miofibroblasti contengono fasci di actina sotto la membrana plasmatica, permettendo loro di legarsi alla fibronectina e al collagene alla matrice extracellulare^{51, 56}. Queste fibre permettono la contrazione della ferita, evento importante nel processo riparativo in quanto aiuta a ravvicinare i bordi della ferita. Dopo aver compiuto questa operazione, i fibroblasti in eccesso vengono eliminati per apoptosi⁵¹.

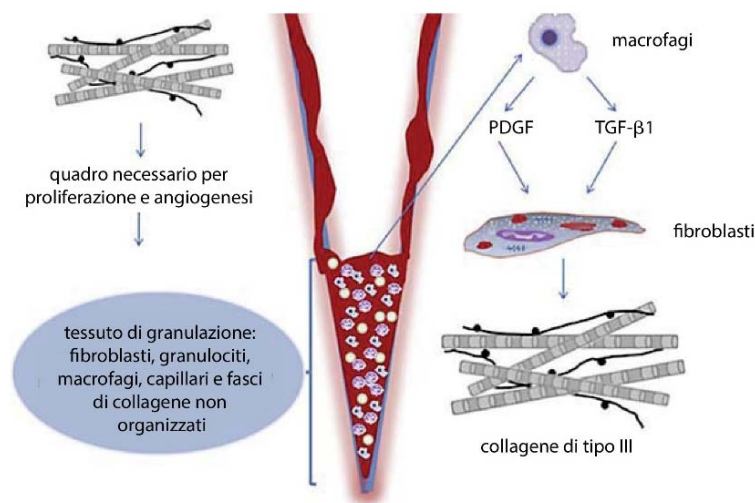


Figura 12⁴⁶ fase proliferativa: organizzazione del tessuto di granulazione, secrezione di fattori di crescita, sintesi di collagene di tipo III e inizio dell’angiogenesi.

Essendo l'angiogenesi non ancora terminata, ma essendoci comunque tessuto vascolarizzato, questo si presenta arrossato e potrebbe essere facilmente leso⁴⁶.

Fase di rimodellamento

La fase di rimodellamento è l'ultima fase di guarigione della ferita: si verifica a partire dal finire del processo riparativo fino anche a 1 o 2 anni dalla lesione ed è responsabile per lo sviluppo e la formazione del tessuto cicatriziale definitivo. La formazione del tessuto di granulazione si ferma attraverso l'apoptosi delle cellule⁴⁶. Il rimodellamento di una lesione acuta è controllato da meccanismi di regolazione con lo scopo di mantenere un equilibrio tra degradazione e sintesi, che porta alla guarigione⁵⁶. Durante la maturazione della ferita le componenti della ECM subiscono alcune modifiche. In particolare il collagene di tipo III, che è stato prodotto nella fase proliferativa, viene sostituito da quello di tipo I, molto più resistente⁵¹. Questo tipo di collagene è orientato in piccoli fasci paralleli⁴⁶, così la resistenza alla trazione del tessuto neoformato aumenta progressivamente con la sostituzione del collagene. Le fibre di collagene possono tuttavia riacquistare circa l'80% della forza originale rispetto ai tessuti non lesi, ma non potranno mai tornare alla resistenza originaria⁵⁶. Successivamente i miofibroblasti si contraggono e grazie al loro attaccamento al collagene portano i margini della ferita sempre più vicini e, riducendo le dimensioni del tessuto connettivo sottostante, contribuiscono a

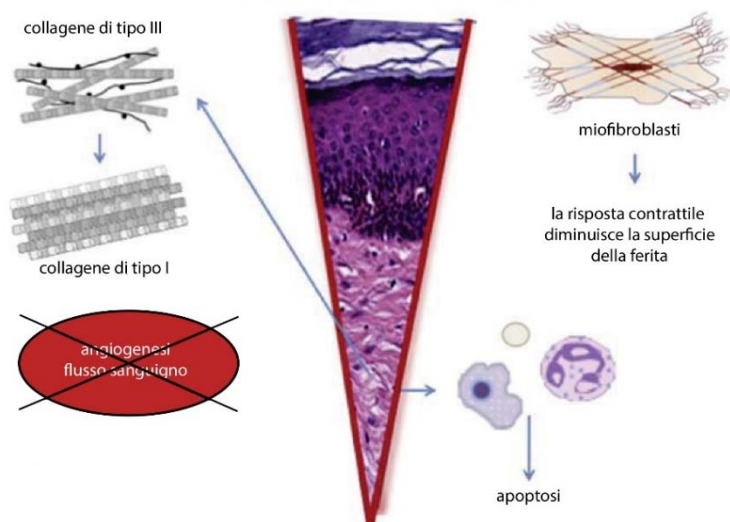


Figura 13⁴⁶ fase di rimodellamento: i processi rigenerativi si dissolvono e sono seguiti da riorganizzazione del tessuto connettivo in risposta agli stimoli contrattili.

ridurre la superficie della cicatrice²⁹. A causa di vari processi regolatori, con la guarigione della lesione, la densità di fibroblasti e macrofagi si riduce per apoptosi. Infine i processi di angiogenesi diminuiscono e cala il flusso di sangue al tessuto in quanto le cellule hanno necessità metaboliche minori^{46, 56}.

FATTORI PSICOLOGICI

Parallelamente all'analisi chimico-fisica di un evento doloroso, è indispensabile considerare l'aspetto psicologico del dolore, aspetto fortemente soggettivo che può stravolgere il grado di percezione e il processo di guarigione^{22, 37}.

Il dolore è dipendente dalla sua causa percepita. Ad esempio, coloro che attribuiscono il proprio dolore al cancro lo avvertono più intenso e sgradevole⁵. Una mancanza di conoscenza e comprensione crea dei propri input dolorosi e aumenta la paura: un paziente informato della procedura chirurgica a cui dovrà essere sottoposto avvertirà meno dolore^{5, 37}. Sembrerebbe che l'intelligenza emotiva sia un elemento importante nel trattamento dell'esperienza del dolore acuto in quanto ridurrebbe le emozioni negative generate dal dolore⁵⁰. Inoltre c'è una relazione significativa tra sintomi di depressione e dolore, così come tra dolore e pensieri suicidi³⁷. I pazienti con una lunga storia di dolore hanno anche un aumento dei sintomi di ansia e depressione, e viceversa²².

Quando si ha dolore si è portati ad affrontarlo con delle strategie. Un *coping* attivo porta ad affrontare il dolore, a distrarsi dallo stesso, ed è associato ad una risposta adattiva¹⁵. Un *coping* passivo, invece, prevede un abbandono al dolore ed è legato a un dolore maggiore e a depressione¹⁵. Studi in cui è stata utilizzata la risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno mostrato che la catastrofizzazione del dolore, indipendentemente dall'influenza della depressione, è significativamente associata ad una maggiore attività nelle aree cerebrali legate all'anticipazione del dolore, all'attenzione verso il dolore e agli aspetti emotivi dello stesso, così da condizionare la funzionalità motoria^{20, 37}. Questo concorda con la ormai certa certezza che il dolore non è correlato alla degenerazione tissutale, basti pensare che l'incidenza del mal di schiena è minore negli ultra sessantenni⁵. Ci sono inoltre molte differenze nelle risposte dolorose in popolazioni di culture differenti³⁷. Il miglior modo per quantificare il dolore è infatti la percezione di chi lo prova, in quanto le indagini strumentali raramente sono d'aiuto, e il risultato ottenuto non correla con il dolore percepito: non è raro trovare molte degenerazioni strutturali in pazienti asintomatici^{12, 26}.

Il modello biopsicosociale del dolore ha proposto che i fattori biologici possono portare a cambiamenti fisiologici e psicologici, che portano alla valutazione e alla percezione degli stessi³⁷. Queste valutazioni e risposte comportamentali sono influenzate da fattori sociali e

ambientali⁶⁰. Allo stesso modo, il modello propone che fattori psicologici e sociali possono influenzare fattori biologici²², come la produzione di ormoni, l'attività del sistema nervoso autonomo e il decondizionamento fisico. Il contributo dei fattori psicosociali nell'esperienza dolorosa è importante nel dolore acuto e cronico e nel passaggio dal dolore acuto al dolore cronico²².

In relazione al dolore, l'attenzione è un processo attivo ed è il meccanismo principale attraverso il quale si ha consapevolezza della nocicezione⁶⁰ (quindi dolore). Il grado in cui il dolore può interrompere l'attenzione dipende da fattori come intensità, imprevedibilità, grado di consapevolezza delle informazioni provenienti dal corpo, pensiero catastrofico, emozioni ed esigenze ambientali (come la difficoltà del compito in cui si è concentrati). Prove da studi sperimentali hanno dimostrato che ansia e catastrofizzazione possono influenzare la capacità del dolore di distogliere l'attenzione³⁷.

La paura del dolore ha un ruolo nel contribuire allo sviluppo di risposte di evitamento in seguito a lesioni, portando a disabilità in molte persone con dolore acuto e cronico^{15, 37}. Le valutazioni negative di stimoli interni ed esterni potrebbero contribuire allo sviluppo della paura collegata al dolore e, a loro volta, porterebbero a comportamenti di evitamento e di ipervigilanza alle informazioni interne ed esterne, a disuso e a cambiamenti comportamentali³⁷.

Nel caso di un intervento di routine, come potrebbe essere l'impianto di protesi al ginocchio^{31, 37, 59}, è stato dimostrato che l'ansia preoperatoria, predittrice anche di quella post-operatoria, è associata ad intensità di dolore più elevate nella prima ora dopo l'intervento chirurgico e ad una ridotta funzione, oltre che ad un aumento del dolore, anche 1 anno dopo^{31, 37, 59}. La catastrofizzazione, così come la depressione, è associata ad un maggior dolore post operatorio sia in pazienti sottoposti a intervento chirurgico di riparazione del crociato anteriore sia in pazienti operati di tumore al seno^{31, 37}.

Tuttavia nella maggior parte degli studi sono stati valutati pochi parametri riguardanti il dolore pre e post operatorio (ansia, depressione, catastrofizzazione) ma, come già detto in precedenza, il dolore dovrebbe essere valutato nella sua complessità, considerando ad esempio anche l'ambiente, la situazione familiare e la durata dell'intervento, in modo da prendere in considerazione gli aspetti psicosociali e psicofisici del dolore⁵⁹. In generale l'ansia

sembra essere la più importante variabile psicologica che influenza il dolore e quindi la richiesta di analgesici^{22, 37}.

Gli studi sulla diminuzione parziale o totale di sonno hanno trovato importanti effetti sulle funzioni cerebrali che portano a disfunzioni psicologiche, comportamentali, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e ansia. Infatti, a causa di una diminuzione di sonno, sono stati rilevati effetti fisiologici tra cui un aumento dei livelli di cortisolo e una maggiore attività del sistema nervoso simpatico⁵⁵. La relazione tra dolore e disturbi del sonno, tuttavia, è complessa, con una evidente bidirezionalità. Vi sono infatti cambiamenti nel processo nocicettivo dopo disturbi del sonno in particolare se limitata alla fase REM⁵⁵ (*Rapid Eye Movement*). In uno studio, in seguito a privazione totale del sonno, la tolleranza al dolore meccanico è risultata notevolmente inferiore alla norma. Infatti sia la fase SWS (*Slow Wave Sleep*) che la fase REM possono avere un effetto analgesico^{44, 55}. Quindi la presenza di una delle due fasi, REM o SWS, aumenta la tolleranza al dolore, anche se la fase SWS produce un maggiore effetto analgesico di quello osservato con la fase REM⁴⁴. In particolare l'effetto analgesico della fase SWS rispetto alla totale privazione di sonno è superiore alla analgesia indotta da farmaci analgesici di I livello, questo è stato rilevato in esperimenti sul dolore meccanico in volontari sani⁴⁴. Il meccanismo fisiologico relativo a questi processi non è del tutto chiaro, ma sembra vi sia un'aberrante elaborazione degli input sensoriali tattili a livello meso-encefalico e nel nucleo trigeminale sia in fase di sonno che in fase di veglia⁵⁵. Ultimamente si è anche indagato sulla produzione di serotonina e sul suo ruolo nel sonno e nel dolore⁹. È stata trovata una disfunzione serotoninergica legata a una ipersensibilità al dolore termico, in quanto i recettori serotoninergici del midollo spinale hanno un ruolo complesso nel controllo della limitazione del sonno indotta da ipersensibilità cutanea. Tuttavia, in questo momento la comprensione dei meccanismi alla base dell'associazione tra disfunzione serotoninergica, dolore e sonno rimane limitata⁹. Molte evidenze convergono nel suggerire che dolore e sonno interagiscono, interferendo con alcune funzioni biologiche e influenzando anche alcuni comportamenti i quali, a loro volta, sono associati ad una diminuzione della qualità della vita^{44, 55}.

Infine, anche il cibo potrebbe avere interessanti correlazioni con il dolore. Due sono i motivi proposti per spiegare il rapporto tra il cibo e il dolore. In primo luogo, le persone che soffrono di dolore e intolleranza al dolore possono trovare sollievo da effetti negativi o stress quando

mangiano certi tipi di cibo. In secondo luogo, diversi studi effettuati sia su animali che su uomini, suggeriscono che alcuni alimenti stimolano una risposta analgesica che aumenta la tolleranza al dolore⁵³. Di particolare interesse è la possibilità che mangiare cibi ricchi di grassi o di zuccheri possa più probabilmente alleviare il dolore e il disagio. Mangiare per far fronte al dolore può potenzialmente creare un circolo vizioso di aumento dell'appetito, aumento di peso, aumento del dolore, e così via⁵³. Anche il fumo è stato studiato come un comportamento maladattivo per avere momentaneo sollievo dal dolore ma con conseguenze deleterie a lungo termine^{15, 53}.

IL CONTRIBUTO DEL NERVO VAGO NELL'INFIAMMAZIONE E NELLA PERCEZIONE DEL DOLORE

Gli stimoli nocicettivi vengono elaborati da molte strutture periferiche e centrali, le quali sono parte integrante di sistemi complessi come il sistema nervoso, endocrino ed immunitario. Questi sistemi interagiscono tra loro per rispondere alle molte richieste dell'organismo e dell'ambiente. E' interessante notare come il nervo vago e la sua attività possa potenzialmente fornire un collegamento tra questi sistemi¹⁰.

Il nervo vago (VN; X nervo cranico), il più lungo nervo cranico, viaggia dal midollo al colon prevalentemente innervando gli organi toracici e addominali. È coinvolto nei sistemi cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale, immunitario ed endocrino, ed è stato chiamato il "grande protettore errante" (dal latino "*vagus*")⁶¹.

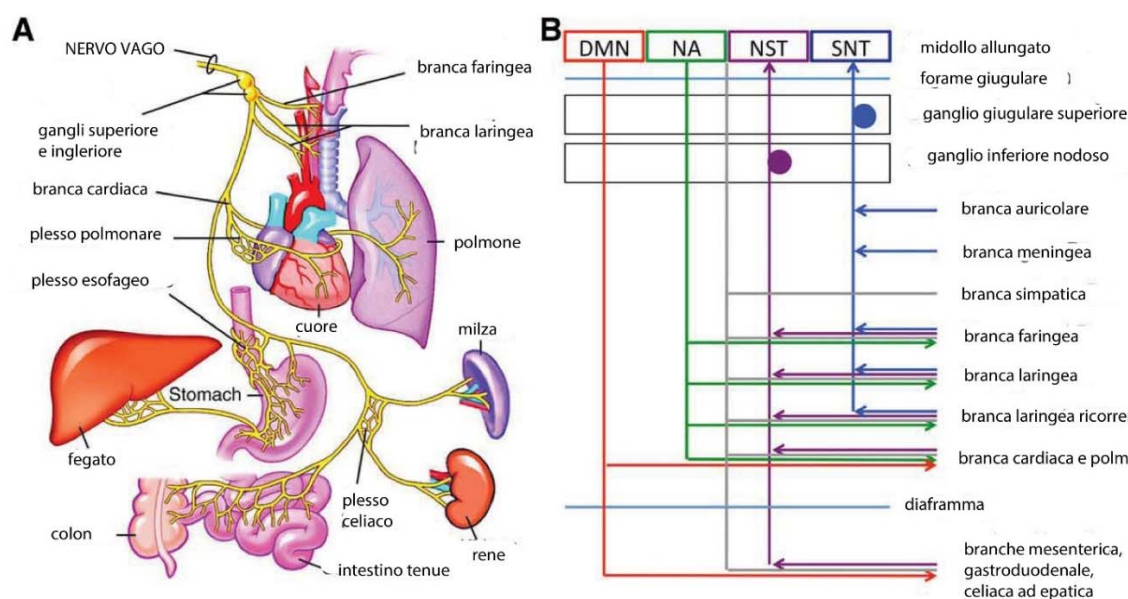


Figura 14 (A) Illustrazione anatomica del nervo vago (recuperato da <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/vagus1nerve>). (B) Schema delle connessioni dei nuclei vagali. Situato nel midollo, il nervo vago comprende quattro nuclei: DMN, NA, NST, SNT. Le afferenze vagali terminano nella SNT (linea blu) e NST (linea viola). Il DMN (linea arancione) e NA (linea verde) inviano efferenze per gangli terminali. Le fibre simpatiche (linea grigia) si trovano nel nervo vago ma la loro funzione e la direzione di trasmissione non è chiara.

Le afferenze vagali percepiscono una grande varietà di stimoli enterocettivi tra cui stimoli pressori, dolorosi, chimici, di temperatura, di pressione osmotica, e l'infiammazione. Le informazioni sensoriali convergono ai nuclei vagali, i quali trasmettono le informazioni al cervello e rispondono con efferenze discendenti vagali. Il nervo vago e le sue connessioni

centrali fungono da "cervello interiore inconscio" che integra le informazioni dal corpo e fornisce regolazione omeostatica a vari organi⁶¹.

Il nervo vago regola la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la resistenza vascolare, il diametro delle vie aeree e quindi la respirazione, e l'alimentazione⁶¹. È stato anche studiato e confermato un suo coinvolgimento nell'esperienza dolorosa, ed è risultato fondamentale per ottenere effetti analgesici¹⁰. Il sistema legato al nervo vago è una rete neurale complessa che mantiene il corpo in equilibrio psicofisiologico¹⁹. Ha infatti un potenziale *cross-talk* con il sistema simpatico in quanto fino al 20% della superficie della sezione trasversale dei tronchi cervicale e toracico contiene la tirosina idrossilasi, l'enzima responsabile della biosintesi di dopamina e noradrenalina¹⁹.

Mentre la maggior parte delle fibre del nervo vago sono le fibre C amieliniche proviene dagli organi viscerali, le fibre A e B mieliniche svolgono un ruolo importante nella sensibilità somatica e nell'innervazione parasimpatica. Le fibre del nervo vago sono principalmente colinergiche, ma sono coinvolti anche altri neurotrasmettitori non adrenergici^{8, 10, 61}.

Il nervo vago riceve tre tipi di informazioni afferenti sensoriali: informazioni somatiche generali (GSA), informazioni viscerali generali (GVA) e informazioni viscerali speciali (SVA); invia segnali efferenti viscerali generali (GVE) e segnali efferenti viscerali speciali (SVE)⁶¹. Il nervo vago (VN) ha quattro nuclei vagali che forniscono i controlli fondamentali per i sistemi cardiovascolare e respiratorio. Dei quattro nuclei propri del nervo vago, il nucleo del tratto solitario (NST) sembra essere quello anatomicamente più collegato alla modulazione del dolore e dell'umore⁶¹.

Gli ultimi studi hanno rivelato che il nervo vago è anche coinvolto nel processo infiammatorio, nell'umore e nella regolazione del dolore, che possono essere potenzialmente modulati dalla stimolazione del nervo vago (VNS)⁶¹ sia transdermica che invasiva⁶². Con una vasta rete neurale vagale, la VNS può esercitare un effetto neuromodulatorio per attivare alcuni percorsi "protettivi" al fine di ripristinare la salute⁶¹. Si è visto per via sperimentale che un'ora di stimolazione transauricolare del nervo vago (taVNS) influenza il trattamento del dolore centrale e aumenta la soglia del dolore meccanico⁶¹.

La VNS è investigata per il trattamento di epilessia, infiammazione, asma, e dolore. La VNS influenza la produzione di citochine infiammatorie, la quale smorza la risposta

infiammatoria⁶². Il nervo vago, infatti, rileva l'infiammazione e riduce la risposta infiammatoria influenzando l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e modula il sistema nervoso autonomo che controlla i principali organi del sistema immunitario come milza, ghiandole surrenali e midollo osseo⁶¹.

Si è visto precedentemente che molte cellule immunitarie segnalano l'infiammazione, come l'interleuchina-1b (IL-1b) e il fattore di necrosi tumorale. IL-1b porta alla diffusione e trascrizione di COX-2 nei neuroni, con conseguente produzione di prostaglandine la quale, a sua volta, aumenta l'eccitabilità neuronale e quindi la sensibilità al dolore. Il nervo vago informa il cervello sull'infiammazione periferica in quanto ha i recettori per IL-1b. In risposta, le vie discendenti stimolano, mediante il coinvolgimento delle cellule T^{19, 63}, la milza alla produzione di acetilcolina (ACh), che ha effetti antiinfiammatori sui monociti¹⁰. Inoltre, il nervo vago attiva una via sull'asse HPA, attraverso il quale il cortisolo inibisce la proliferazione proinfiammatoria delle cellule⁶³. Potendo il nervo vago inibire l'infiammazione anche in condizioni dolorose, potrebbe giovare nella gestione della stessa¹⁰. La VNS fornisce un modo per manipolare la risposta sistemica immunogenica attraverso il sistema nervoso autonomo, il quale è il controllo neurale del sistema immunitario^{10, 63}. La VNS può quindi modulare la risposta infiammatoria sia attraverso meccanismi centrali che periferici⁶³.

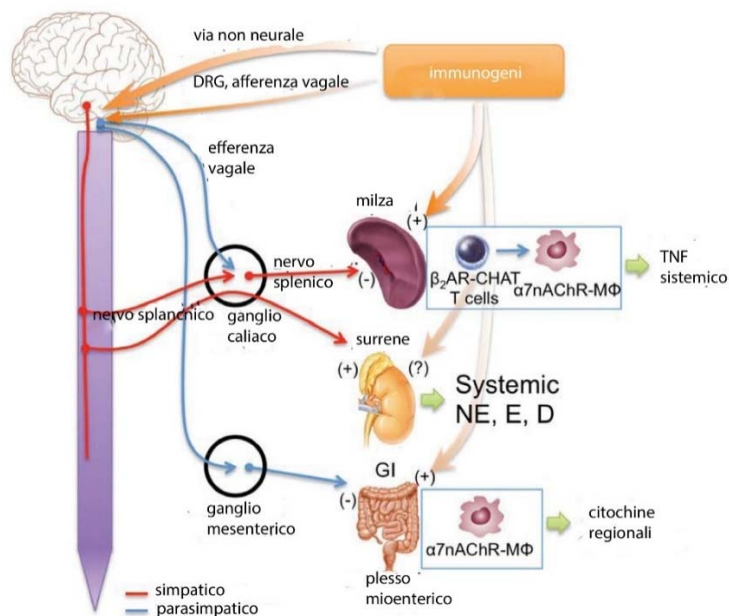


Figura 15 Schemi della risposta anti-infiammatoria mediata dalla stimolazione del nervo vago (VNS). La milza risponde a immunogeni con un rilascio sistemico di TNF α e di altre citochine, che porta all'attivazione dell'asse HPA. I segnali infiammatori trasmessi dalla via vagale afferente e dalla radice del ganglio dorsale (DRG) attivano un circuito di feedback per smorzare la risposta infiammatoria. La VNS modula il riflesso infiammatorio attraverso entrambi i percorsi simpatico e parasimpatico. La VNS attenua la risposta infiammatoria nella milza tramite cellule T e macrofagi (M Φ) specializzati e induce il rilascio sistemico di noradrenalina (NE), epinefrina (E), e dopamina (D) dalle ghiandole surrenali.

Abbiamo visto che il dolore, invece, dipende dallo stimolo periferico e dalla modulazione centrale ascendente e discendente. Per quanto riguarda in particolare il dolore acuto, si è visto che una stimolazione vagale non invasiva riduce il dolore meccanico e inibisce l'effetto di sommazione temporale del calore, suggerendo un'influenza sulla sua elaborazione centrale.

A lungo termine, la VNS sembra indurre un effetto neuromodulatorio periferico e centrale: si ritiene utile per modulare l'infiammazione, lo stress ossidativo, l'attività autonoma, la risposta oppioide e la percezione del dolore⁶³.

L'iperattività del flusso simpatico è stata associata a maggior dolore, mentre una sua riduzione, con un aumento del flusso parasimpatico, può invertire il dolore⁶³. La nocicezione indotta e mantenuta dalla vasocostrizione mediata dal simpatico porta ad un insufficiente afflusso di sangue ai muscoli e, se lavorano, ad ipossia e a stress ossidativo, viene percepito come dolore muscolare¹⁰. Quindi, tramite l'effetto anti-infiammatorio e la modulazione autonoma, la stimolazione del nervo vago può aiutare a gestire il dolore¹⁰.

Il nervo vago ha anche effetti sia sulla modulazione cerebrale che sulla modulazione discendente, in quanto la VNS può attivare non solo il percorso antinocicettivo dalla PAG al nucleo ventrale postero-mediale (VPM), ma anche un percorso discendente che colpisce a più livelli i neuroni spinali⁶³. Inoltre, la VNS promuove la plasticità nel complesso basolaterale dell'amigdala e nella zona infralimbica, facilitando l'estinzione delle risposte condizionate dalla paura⁶³.

Avendo il nervo vago recettori per oppioidi e cannabinoidi, può essere facilmente attivato anche farmacologicamente mediante l'utilizzo, ad esempio, di tramadolo e in parte dalla morfina^{9,37}.

SISTEMA ENDOCRINO, CORTISOLO E DOLORE

Il sistema endocrino è altrettanto importante nella risposta allo stress e al dolore. Funziona in particolare con il sistema simpatico, ma i suoi effetti possono durare settimane o mesi, anziché minuti o ore.

Il processo nocicettivo arriva a stimolare il nucleo periventricolare ipotalamico (PVN), che risponde normalmente al ritmo diurno e agli associati livelli di cortisolo circolanti, ma riceve e integra input neurali da fonti diverse che includono input sensoriali, cervello limbico e corteccia frontale. Un'attivazione indotta da uno stress del PVN libera l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) nella circolazione portale. Questo stimola l'ipofisi anteriore e causa il rilascio di l'ormone adenocorticotropo (ACTH) nella circolazione sistemica. A sua volta, ACTH provoca il rilascio di cortisolo alla corteccia surrenale. Il cortisolo ha effetti diffusi su una vasta gamma di organi bersaglio⁸. È rilasciato con un picco al mattino per facilitare l'eccitazione ed è poi in costante diminuzione durante la giornata. Durante tutta la giornata, il cortisolo mantiene la glicemia e inibisce gli organi non vitali per fornire energia al sistema cerebrale e neuromuscolare. Il cortisolo inoltre è un ormone anti-infiammatorio: previene i danni ai nervi associati all'infiammazione²³. Siccome questo è un sistema di *feedback* negativo, il cortisolo fornisce un *feedback* sia al PVN che all'ipofisi anteriore, controllando così l'attività dell'asse HPA⁸.

Questi processi normalmente seguono un ritmo diurno, ma in risposta ad un fattore di stress, la frequenza degli episodi secretori aumenta⁴⁰. A breve termine questo incremento di cortisolo è adattativo, ma a lungo termine potrebbe avere effetti deleteri fisici e psichici²³. Le proiezioni noradrenergiche si estendono ampiamente in tutto il cervello limbico e possono eccitare l'amigdala, la quale è coinvolta nelle emozioni negative e nella risposta di difesa²³.

Come conseguenza al dolore dovuto ad una lesione, i pazienti hanno dimostrato di subire elevati livelli di stress psicologico, e questo stress ha un impatto negativo sul processo di guarigione⁴⁰. Il dolore, come detto precedentemente, è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno reale o potenziale dei tessuti. Fisiologicamente il dolore è un sistema di allarme per proteggere il corpo da stimoli nocivi. Tuttavia, essendo un'esperienza personale che può colpire individui in modi diversi, da molte persone è

considerato un evento negativo in quanto interrompe uno stato di benessere o peggiora una situazione di equilibrio corporeo.

Recenti scoperte suggeriscono un importante ruolo di un sistema che regola lo stress: l'asse HPA, in associazione al dolore e all'ipersensibilità⁴⁵. Uno stress prolungato, che può essere anche lo stesso dolore fisico, può portare a livelli elevati di cortisolo^{23, 45}. Anche se lo stress non è l'unica ragione per cui è secreto nel flusso sanguigno, il cortisolo è stato definito "l'ormone dello stress" perché i suoi livelli aumentano sensibilmente nel corso della risposta "lotta o fuga"⁵². Circa 15 minuti dopo l'insorgenza di stress, i livelli di cortisolo aumentano per via sistemica e rimangono elevati per diverse ore. L'aumento dei livelli di cortisolo mobilita glucosio nei tessuti come energia, inibendo organi non vitali, e diminuendo l'infiammazione per consentire la gestione efficace dello stress²³. In situazione di stress o pericolo, infatti, l'energia deve arrivare prevalentemente ai muscoli per combattere o fuggire, al cervello per pensare velocemente, e talvolta al sistema di supporto delle endorfine per sopprimere messaggi di pericolo⁵. Inoltre, innescando cambiamenti immunologici rilevanti per la cicatrizzazione delle ferite, si innesca il rilascio di prostaglandine e un aumento delle citochine²¹.

Il dolore è noto, oltre che per portare ad un piccolo o moderato aumento di cortisolo, anche per la robusta risposta del sistema nervoso simpatico. Sia la secrezione di glucocorticoidi che il rilascio di catecolamine, in particolare durante le prime fasi di guarigione, rappresentano vie fisiologiche per le quali lo stress psicologico è stato collegato ad una lenta guarigione delle lesioni⁴⁰. Le catecolamine circolanti aumentano la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca, la respirazione e la conduttanza cutanea, avviando in tal modo l'eccitazione per la risposta di lotta o fuga^{21, 23}. Questa risposta simpatica a breve termine è proinfiammatoria, funzionale a distruggere gli antigeni e gli agenti patogeni²³. Diversi studi sull'uomo supportano anche un ruolo per i glucocorticoidi nella mediazione dello stress e nella guarigione²¹.

L'asse HPA è quindi un sistema importante coinvolto nel mantenimento dell'omeostasi durante lo stress^{45, 52}, ma può sviluppare prima iper e poi ipoattività in risposta ad uno stress cronico⁴⁵. È sempre più evidente che la relativa ipercortisolemia, come marker dell'attività dell'asse HPA indotta da stress, può, a sua volta, aumentare la vulnerabilità al dolore e a disturbi dolorosi⁴⁵. Tuttavia, alcune esperienze stressanti, come le avversità nelle prime fasi di vita sono correlate a minori risposte di cortisolo⁵². Inoltre, i pazienti con malattie

infiammatorie mostrano meno responsività al cortisolo e, in individui sani, maggiore responsività del cortisolo allo stress è correlato con minor risposta infiammatoria^{23, 45}. Una riduzione di cortisolo nel corso della giornata tra i pazienti che hanno manifestato stress intenso può pertanto riflettersi in una disregolazione delle risposte neuroendocrine che limitano l'infiammazione⁵².

Convinzioni negative esagerate o ricorrenti, preoccupazione e senso di impotenza sono tutte risposte maladattive catastrofiche per il dolore, poiché possono prolungare la secrezione di cortisolo²³. Livelli più alti e prolungati di cortisolo nel sangue hanno infatti dimostrato di avere effetti negativi sul corpo, tra cui aumento della frequenza cardiaca, pressione sanguigna più alta e un abbassamento dell'immunità e delle risposte infiammatorie nel corpo^{40, 52}. Un'eccessiva secrezione di cortisolo, inoltre, è probabile che possa intensificare l'esperienza dolorosa, facilitando la formazione di una memoria basata sulla paura, e condizionare una successiva risposta sensibilizzata allo stress fisiologico²³.

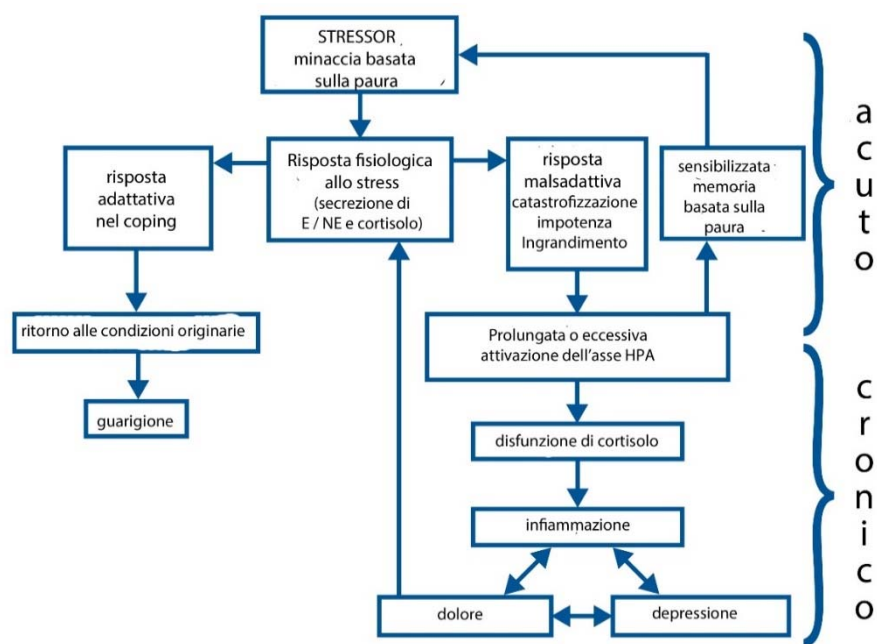


Figura 16 Ruolo proposto dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) legato allo stress nel passaggio del dolore da acuto a cronico. Risposta allo stress in acuto: il dolore o lo stress attivano una normale risposta fisiologica allo stress (rilascio simpatico a breve termine di epinefrina e norepinefrina [E/NE] seguita dalla secrezione dell'ormone anti-infiammatorio, il cortisolo). Una risposta di coping adattativo permette il ritorno a livelli normali di E/NE, cortisolo, e infiammazione; una risposta malsadattiva provoca eccessiva o prolungata secrezione di cortisolo e crea una memoria basata sulla paura dello stimolo stressante che viene sensibilizzata e prontamente riattivata in futuro dal minimo fattore di stress. Risposta allo stress cronico: prolungata secrezione di cortisolo (a causa della risposta con coping malsadattivo allo stress acuto) si traduce in una disfunzione di cortisolo. I risultati della disfunzione di cortisolo sono una infiammazione non modulata dopo la riattivazione della risposta allo stress, che può contribuire all'instaurarsi di un circolo vizioso di infiammazione, depressione e dolore; il dolore inoltre è esso stesso un fattore di stress che può riattivare una risposta infiammatoria allo stress non modulata a causa della disfunzione di cortisolo.

Il sonno parzialmente o completamente ridotto causa alterazioni delle funzioni cerebrali che portano a disturbi psicologici e neurologici. In queste condizioni aumentano i livelli di cortisolo, diminuisce la tolleranza al glucosio, e aumenta l'attività del sistema nervoso simpatico⁴⁵. È stato suggerito che il dolore può causare disfunzione del sonno, tanto quanto un disturbo del sonno aggravarlo. Sembrerebbe che con la diminuzione del sonno aumentino la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, l'attività simpatica e quindi anche la risposta a stimoli stressanti⁵⁵. I vantaggi di programmi di esercizio sulle abitudini del sonno sono controversi e mentre alcuni hanno trovato effetti positivi, altri non hanno trovato alcun effetto significativo. È possibile che il dosaggio o l'intensità dei programmi di esercizio possano avere un'influenza importante sugli esiti⁵⁵. In base alle ripercussioni delle disfunzioni del sonno, la valutazione delle abitudini del sonno dovrebbe essere considerata fondamentale nel contesto della riabilitazione e dovrebbe essere inclusa come parte della storia clinica di ciascun paziente⁵⁵.

Una diminuzione della funzione immunitaria e una variazione ai livelli delle citochine infiammatorie ed degli enzimi coinvolti nella riparazione dei tessuti hanno come risultato un ritardo nella guarigione delle ferite⁴⁰. Queste variazioni di citochine potrebbero offrire una spiegazione plausibile di come ritardi nella guarigione delle ferite si verifichino in concomitanza con lo stress psicologico dovuto al dolore.

Dagli studi fatti risulta che individui con basso livello di controllo psicologico hanno maggiore probabilità di guarire lentamente. L'aumento osservato nella secrezione di cortisolo è stato a sua volta associato ad un tempo di guarigione più lungo⁴⁰. Questi risultati suggeriscono che l'aspetto psicologico ha un impatto clinicamente rilevante sulla guarigione delle ferite. Inoltre, uno stile di vita sano, cibo di qualità, esercizio fisico e una buona qualità del sonno⁵⁵, influenza i livelli di cortisolo ed agisce positivamente sulla guarigione^{40, 55}.

IMPLICAZIONI CLINICHE NELLA GESTIONE DEL DOLORE

Molti professionisti sanitari coinvolti nel trattamento del paziente con una lesione tendono a concentrarsi solo su di essa e a credere a quello che possono osservare direttamente⁵. Tuttavia, non bisogna dimenticare che nel trattamento l'agonia e lo stress psicologico del paziente non possono essere osservati. Gli operatori sanitari devono garantire il controllo del dolore per ogni paziente, massimizzando l'efficacia del trattamento seguendo le linee guida, ma anche ridurre il potenziale di complicazioni causate dal trattamento del dolore e dello stress⁴⁰.

Chiaramente se c'è un processo nocicettivo, ad esempio un'inflammatione, considerato responsabile per il dolore, viene spesso utilizzato il modello biomedico, anche se non si dovrebbe tralasciare l'aspetto psico-sociale soprattutto nel caso in cui vi sia il rischio di cronicizzare. Se il processo nocicettivo non dovesse essere identificabile, potrebbe essere necessario considerare la possibilità che una modifica della funzione delle reti neurali stesse possa essere responsabile per il dolore¹⁸. Ciò solleva immediatamente la questione se tale alterazione è data da processi ascendenti o da processi discendenti. Allo stato attuale della letteratura questo problema non è stato risolto⁹: se comunque viene identificata l'iperalgesia secondaria come rilevante meccanismo doloroso, allora è auspicabile in ogni caso un intervento biopsicosociale⁹.

L'implicazione clinica del modello biopsicosociale del dolore è quello di valutare non solo la possibile base fisiologica dei sintomi del paziente, ma anche la gamma delle possibili variabili psicologiche e socio-ambientali come l'angoscia e la disabilità⁹. Se fattori cognitivi o fattori ambientali influenzano l'esperienza dolorosa del paziente, l'approccio puramente fisico potrebbe fallire^{19, 24, 37}. Allo stesso modo, uno psicologo o uno psichiatra potrà intervenire positivamente sugli aspetti cognitivi e affettivi, ma l'ignoranza di ciò che potrebbe accadere a livello nocicettivo o neuropatico potrebbe limitare il loro approccio⁹. Anche supponendo di avere misure adeguate per fronteggiare ogni aspetto, bisogna considerare il fatto che non c'è un modo convalidato di ponderazione a priori dei contributi di ogni livello.

Il trattamento fisioterapico deve essere mirato, oltre che al recupero del movimento, alla comprensione del dolore per una sua corretta gestione, supportata da una possibile e adeguata terapia farmacologica.

Informazione ed educazione

L'educazione, la conoscenza e la comprensione riducono il dolore associato al movimento^{5, 24}. L'aspettativa è un elemento chiave per il risultato terapeutico: se un trattamento viene dato senza informazioni, per il paziente non vi sono aspettative per un miglioramento clinico, portando ad una ridotta efficacia della terapia¹⁶. In termini di pratica medica, questo ha profonde implicazioni in quanto le informazioni fornite dagli operatori sanitari possono fare una grande differenza nel risultato terapeutico. Il contesto psicosociale intorno al paziente e relativo alla terapia può cambiare la biochimica e le connessioni neuronali del paziente stesso^{16, 37}. Inoltre, i meccanismi attivati dal placebo e dal nocebo sono uguali a quelli attivati dai farmaci. Nel complesso, questi risultati evidenziano l'importanza del ruolo dei rituali terapeutici nel risultato terapeutico globale^{16, 24}. Durante un trattamento medico, il paziente ha diverse aspettative sul risultato terapeutico. Il paziente anticipa i possibili effetti positivi o negativi della terapia utilizzando diversi spunti dall'ambiente (ad esempio, il luogo in cui viene somministrato il trattamento), l'eccitazione emotiva (il potenziale beneficio della terapia), e l'interazione con gli operatori (le suggestioni verbali di miglioramento). Questo processo anticipatorio, a sua volta, provoca cambiamenti interni, con conseguente analgesia placebo, in cui si ha la mera convinzione che si sta ricevendo un trattamento analgesico efficace. Lo stesso vale per l'effetto nocebo, ma in direzione opposta¹⁶.

Considerando che l'ansia è legata alla previsione di un evento negativo^{5, 9, 24, 37}, l'attesa di un effetto positivo può comportare l'attivazione del sistema di ricompensa. Attraverso l'attivazione delle vie dopaminergiche mesolimbiche e mesocorticali, il sistema di ricompensa adempie al suo compito naturale di fornire sensazioni piacevoli in risposta alle funzioni di sostegno vitale, come mangiare e bere, per incoraggiare la ripetizione di tali funzioni. I placebo hanno proprietà di ricompensa dal momento in cui il beneficio clinico previsto è di per sé una forma di ricompensa¹⁶.

È stato visto che con l'effetto placebo è minore l'attivazione di molte aree cerebrali deputate alla percezione del dolore come talamo, insula e corteccia somatosensoriale primaria⁹. La conoscenza del trattamento influenza quindi il risultato terapeutico: in particolare risultano utili le informazioni sul trattamento come le spiegazioni circa la sua efficacia, la durata, l'utilità e gli eventuali rischi¹⁶.

Le informazioni prognostiche non sono fondamentali solo per l'attivazione del sistema di ricompensa, ma anche per essere più specifici nel trattamento. Ci sono studi per fornire ai pazienti informazioni più precise circa il decorso del problema e per aiutare gli operatori a prevedere l'esito del trattamento nel singolo paziente, in modo da essere più specifici ed efficienti³⁸. Sono stati trovati indicatori prognostici sia attraverso modelli specifici per sede sia attraverso modelli generici. Tra questi indicatori, quelli comuni, che potrebbero ostacolare il recupero, sono la presenza di precedenti episodi di dolore muscolo-scheletrico, la durata dell'episodio attuale, il dolore in più sedi, la gravità alla presentazione, e la presenza di fattori psicosociali³⁸. Una corretta prognosi, con la giusta ponderazione dei fattori di rischio per la cronicizzazione, aiuta a intervenire con adeguati mezzi sul singolo paziente^{38, 43}. In particolare fattori psicosociali e professionali ("*yellow flags*") sembrano essere associati con la progressione del dolore da acuto a cronico^{15, 37}; tali fattori dovrebbero essere valutati in anticipo per facilitare l'intervento. La presenza di *yellow flags* comporta la valutazione di interventi precoci che potrebbero scongiurare lo sviluppo di una disabilità cronica⁴³. Intervenendo su noti fattori di rischio psicologici per la disabilità si hanno risultati migliori rispetto ad ignorarli standardizzando il trattamento^{5, 9, 20, 37}. L'identificazione di fattori di rischio psicologici è un importante indicatore anche per interventi psicologici^{38, 43}.

Imparare a conoscere la fisiologia del dolore riduce il valore della minaccia e quindi l'attivazione di tutti i nostri sistemi di protezione³⁷. Questo a sua volta potrebbe aiutare a ripristinare la normale funzione immunitaria^{6, 47}. La combinazione dell'educazione con il movimento spesso non solo riduce il dolore, ma aumenta la capacità fisica e migliora la qualità della vita^{5, 9, 22, 24}. Dopo un'operazione chirurgica, è molto probabile che il paziente avverta dolore. Le opzioni per la gestione di questo dolore dovrebbero essere discusse con il paziente stesso che ha diritto ad un adeguato sollievo dal dolore^{2, 37}. Una brochure potrebbe facilitare questa discussione iniziale anche prima dell'intervento. L'opuscolo potrebbe fornire una panoramica della gestione del dolore e una spiegazione circa il ruolo del paziente in questo importante aspetto della cura. In particolare dovrebbe dissipare i molti miti sulla gestione del dolore, come credere il dolore necessario per la guarigione, oppure la convinzione che l'utilizzo di farmaci crei necessariamente dipendenza².

In ogni caso i pazienti si aspettano:

- Di essere creduti in merito alla quantità di dolore riferita;
- Di avere informazioni sulle misure di sollievo e di gestione del dolore;
- Che il clinico mostri interesse alla loro condizione;
- Che il clinico risponda efficacemente alle domande riguardanti la loro condizione;
- Una gestione efficace del dolore;
- Di partecipare alle decisioni in materia di opzioni di controllo del dolore.

Quando i tessuti risultano indeboliti in seguito ad una lesione è necessaria una modifica nel comportamento con lo scopo di protezione^{5, 15}. Lo scopo del dolore, come si è visto, è anche di portare all'attenzione la lesione per arrivare a richiedere un aiuto. La sola azione di ottenere aiuto (andare da un professionista sanitario) e sentirsi sicuri riduce lo stress e rilascia di conseguenza potenti controlli inibitori del dolore e ha positive conseguenze fisiologiche nella guarigione^{5, 13, 18, 19}. Diminuire la risposta allo stress può richiedere molte parole rassicuranti, e quindi anche molto tempo. La sensazione di sicurezza permette alla risposta allo stress di diminuire, e alle funzioni più vegetative di riparare i tessuti^{5, 18}. Parte di ciò che accade quando si ottiene l'aiuto potrebbe parzialmente spiegare l'osservazione placebo^{5, 18}.

Smorzare la percezione dolorosa attraverso la modulazione è essenziale in momenti di possibile pericolo o in momenti in cui è necessaria la massima concentrazione. Il dolore può guidare alla guarigione, ma può anche scomparire in caso di necessità⁵. La focalizzazione sul dolore e, come si è visto, l'ansia possono avere un effetto deleterio^{31, 59}. Un buon esame (agli occhi del paziente), una spiegazione chiara, combinata con un quadro positivo della gestione e del risultato atteso, sono componenti fondamentali durante la prima visita. Se la preoccupazione diminuisce e il dolore si normalizza, la preoccupazione si abbassa e l'attenzione sul dolore si riduce in modo significativo^{13, 48}. Una buona rassicurazione è quindi un antidolorifico in quanto diminuisce la sua importanza. La rassicurazione, per essere efficace, richiede la fiducia del paziente negli esami, nei risultati e nelle spiegazioni². Un passo altrettanto significativo nella gestione del dolore può essere fatto togliendo l'attenzione sul dolore¹⁸.

Per il clinico è utile essere ben noti e affidabili. La maggior parte delle persone tende ad affidarsi a qualcuno che già in passato è stato efficace. Il clinico deve mostrare interesse e un'adeguata attenzione per fare un'anamnesi e un esame fisico di alta qualità^{13, 48}. Dopo ciò,

il clinico, eventualmente, dovrebbe assicurare il paziente della mancata presenza di *Red Flags*, cioè di indizi clinici che potrebbero indicare la presenza di gravi patologie. La rieducazione dell'esecuzione dei movimenti senza paura è un obiettivo da prendere seriamente per il trattamento delle condizioni dolorose in ambito muscolo-scheletrico²². Insegnare ad un paziente ad avere fiducia nei movimenti e a non concentrarsi sul dolore durante l'attività è difficoltoso, ma fondamentale per il miglioramento¹⁸.

Fisioterapia e movimento

Il movimento allena anche il cervello, perché ristabilisce le rappresentazioni sensoriali e motorie, utilizzando percorsi poco utilizzati per la paura dello stesso. Il meccanismo di riduzione del dolore con l'esercizio può coinvolgere la neurobiologia^{5, 17, 32}.

Studi di laboratorio riportano che l'esercizio fisico in acuto riduce la sensibilità agli stimoli dolorosi in individui sani, indicativi di una risposta ipoalgesica. Questo fenomeno è stato definito analgesia o ipoalgesia indotta da esercizio fisico (EIH)⁴². L'ipotesi ampiamente discussa per il meccanismo di analgesia indotta dall'esercizio comporta un meccanismo oppioide centrale. È stato anche ipotizzato che l'attivazione di afferenze propriocettive e muscolari inibisce i circuiti di dolore centrale³⁴. EIH è caratterizzata da un innalzamento della soglia del dolore e della tolleranza allo stesso, nonché riduzioni di intensità del dolore durante e dopo l'attività fisica³².

L'esercizio contro resistenza può potenzialmente contrastare le limitazioni funzionali e i sintomi dolorosi osservati nei pazienti con disturbi muscolo-scheletrici, come epicondilite laterale e tendinopatia rotulea¹⁷. Sono state studiate varie modalità di esercizio tra cui esercizi aerobici (corsa, ciclismo), esercizio di resistenza (sollevamento pesi), ed esercizi isometrici (contrazioni muscolari statiche). Sebbene gli effetti analgesici indotti dall'esercizio contro resistenza siano ben documentati, i sottostanti meccanismi non sono ben compresi⁴². I risultati della ricerca sugli animali indicano molteplici meccanismi di analgesia oppioide e non-oppioide, che contribuiscono ai cambiamenti nella sensibilità dolorosa derivanti da esercizio³².

Sembrerebbe che le proprietà dell'esercizio fisico siano importanti nel determinare quale sistema si attivi durante l'esercizio (oppioide o non-oppioide). Nella ricerca sugli animali, è stato dimostrato che manipolando i parametri dell'esercizio (ad esempio, la durata dell'esercizio; esercizio intermittente vs continuo), è possibile sollecitare sia il meccanismo

ipoalgessico oppioide che non oppioide³². Tuttavia nell'uomo i risultati sono contrastanti, poiché in alcuni studi si trova una risposta analgesica nonostante la somministrazione di antagonisti degli oppioidi, suggerendo anche un coinvolgimento del meccanismo endocannabinoide¹⁷.

L'ipotesi più comunemente accettata per EIH è che l'esercizio induce un rilascio di oppioidi endogeni a livello spinale e centrale, contribuendo alla modulazione del dolore. Le contrazioni muscolari attivano le fibre A-delta e C nel muscolo scheletrico, le quali possono attivare il sistema degli oppioidi endogeni^{32, 42}. È stato rilevato un aumento delle concentrazioni di beta-endorfina nel sangue a seguito dell'esercizio, ed è quindi ipotizzato che la stimolazione dei neuroni afferenti periferici moduli il dolore, attivando meccanismi inibitori spinali o soprasspinali^{32, 42}. L'esercizio aerobico stimola quindi l'adeno-ipofisi (parte ghiandolare dell'ipofisi) al rilascio di endorfine nel sangue, inibendo il segnale nocicettivo sia a livello spinale che centrale⁴². Questo effetto ipoalgessico è indipendentemente dalla sede del dolore ed equivalente in grandezza a quello prodotto dall'iniezione endovenosa di 10 mg di morfina solfato²⁵, quantità pari a quella iniettata in seguito ad una frattura.

Sono stati suggeriti anche meccanismi endocannabinoidi nella mediazione di EIH. La concentrazione di endocannabinoidi aumenta in modo significativo a seguito dell'esercizio suggerendo il coinvolgimento di un meccanismo non oppioide nel EIH seguenti a esercizi isometrici³² e aerobici.

Il sistema endocannabinoide è un sistema neuromodulatorio composto dai recettori dei cannabinoidi (ad esempio CB1 e CB2), dai loro ligandi endogeni (endocannabinoidi AEA e 2-AG), e dalle proteine responsabili del loro metabolismo. I recettori CB sono stati identificati in tutto il corpo (ad esempio, il cervello, il midollo spinale, i neuroni sensoriali, i muscoli, le cellule endoteliali, polmoni). In particolare, la presenza dei recettori CB nelle aree di elaborazione del dolore del cervello e del midollo spinale suggerisce che i cannabinoidi endogeni possano contribuire al controllo della trasmissione del dolore nel sistema nervoso centrale^{17, 32} sopprimendo il processo nocicettivo. Gli endocannabinoidi vengono rilasciati dai neuroni postsinaptici per agire in modo retrogrado sui recettori presinaptici in modo da inibire il rilascio dei neurotrasmettitori. Così, una volta liberati dai neuroni post-sinaptici, gli endocannabinoidi possono sopprimere il rilascio dei neurotrasmettitori coinvolti nella trasmissione nocicettiva¹⁷. Si suggerisce che durante l'esercizio contro resistenza possa

verificarsi un incremento dei potenziali d'azione derivanti da propriocettori e nocicettori dei muscoli in contrazione, incremento che guiderà questi input al sistema nervoso centrale con conseguente aumento indiretto della neurotrasmissione glutammatergica indotta da endocannabinoidi nel PAG, portando a potenziamento del controllo discendente del dolore¹⁷. È stato visto un aumento significativo della risposta endocannabinoide in seguito all'esecuzione di corsa moderata su un tapis roulant, ma non in risposta al cammino o alla corsa intensa³².

È stata dimostrata l'esistenza di una soglia di input afferenti che deve essere raggiunta per inibire le reti di dolore centrale. Esercizi aerobici ad alta intensità (circa il 70% VO2 max) e lunga durata (circa 30 minuti) tendono a produrre un effetto di sollievo dal dolore maggiore di quelli a bassa intensità e di breve durata³⁴. Inoltre, programmi di esercizio ad alta intensità individualizzati sono più efficaci rispetto a programmi standardizzati. Per perpetuare i benefici dell'esercizio, i pazienti devono essere istruiti a continuare gli esercizi a casa. Oltre al contenuto e alle tipologie di esercizio, i fisioterapisti devono comunicare bene con i pazienti sulla logica dell'esercizio domiciliare e consigliare i pazienti su come eseguire correttamente gli esercizi nella loro vita quotidiana⁴². Questo aiuta a migliorare il rapporto di collaborazione tra fisioterapista e paziente.

Il concetto di "lasciarsi guidare dal dolore" durante gli esercizi può essere di qualche utilità nei casi di dolore acuto, in modo da non interferire con il processo di guarigione⁵. Tuttavia lasciarsi guidare dal dolore può portare ad avere paura di esso, con conseguente maggiore probabilità di cronicizzazione⁵.

Come si può vedere nell'illustrazione di seguito, nel tessuto sano i nocicettori vengono attivati e successivamente il cervello elabora il pericolo ad una soglia inferiore rispetto alla tolleranza tissutale. In seguito a una lesione la resistenza del tessuto diminuisce, ma si abbassa ulteriormente anche la soglia di protezione dolorosa^{5, 48}. Tra queste due soglie vi è una linea di "riacutizzazione", appena al di sotto della quale vi è il giusto grado di stress tissutale che andrebbe dato durante la riabilitazione⁵.

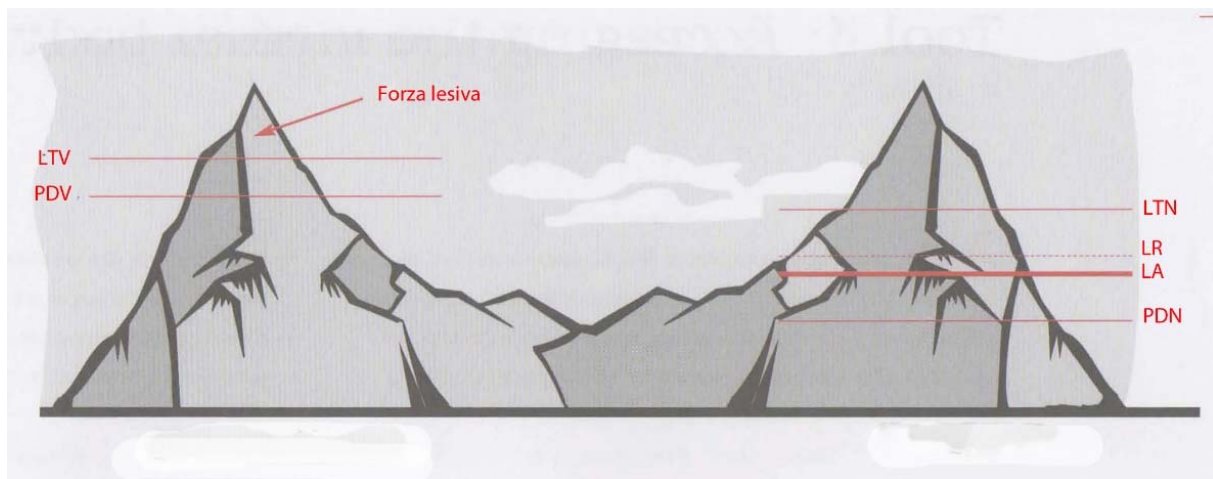


Figura 17⁵ Livelli di resistenza tissutale e di soglia dolorosa prima (a sinistra) e dopo una lesione (a destra). LTV: iniziale livello di tolleranza lesiva. PDV: livello di tolleranza dolorosa iniziale. LTN: nuova linea di tolleranza tissutale. PDN nuovo livello di protezione dolorosa. LA: linea di attività consigliata. LR linea di riattivazione⁵.

Partendo quindi appena sotto la linea di riattivazione, si incrementa gradualmente l'attività, portando la soglia di protezione del dolore ad alzarsi gradualmente insieme al livello di tolleranza tissutale.



Figura 18⁵ Esposizione graduale per un ritorno alle normali attività. Partendo da sotto la linea di riattivazione si incrementa l'attività giornalmente. Lentamente la linea di riattivazione si alza insieme alla linea di protezione dolorosa e alla linea di tolleranza tissutale⁵.

Questo processo di stimolazione tramite graduale esposizione aiuta i tessuti, specialmente nella fase proliferativa, a rigenerarsi. Durante il processo acuto, infatti, è importante aiutare il processo di guarigione che il corpo umano è in grado di attuare.

Per una riduzione della disabilità e migliorare la qualità della vita, in alcuni contesti di dolore acuto, si potrebbe utilizzare la terapia manuale insieme ad altre modalità di trattamento⁹. Le tecniche manuali, come mobilizzazioni e manipolazioni, sono importanti in quanto possono influenzare la modulazione periferica e centrale⁴⁸. Il meccanismo alla base delle terapie manuali non è ancora pienamente compreso. La ricerca attuale suggerisce che vi sia una risposta neurofisiologica alla terapia manuale responsabile per la diminuzione clinicamente significativa del dolore⁵⁷.

La terapia manuale, infatti, è in grado di stimolare efficacemente i meccanismi centrali ipoalgesici^{48, 57}. La stimolazione mediante tecniche manuali delle fibre A-beta con input non nocicettivi ha, mediante sinapsi con cellule del corno dorsale, un effetto inibitorio sulla nocicezione^{48, 57} secondo la teoria del *gate control*. Ovviamente la perdita periferica delle fibre A-beta o la morte dei neuroni inibitori a livello del midollo spinale portano a una perdita di efficacia di questo meccanismo di modulazione del dolore⁴⁸. Inoltre, l'attivazione della PAG attraverso la stimolazione afferente, come le mobilizzazioni, può essere in grado di attivare sistemi inibitori discendenti.

Bisogna però ricordare che nel dolore acuto il processo di guarigione è padrone, e quindi va assecondato. Risulta tuttavia necessario un buon *coping* da parte del paziente, in modo tale che possa gradualmente aumentare i carichi di lavoro e successivamente tornare alle normali abitudini presenti prima della lesione.

La terapia farmacologica

Chiaramente il personale sanitario deve valutare un adeguato supporto farmacologico. A seconda del tipo di dolore, il trattamento farmacologico deve essere differente^{9, 37}. Il dolore nocicettivo, che generalmente si risolve con la guarigione dei tessuti, deve essere trattato in quanto il clinico non è in grado di prevedere con certezza, tranne in alcuni casi postchirurgici, coloro che svilupperanno dolore cronico³⁷. Il trattamento farmacologico raccomandato si basa su farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e bloccanti dei canali del sodio^{9, 22, 24, 37}. Anche gli oppioidi hanno un ruolo importante nel trattamento del dolore acuto, in quanto i loro recettori periferici sono regolati a seguito di una risposta infiammatoria³⁹. Il dolore acuto persistente, che può avere un'origine nocicettiva, richiedere strategie di trattamento simili a quelle usate per il dolore neuropatico per evitare meccanismi di sensibilizzazione centrale. È importante differenziare il dolore somato-genico da quello viscerale che può, in taluni casi, presentare un quadro clinico simile³⁹. È noto che dolore riferito dagli organi interni induce una percezione del dolore in territori somatici, dando l'impressione di un dolore puramente somatico⁷.

Il dolore infiammatorio è, ovviamente, associato al processo di guarigione. Come visto in precedenza, le sostanze infiammatorie vengono rilasciate nella zona di tessuto danneggiato, portando a iperattività dei nocicettori, un fenomeno conosciuto come infiammazione neurogenica. L'uso di FANS riduce questa attività nocicettiva a livello periferico³⁹. Essi sono

spesso utilizzati come coadiuvanti a oppioidi nel dolore postoperatorio per ridurne l'incidenza di effetti collaterali. In particolare il paracetamolo sembra essere utile sotto questo aspetto³⁷. La scelta dei FANS dipende principalmente dalla via preferita di somministrazione e dal relativo rischio di effetti avversi. Il paracetamolo ha meno effetti collaterali, ma deve essere usato con cautela nei pazienti con disfunzione epatica^{9, 37, 39}. Le ultime generazioni di FANS sono inibitori selettivi di COX-2, e presentano una minore propensione per effetti collaterali gastrointestinali e renali³⁷. I FANS vengono spesso applicati localmente sulla pelle. Ibuprofene, ketoprofene e piroxicam hanno dimostrato essere efficaci nella riduzione del dolore per le lesioni dei tessuti molli⁹. Da segnalare comunque che i FANS non risolvono il dolore severo, ma sono efficaci come componente di una terapia multimodale²².

Il dolore neurogenico è definito dalla IASP come il dolore derivante direttamente dal sistema somatosensoriale. I meccanismi coinvolti ed i trattamenti sono diversi a seconda che il dolore abbia origine periferica (vascolare, meccanica, o lesioni chimiche che colpiscono il nervo) o centrale (iperattività spinale o sovrastimolazione). Il dolore neurogenico, anche di origine periferica, è frequentemente associato a sensibilizzazione del sistema nervoso centrale²⁴. Gli approcci farmacologici per il trattamento del dolore neurogenico hanno lo scopo di eliminare o ridurre l'iperattività dei neuroni nocicettivi. Comunemente gli agenti impiegati includono gli oppioidi, anticonvulsivanti, antidepressivi e antagonisti dei recettori NMDA^{9, 22, 39}.

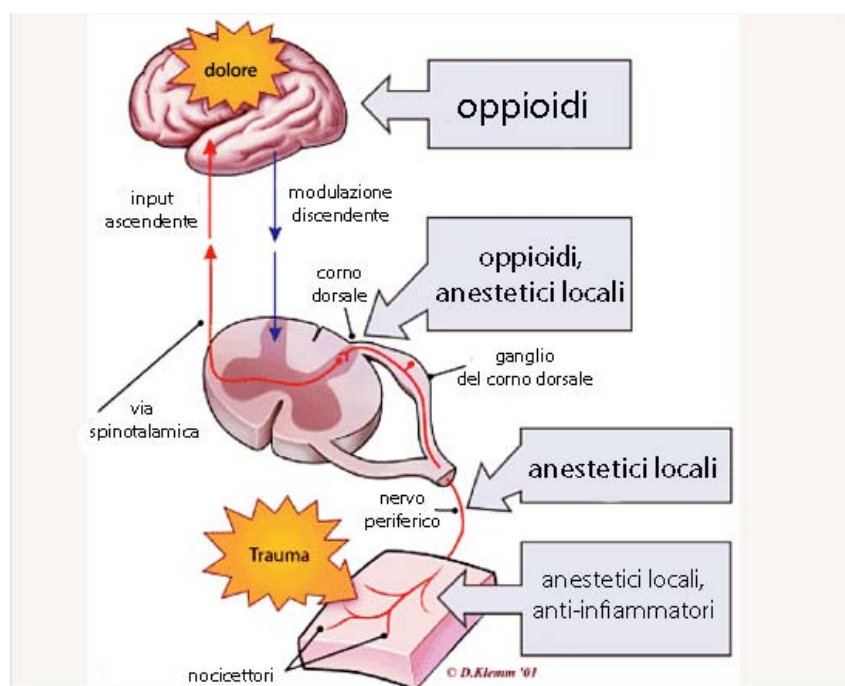


Figura 19 Meccanismo d'azione farmacologico.

Una disfunzione dei meccanismi di modulazione del dolore, in assenza di lesione periferica, si può verificare a seguito dell'attivazione centrale dei sistemi eccitatori, i quali amplificano il segnale nocicettivo, oppure da una disfunzione di meccanismi inibitori. Strategie per il trattamento saranno incentrate verso la riduzione dell'iperattività nocicettiva o verso l'attivazione dell'inibizione. Gli anticonvulsivanti ridurranno gli input sensoriali per effetto sui canali ionici, mentre i farmaci antidepressivi aumenteranno l'inibizione grazie ad un effetto sulla serotonina e sui sistemi noradrenergici^{9, 39}.

CONCLUSIONI

Il dolore viene spesso curato in modo inadeguato, e una ragione è la mancanza di operatori sanitari adeguatamente formati. In molti casi di dolore acuto, in cui il sistema integrato funziona, ci sono tante reazioni nervose, autonome, immunitarie ed endocrine che vanno conosciute e considerate per migliorare la gestione del paziente.

Abbiamo parlato di neurofisiologia e biologia ma non dimentichiamo che il dolore è complesso. Il dolore non dipende solo dal substrato neurale, in quanto la sua coscientizzazione dipende anche da fattori esterni. Il dolore è un'esperienza cosciente e non può essere separato dalla persona che lo percepisce. Bisogna quindi valutare non solo la possibile base fisiologica dei sintomi del paziente, ma anche la gamma delle possibili variabili psicologiche e socio-ambientali come l'angoscia e la disabilità.

La spiegazione delle basi neurali deputate alla nocicezione e in seguito alla percezione del dolore, può aiutare a rassicurare l'individuo che il dolore è una sensazione reale e che va gestita adeguatamente rispettando i tempi di guarigione tissutali³⁷. Durante il processo acuto, infatti, è importante aiutare il processo di guarigione che il corpo umano è in grado di attuare²². Calore, rossore, gonfiore, dolore e perdita di funzione sono manifestazioni che potrebbero allarmare una persona ignara del fatto che sono normali durante il processo di guarigione. Le sostanze infiammatorie vengono rilasciate nella zona di tessuto danneggiato, portando a iperattività dei nocicettori, un fenomeno conosciuto come infiammazione neurogenica. Si dovrebbe considerare la possibilità che una modifica della funzione delle reti neurali stesse possa essere responsabile per il dolore nel caso in cui non vi sia un processo nocicettivo identificabile. Una disfunzione dei meccanismi di modulazione del dolore, in assenza di lesione periferica, si può verificare a seguito dell'attivazione centrale dei sistemi eccitatori, i quali amplificano il segnale nocicettivo, oppure da una disfunzione di meccanismi inibitori.

I sistemi psico-neuro-endocrino interagiscono tra loro per rispondere alle molte richieste dell'organismo e dell'ambiente. Il nervo vago può fornire un collegamento tra questi sistemi, in quanto con le sue connessioni centrali funge da "cervello interiore inconscio", che integra le informazioni dal corpo e fornisce regolazione omeostatica a vari organi⁶¹. È anche coinvolto nell'esperienza dolorosa, e potrebbe essere fondamentale per ottenere effetti analgesici¹⁰. Il

nervo vago, inoltre, rileva l'infiammazione e riduce la risposta infiammatoria influenzando l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e modula il sistema nervoso autonomo che controlla i principali organi del sistema immunitario.

Il cortisolo è un ormone anti-infiammatorio: previene i danni ai nervi associati all'infiammazione²³. Recenti scoperte suggeriscono un importante ruolo dell'asse HPA, regolatore dello stress, in associazione al dolore e all'ipersensibilità. Uno stress prolungato, che può essere anche lo stesso dolore fisico, può portare a livelli elevati di cortisolo. A breve termine questo incremento di cortisolo è adattativo, ma a lungo termine potrebbe avere effetti deleteri fisici e psichici²³.

In caso di dolore acuto, il processo di guarigione spontaneo è fondamentale per la risoluzione dei sintomi. Scopo di questo elaborato è la divulgazione di informazioni utili per poter accompagnare il processo di guarigione, fondamentale nell'ottica di un buon recupero, facendo comprendere sia al paziente che al fisioterapista i meccanismi alla base dello stesso, in modo da aiutarlo nella migliore gestione possibile.

È auspicabile un trattamento fisioterapico con una stimolazione tramite graduale esposizione, specialmente nella fase proliferativa, per aiutare i tessuti a rigenerarsi e a recuperare il movimento. Il processo di guarigione è padrone, e quindi va assecondato. Risulta tuttavia necessario un buon *coping* da parte del paziente, in modo tale che possa gradualmente aumentare i carichi di lavoro e successivamente tornare alle normali abitudini presenti prima della lesione.

BIBLIOGRAFIA

1. Ballantyne JC. What does hurt in pain? *Pain: Clinical updates*. 2009;17:1-6.
2. Barnes S. Pain management: What do patients need to know and when do they need to know it? *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2001;16:107-108.
3. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009;139:267-284.
4. Burzyn D, Kuswanto W, Kolodin D, et al. A Special Population of Regulatory T Cells Potentiates Muscle Repair. *Cell*. 2013;155:1282-1295.
5. Butler DS, Moseley GL. *explain pain*. Noigroup Publications; 2003.
6. Carr DB. Acute pain and immune impairment. *Pain: Clinical updates*. 2005;13:1-4.
7. Carr DB. Visceral pain. *Pain: Clinical updates*. 2005;13:1-6.
8. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *The Journal of Pain*. 2008;9:122-145.
9. Chen PP, Chu CPW, Chung EKN. Acute Pain Management. In: Tsui SL, Chen PP, Jacobus KF, eds. *Pain Medicine*. Hong Kong: Hong Kong University Press; 2010:657.
10. De Couck M, Nijs J, Gidron Y. You May Need a Nerve to Treat Pain: The Neurobiological Rationale for Vagal Nerve Activation in Pain Management. *The Clinical Journal of Pain*. 2014;30:
11. Dimova V, Horn C, Parthum A, et al. Does severe acute pain provoke lasting changes in attentional and emotional mechanisms of pain-related processing? A longitudinal study. *Pain*. 2013;154:2737-2744.
12. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: Findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65:363-372.
13. Flor H. Psychological pain interventions and neurophysiology: implications for a mechanism-based approach. *The American psychologist*. 2014;69:188-196.
14. Forbes SJ, Rosenthal N. Preparing the ground for tissue regeneration: from mechanism to therapy. *Nat Med*. 2014;20:857-869.
15. Francis J. Keefe TJSaSMK. Coping With Pain. *Pain: Clinical updates*. 2009;17:1-6.
16. Frisaldi E, Piedimonte A, Benedetti F. Placebo and Nocebo Effects: A Complex Interplay Between Psychological Factors and Neurochemical Networks. *American Journal of Clinical Hypnosis*. 2015;57:267-284.
17. Galdino G, Romero T, da Silva JFP, et al. Acute Resistance Exercise Induces Antinociception by Activation of the Endocannabinoid System in Rats. *Anesthesia and analgesia*. 2014;119:702-715.
18. Gifford LS. An Introduction to evolutionary reasoning: – Diet, discs, fevers and the placebo. In: eds. *Topical Issues in Pain 4. Placebo and nocebo. Pain management. Muscles and pain*. CNS Press; 2002:119-144.
19. Gifford LS, Butler DS. The integration of pain sciences into clinical practice. *J Hand Ther*. 1997;10:89-95.
20. Gorczyca R, Filip R, Walczak E. Psychological aspects of pain. *Ann Agric Environ Med*. 2013;1:23-27.
21. Graham JE, Song S, Engeland CG. Acute pain speeds skin barrier recovery in healthy men and women. *Journal of Psychosomatic Research*. 2012;73:452-458.
22. Group AAPG. *Evidence-based Management of Acute Musculoskeletal Pain*. 2003.
23. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Physical Therapy*. 2014;94:1816-1825.
24. IASP. *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings*. 2010.
25. Janal MN, Colt EWD, Clark CW, Glusman M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: Effects of naloxone. *PAIN*. 1984;19:
26. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic Evaluation of Low Back Pain with Emphasis on Imaging. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137:586-597.
27. Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP. Stress-induced hyperalgesia. *Progress in Neurobiology*. 2014;121:1-18.
28. Ji R-R, Samad TA, Jin S-X, Schmoll R, Woolf CJ. p38 MAPK Activation by NGF in Primary Sensory Neurons after Inflammation Increases TRPV1 Levels and Maintains Heat Hyperalgesia. *Neuron*. 2002;36:57-68.
29. Jorgensen SN, Sanders JR. Mathematical models of wound healing and closure: a comprehensive review. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2015;1-20.
30. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203-210.
31. Kalkman JC, Visser K, Moen J, Bonsel JG, Grobbee ED, Moons MKG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *PAIN*. 2003;105:415-423.

32. Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C. Mechanisms of Exercise-Induced Hypoalgesia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2014;15:1294-1304.
33. Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*. 2011;54:2492-2502.
34. Lau AWK, Cheung LCT. Physiotherapy. In: TSUI SL, CHEN PP, Jacobus KF, eds. *Pain Medicine*. Hong Kong: Hong Kong University Press; 2010:657.
35. Lawson SN. Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurones with C-, Adelta- or Aalpha/beta-fibres. *Experimental Physiology*. 2002;87:239-244.
36. Lin TW, Cardenas L, Soslowsky LJ. Biomechanics of tendon injury and repair. *Journal of Biomechanics*. 2004;37:865-877.
37. Macintyre P, Schug S, DA S, EJ V, SE WSA, Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. 3. Melbourne: ANZCA & FPM; 2010.
38. Mallen CD, Thomas E, Belcher J, Rathod T, Croft P, Peat G. Point-of-care prognosis for common musculoskeletal pain in older adults. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173:1119-1125.
39. Marchand S. The Physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain. *Rheumatic Disease Clinics*. 2008;34:285-309.
40. Matsuzaki K, Upton D. Wound treatment and pain management: a stressful time. *International Wound Journal*. 2013;10:638-644.
41. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, Wise RG, Iannetti GD. A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *NeuroImage*. 2011;54:2237-2249.
42. Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012;13:1139-1150.
43. Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, Main CJ. Early Identification and Management of Psychological Risk Factors ("Yellow Flags") in Patients With Low Back Pain: A Reappraisal. *Physical Therapy*. 2011;91:737-753.
44. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *Journal of Sleep Research*. 2001;10:35-42.
45. Paananen M, O'Sullivan P, Straker L, et al. A low cortisol response to stress is associated with musculoskeletal pain combined with increased pain sensitivity in young adults: a longitudinal cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17:1-11.
46. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*. 2012;49:35-43.
47. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*. 2010;16:1267-1276.
48. Robson S, Gifford L. Manual Therapy in the 21st Century. In: eds. *Topical Issues in Pain 5. Treatment. Communication. Return to work. Cognitive behavioural. Pathophysiology*. Falmouth: CNS Press; 2006:1-34.
49. Roy M, Lebus A, Hugueville L, Peretz I, Rainville P. Spinal modulation of nociception by music. *European Journal of Pain*. 2012;16:870-877.
50. Ruiz-Aranda D, Salguero JM, Fernández-Berrocal P. Emotional Intelligence and Acute Pain: The Mediating Effect of Negative Affect. *The Journal of Pain*. 2011;12:1190-1196.
51. Sarrazy V, Billet F, Micallef L, Coulomb B, Desmoulière A. Mechanisms of pathological scarring: Role of myofibroblasts and current developments. *Wound Repair and Regeneration*. 2011;19:s10-s15.
52. Steptoe A, Molloy GJ, Messerli-Bürgy N, et al. Fear of dying and inflammation following acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2011;32:2405-2411.
53. Tick H. Integrative Pain Medicine: A Holistic Model of Care. *Pain: Clinical updates*. 2014;22:1-6.
54. Vachon-Presseau E, Martel MO, Roy M, Caron E, Jackson PL, Rainville P. The multilevel organization of vicarious pain responses: Effects of pain cues and empathy traits on spinal nociception and acute pain. *PAIN*. 2011;152:
55. Valenza MC, Rodenstein DO, Fernández-de-las-Peñas C. Consideration of sleep dysfunction in rehabilitation. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2011;15:262-267.
56. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*. 2009;37:1528-1542.
57. Vigotsky AD, Bruhns RP. The Role of Descending Modulation in Manual Therapy and Its Analgesic Implications: A Narrative Review. *Pain Research and Treatment*. 2015;2015:292805.

58. Vodovotz Y, Constantine G, Faeder J, et al. Translational Systems Approaches to the Biology of Inflammation and Healing. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2010;32:181-195.
59. Werner MDDMSMU, Mjöbo MDHN, Nielsen MDPR, Rudin MDPDÅ. Prediction of Postoperative PainA Systematic Review of Predictive Experimental Pain Studies. *Anesthesiology*. 2010;112:1494-1502.
60. Wood RL, Maclean L, Pallister I. Psychological factors contributing to perceptions pain intensity after acute orthopaedic injury. *Injury*. 2011;42:1214-1218.
61. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56:71-78.
62. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56:259-266.
63. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56:479-490.
64. Zachariou V, Carr F. Nociception and pain: lessons from optogenetics. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014;8:1-6.