MASTER IN RIABILITAZIONE
DEI DISORDINI MUSCOLOSCHELETRICI

CAMBIAMENTI ORGANO-SPECIFICI: BASI NEUROFISIOLOGICHE

TESI DI MAURO PISCHEDDA

ANNO ACCADEMICO 2004 – 2005

INDICE

Abstract……pag. 2

Introduzione……..pag. 3

Materiali e Metodi……pag. 4

Risultati……pag. 5

- *Organizzazione del sistema nervoso simpatico*……pag. 5
- *Evidenze sulla segmentalizzazione midollare*……pag. 6
- *Anatomia e fisiologia dei gangli paravertebrali*……pag. 8
- *Risposte autonomiche*……pag. 9
- *Innervazione simpatica della cute*……pag. 10
- *Attività simpatica muscolare*……pag. 11
- *Neuroni afferenti viscerali*……pag. 12
- *Input nocicettivi e viscerocettivi alla corteccia cerebrale*……pag. 13
- *Riflessi spinali simpatici*……pag. 14
- *Dolore e sistema simpatico*……pag. 16
- *Ipotesi di interazione tra sistema simpatico e nocicettivo*……pag. 17
- *Associazione tra neuroni postgangliari simpatici e afferenze primarie*……pag. 20
- *Lesione del nervo periferico*……pag. 20
- *Associazione tra fibre postgangliari intatte e terminazioni nervose afferenti dopo una lesione nervosa parziale*……pag. 21
- *Associazione indiretta tra le terminazioni nervose noradrenerciche ed i nocicettori in periferia*……pag. 23
- *Variazioni della trasmissione neurovascolare e sviluppo dell'ipereattività dei vasi sanguigni*……pag.24
- *L'influenza indiretta delle afferenze simpatiche sull'impulso*

afferente mediante la variazione del micromilieu dei nocicettori… ….pag. 24

- *Variazioni nelle risposte riflesse nei neuroni simpatici… … … … … …..pag. 25*

Conclusioni… ….….pag. 26

Riferimenti bibliografici… …pag. 28

ABSTRACT

Partendo dal concetto di disregolazione segmentale si è voluti risalire alle evidenze scientifiche che possano avvallare tale fenomeno. A tal scopo vengono esposti alcuni concetti neurofisiologici inerenti i processi d'insorgenza e le modalità d'integrazione delle funzioni somatiche, autonomiche e neuroendocrine. Sembra che il sistema nervoso autonomico giochi un ruolo prioritario nell'espressione delle risposte organo specifiche, mediate da afferenze periferiche e condizionate da lesioni tissutali o da situazioni ambientali, interne od esterne all'organismo, particolarmente impegnative.

INTRODUZIONE

Durante il corso di Terapia Manuale dell'Università degli Studi di Genova è stato affrontato il tema del disturbo segmentale, ossia della presenza di modificazioni organo-specifiche, basate su di una attuale o passata disregolazione segmentale.

Il concetto di disregolazione segmentale non è apparso a noi studenti del tutto spiazzante. Già al tempo in cui si apprese la teoria del gate control di Wall e Melzack ci si rese conto di come alcuni circuiti neuronali potessero influire sulla regolazione del dolore periferico e sulle alterazioni che quest'ultimo poteva cagionare. Nessuno di noi però immaginava quali fossero le complesse relazioni tra sistema autonomico e nocicettivo, cambiamenti tissutali e loro fenomeni di insorgenza a cui sottendeva la disregolazione segmentale.

Inoltre il concetto di segmentalizzazione ha destato in noi notevole interesse: la comprensione che le vie efferenti del sistema simpatico, che ricopre un'importanza strategica nel disturbo segmentale, non seguissero lo schema dermatomerico dei nervi segmentali, ci ha fatto riflettere su come si potessero riportare a questo pattern alcune sintomatologie e segni clinici fino ad allora poco chiari.

Alla base delle nuove correnti di pensiero vi è la consapevolezza che tutti tessuti del corpo ricevono un'innervazione autonomica e che questo sistema influenza tutte le funzioni. Le disfunzioni a carico del sistema muscoloscheletrico sono spesso associate a fenomeni di vasocostrizione, alterazione della sudorazione, alterazioni trofiche dei tessuti connettivi dell'apparato locomotore e a manifestazioni atipiche di carattere doloroso anche in assenza di patologie neurovegetative chiaramente diagnosticate. In questi casi si rende difficile la diagnosi differenziale e quindi il trattamento della disfunzione.

Lo scopo di questo lavoro consiste quindi nel fornire evidenze scientifiche a suffragio del concetto di disregolazione segmentale, mettendo in evidenza l'influenza del sistema simpatico sul sistema somato sensitivo.

MATERIALI E METODI

La ricerca del materiale è stata effettuata attraverso più canali. Innanzitutto sono stati ricercati abstract di articoli sul database Pubmed, inserendo parole chiave tra cui segmental disregulaton, autonomic disease, change tissues, autonomic pain, preganglionic; i risultati di questo primo spoglio sono stati valutati in base all'attinenza con gli obiettivi da raggiungere.

Gli articoli, i testi scientifici e le riviste sono stati reperiti presso l'IRCCS Mondino di Pavia, presso l'Università degli Studi di Pavia (Direzione Scientifica e Biblioteca Clinica Medica II del Policlinico S. Matteo di Pavia), e presso l' Istituto Carlo Besta di Milano.

Inoltre ci si è avvalorati del servizio SBBL (Sistema Bibliotecario Lombardo) che ha permesso di recuperare alcuni articoli in tutte le biblioteche scientifiche della regione.

È stata quindi necessaria un'ulteriore restrizione motivata dalla disponibilità di articoli riferiti a patologie sistemiche (Progressive autonomic failure, lesione midollare, neuropatie diabetiche e alcoliche, botulismo ecc.) o distanti dal nostro schema interpretativo.

All'interno della ricerca sono stati presi in considerazione alcuni articoli sulla CRPS in cui la trattazione dei meccanismi patogenetici lasciava ampio respiro ad altre patologie dove sono presenti alterazioni analoghe ma di minore entità.

RISULTATI

L'attività motoria e gli schemi comportamentali elaborati a livello cerebrale sono possibili solamente quando le cellule, i tessuti e gli organi del corpo sono mantenuti in un ambiente ottimale, tale da consentire continui adattamenti alle diverse richieste interne ed esterne all'organismo, sia a breve che a lungo termine.

Il controllo a breve termine include il controllo del flusso ematico, il controllo del volume del fluido corporeo e della pressione osmotica, la temperatura corporea, la funzione degli organi gastrointestinali e pelvici ed il metabolismo. Il controllo a lungo termine include la crescita ed il mantenimento dei tessuti e degli organi, il ritmo di sonno e di veglia, la protezione e la difesa dal livello cellulare all'organismo nel suo complesso.

La concezione secondo la quale le funzioni dell'organismo vengono regolate intorno ad un livello stabile (omeostasi) fu enunciata da Walter Cannon nel 1932, che avanzò l'ipotesi di una regolazione a feed-back negativo: "*Se una condizione rimane stabile, ciò avviene perché qualunque tendenza ad introdurre una variazione viene automaticamente antagonizzata dall'aumento dell'efficacia del fattore o dei fattori che si oppongono alla variazione*". Successivamente Cannon avanzò l'ipotesi che una componente importante di questo feed-back fosse mediata dal sistema nervoso autonomico.

Organizzazione del sistema nervoso simpatico

Il centro principale di integrazione del sistema simpatico è situato nell'ipotalamo, che presenta connessioni con la formazione reticolare bulbare, con la corteccia orbitofrontale, il giro cingolato, la corteccia cerebrale e l'amigdala.

Le vie discendenti dall'ipotalamo dalla formazione reticolare midollare ventrolaterale, dal nucleo del tratto solitario, dai nuclei del rafe serotoninergici contraggono sinapsi con le cellule delle colonne intermedio-laterali del midollo(J.G McLeod).

I corpi cellulari dei neuroni pregangliari simpatici giacciono nel midollo spinale e si estendono dai segmenti che vanno da T1 alla porzione rostrale di L3. Essi sono raggruppati alle estremità della sostanza grigia intermedia. Durante lo sviluppo i

neuroni migrano dorso-lateralmente dal canale centrale; alcune cellule finiscono nel funicolo dorso-laterale (il corno laterale), mentre altre rimangono in fasce che attraversano la linea centrale.

Gli assoni preganglionari proiettano dallo stesso lato del midollo spinale attraverso le radici ventrali di quel segmento e tramite i nervi spinali e quindi nel ramo bianco diretto alla catena paravertebrale, dove contraggono sinapsi con i neuroni postgangliari situati allo stesso livello e a diversi livelli adiacenti

I neuroni nei segmenti toracici superiori proiettano cranialmente verso obiettivi situati nel capo, mentre molti neuroni preganglionari lombari proiettano caudalmente nella parte bassa del tronco e agli arti inferiori.

Alcuni assoni preganglionari proiettano attraverso la catena all'interno dei nervi splancnici (maggiore, minore e lombare) e contraggono sinapsi nei gangli prevertebrali (celiaco, mesenterico superiore ed inferiore) che giungono ai visceri adominali e pelvici.

Commento: il disturbo segmentale è più frequente negli anziani?

Eliminato: Con il progredire dell'età si assiste ad una perdita progressiva delle cellule delle colonne intermedio-laterali (da mettere nella discussione)¶

Evidenze sulla segmentalizzazione midollare

Fin dal secolo scorso le sperimentazioni su embrioni portarono al riconoscimento che la specializzazione funzionale lungo il nevrasse è correlata con una recente suddivisione morfogenetica dell'epitelio neurale.

L'ipotesi che il tubo neurale caudale fosse metamerico nacque dall'osservazione di precise suddivisioni anatomiche nella porzione cerebrale anteriore e nel midollo spinale embrionale. La disponibilità attuale di tecnologie dell'immunoistochimica, dei tracciati assonali, del cell lineare tracing e delle tecniche genetiche molecolari suggeriscono ora che almeno alcuni dei neuromeri originariamente proposti su base morfologica siano veri e propri compartimenti segmentali (Keynes e Lumsden, 1990).

Studi effettuati sul topo e sul pollo, attraverso marcature retrograde, hanno dimostrato che i singoli neuroni simpatici preganglionari proiettano solo rostralmente o caudalmente all'interno della catena simpatica, sebbene il segmento spinale in cui risiedono provveda all'innervazione sia dei gangli rostrali che caudali.

L'organizzazione delle proiezioni preganglionari include:

1) una periodicità segmentale
2) gradienti intrasegmentali di identità neuronale

3) un gradiente assiale di identità del segmento.

Il significato di questi ritrovamenti ha due risvolti: primo, questi suggeriscono una organizzazione funzionale che potrebbe essere correlata alla specificità dell'azione riflessa simpatica; secondo, questi rivelano una organizzazione cellulare che pone le basi per un pattern segmentale nello sviluppo del midollo spinale.

L'osservazione dei patterns segmentali dei neuroni simpatici pregangliari in animali adulti rivela modelli di connessione segmento-specifici che suggeriscono la capacità di riconoscere e distinguere cellule bersaglio sulla base di una identità rostrocaudale associata (Purves e Lichtman, 1985).

La specificita' topografica dell'innervazione dei gangli simpatici posizionati ectopicamente (Purves et al, 1981) o di muscoli segmentali (Wigston e Sanes, 1982, 1985) e della reinnervazione nel sistema simpatico (Nja e Purves, 1977) indica che gli assoni pregangliari hanno identità segmento-specifiche stabili che influiscono sulla loro capacita' di connessione.

La serie di neuroni pregangliari che proiettano fuori da una singola radice ventrale è tecnicamente definita come una serie segmentale di colonne pregangliari simpatiche. Gli assoni segmentali escono sempre dalla radice segmentale corrispondente (Rubin e Purves, 1980), mentre i neuroni pregangliari innervano cellule gangliari in gangli che si trovano invece a distanza variabile.

Ricerche elettrofisiologiche sui mammiferi hanno mostrato come il flusso simpatico dal midollo spinale toracico sia bidirezionale e come l'innervazione ad un determinato ganglio sia più forte da uno o due segmenti toracici adiacenti e decresca in forza quando origina da segmenti progressivamente più distanti (Lichtman et al., 1980).

La maggioranza degli assoni pregangliari ascendono o discendono nella catena simpatica, ma non si diramano per proiettare in entrambe le direzioni, sebbene il segmento spinale in cui risiedono provveda all'innervazione dei gangli sia rostrali che caudali. Le proiezioni bidirezionali che sono composte da popolazioni separate di

neuroni che proiettano rostralmente e caudalmente permettono l'attivazione simpatica coordinata in molti segmenti contigui senza la compromissione della capacità di una attivazione selettiva in più ristrette regioni. Il fatto che queste popolazioni separate sono polarizzate all'interno di ogni segmento potrebbe offrire una situazione di sviluppo vantaggioso per la formazione di connessioni specifiche con i neuroni provenienti dai centri autonomici nel tronco encefalico.

Anatomia e fisiologia dei gangli paravertebrali

I gangli paravertebrali sono interconnessi in modo da formare una catena su ciascun lato della colonna vertebrale che si estende dalla base del cranio al sacro. Di solito ci sono un paio di gangli per segmento, fatta eccezione per il ganglio cervicale superiore (situato all'estremità craniale del tronco simpatico cervicale) e il ganglio stellato (situato all'estremità caudale della catena simpatica toracica).

Le cellule gangliari paravertebrali proiettano ai territori somatici in tutte le parti del corpo e innervano i vasi sanguigni, i muscoli pilomotori e le ghiandole sudoripare. La maggior parte dei neuroni paravertebrali proiettano attraverso il ramo grigio ai loro rispettivi nervi spinali e quindi attraverso i tronchi dei nervi periferici alle cellule effettrici del tronco e degli arti. L'output simpatico ha una organizzazione segmentale, ma la distribuzione segmentale delle fibre pregangliari non segue il pattern dermatomerico dei nervi somatici. Ad esempio, le unità funzionali sudomotorie nei segmenti T1 e T2 innervano la testa e il collo, le unità funzionali T3 – T6 innervano le estremità superiori e i visceri toracici, quelle in T7 –T11 innervano i visceri addominali, e quelle in T12 – L2 innervano le estremità inferiori e gli organi pelvici e perineali.(Jasper Daube)

I neuroni post gangliari nel ganglio cervicale superiore mandano i loro assoni in fasci nervosi diretti alla carotide interna per unirsi ai nervi diretti agli organi bersaglio situati nel capo. Almeno il 50% dei neuroni del ganglio cervicale superiore sono vasocostrittori ed il resto principalmente pilomotori, sudomotori o secreto motori delle ghiandole salivari. Una sottopopolazione fornisce afferenze all'occhio ed alle strutture circostanti ed alcuni innervano la ghiandola pineale. I neuroni post gangliari situati nel ganglio stellato proiettano attraverso alcuni fasci al cuore ed ai polmoni e attraverso i rami grigi diretti ai nervi spinali di C4-C8 proiettano al collo ed agli arti superiori. Alcuni neuroni

paravertebrali proiettano attraverso i nervi splancnici (inclusi i nervi pelvici) ai visceri, dove principalmente innervano i vasi sanguigni.

All'interno dei gangli simpatici ciascun assone pregangliare colinergico convergente produce un potenziale eccitatorio post sinaptico attraverso l'attivazione dei canali recettori nicotinici. L'ampiezza del potenziale di azione varia da pochi mV a valori superiori alla soglia. Nella maggior parte dei casi, come avviene nella giunzione neuromuscolare, uno o pochi impulsi hanno un elevato fattore di sicurezza ed iniziano sempre un potenziale di azione. Così le cellule gangliari si affidano ad impulsi in entrata provenienti solo da pochi elementi pregangliari. Nel caso in cui siano presenti diversi input superiori alla soglia, ciascuno di essi deve avere una bassa velocità di stimolazione , dal momento che gli assoni post-gangliari con una attività continua (soprattutto vasocostrizione) scaricano alla frequenza di appena 1 Hz. Quando l'attività aumenta durante l'attivazione riflessa o la stimolazione, i neuroni post-gangliari scaricano fino a 5-10 Hz, più probabilmente a causa dell'aumento del rilascio di pochi input superiori alla soglia che per sommazione.
Questo è il funzionamento caratteristico dei neuroni simpatici paravertebrali, che hanno caratteristiche strutturali relativamente uniformi: hanno diversi dendriti e ciascuno di essi è correlato al numero degli input pregangliari; almeno uno di questi input ha un valore superiore alla soglia e rilascia segnali direttamente derivati dal sistema nervoso centrale.

Risposte autonomiche

L'analisi delle risposte autonomiche all'attivazione degli assoni simpatici (e parasimpatici) rivela che la maggior parte dei tessuti bersaglio reagiscono prevalentemente a soltanto uno dei sistemi autonomici (le cellule pacemaker del cuore sono un'eccezione), anche se pochi organi bersaglio (iride, cuore, vescica urinaria) reagiscono all'attività di entrambi i sistemi autonomici. In situazioni fisiologiche reazioni opposte all'attività dei neuroni simpatici e parasimpatici sono più un'eccezione che la regola, e poiché la maggior parte delle risposte sono eccitatorie, ne consegue che i sistemi lavorano sinergicamente, anche se con diversa prevalenza funzionale.

Ad esempio nei mammiferi maggiori i rapidi cambiamenti della frequenza cardiaca durante la variazione della posizione corporea e del coinvolgimento mentale sono generati da cambiamenti nell'attività dei neuroni parasimpatici diretti alle cellule pacemaker; l'aumento della frequenza cardiaca durante l'esercizio è invece prevalentemente determinato dall'aumento delle attività dei neuroni simpatici. Dagli studi sperimentali risulta che gli effetti dell'attività nervosa non sono sempre necessariamente gli stessi, come non lo sono le risposte dei tessuti effettori all'applicazione di trasmettitori esogeni.

Innervazione simpatica della cute

L'attivita' simpatica della cute e' un insieme di impulsi sudomotori e vasocostrittori ed alcune volte potrebbe comprendere impulsi pilomotori e vasodilatatori. L'intensita' dell'attivita' simpatica cutanea ha un efetto termoregolatore ed e' determinata principalmente dalla temperatura ambientale e dallo stato emozionale del soggetto. L'aumento o l'abbassamento della temperatura ambientale puo' produrre una attivazione selettiva del sistema vasocostrittore o sudomotore, rispettivamente, con soppressione dell'attivita' nell'altro sistema. Anche gli stimoli emozionali o l'alterazione della respirazione incrementano l'attivita' simpatica spontanea della cute, ma in questo caso, le risposte sono causate dall'attivazione simultanea degli impulsi sudomotori e vasomotori. L'attivita' vasomotoria della cute e' stata studiata clinicamente utilizzando parecchi metodi non invasivi per la misurazione del flusso ematico cutaneo, inclusa la pletismografia e la flussimetria laser Doppler. Il risultato delle ricerche hanno evidenziato che le arterie e le vene cutanee hanno una prevalente innervazione noradrenergica che regola il flusso sanguigno cutaneo sia nutritizio che arteriovenoso. Il flusso nutritizio cutaneo e' portato dai capillari ed e' regolato da mediatori simpatici sia adrenergici che non adrenergici locali. Gli scambi arterovenosi a bassa resistenza ricevono parecchi stimoli simpatici vasocostrittori che hanno un ruolo chiave nella termoregolazione.

Il flusso ematico cutaneo e' anche controllato dai riflessi somatosimpatici e da tre riflessi assonali locali:

- la risposta di scarica assonale mediata dalle terminazioni delle fibre C nocicettive; l'attivazione da parte di stimoli nocicettivi chimici o meccanici

produce un rilascio antidromico di neuropeptidi (sostanza P ed altre) che causano vasodilatazione cutanea direttamente ed attraverso il rilascio di istamine per mezzo delle mastcellule

- i riflessi assonali sudomotori mediati dalle fibre simpatiche C sudomotorie; il pattern segmentale della distribuzione di fibre sudomotorie al tronco e agli arti è irregolare e varia sostanzialmente tra individui e tra il lato destro e sinistro dello stesso individuo
- i riflessi venoarteriolari; sono mediati dagli assoni vasomotori simpatici che innervano le piccole vene della cute, dei muscoli e del tessuto adiposo e gli effettori nelle arteriole. In certe situazioni questo riflesso vasocostrittore locale potrebbe far decrescere il flusso ematico del 50% . La sua principale funzione è quella di aumentare la resistenza periferica totale.

Attività simpatica muscolare

L'attivita' simpatica muscolare e' composta da impulsi vasocostrittori che sono fortemente modulati dai barocettori arteriali . A riposo, l'attività muscolare simpatica è positivamente correlata coi livelli plasmatici di norepinefrina e vi è una forte similarità tra l'attività simpatica muscolare registrata nel braccio e nella gamba; le ricerche sperimentali dimostrano come durante la contrazione invece può essere differenziata in presenza di stress mentale e di ischemia, ad esempio nell'avambraccio, conseguente ad esercizio isometrico.

L'attività simpatica muscolare è importante per respingere i cambiamenti acuti della pressione sanguigna e decresce in risposta all' influenza dei barocettori, sebbene questo abbia ben poca importanza per il controllo a lungo termine della pressione ematica.

Il ciclo respiratorio, i cambiamenti di postura, o la manovra di Valsalva potrebbero influire sull'attività simpatica dei muscoli provocando cambiamenti nella pressione arteriosa. Tuttavia l'ipercapnia, l'ipossia, l'attività isometrica, gli stress emozionali, o il Cold Pressor Test aumentano l'attività simpatica dei muscoli a dispetto della non variazione o dell'aumento della pressione arteriosa.

E' risputo che le efferenze simpatiche influenzano lo sviluppo di alcuni tipi di dolore.

Tuttavia nella maggior parte degli studi riportati in letteratura è stata esaminata l'interazione tra le efferenze simpatiche e nocicettori cutanei e non è sicuro che i

risultati considerati validi per i nocicettori cutanei siano adattabili anche ai nocicettori muscolari. Inoltre l'attivazione simpatica efferente è stata prodotta sperimentalmente attraverso la stimolazione elettrica del tronco simpatico, ma questo non è un meccanismo fisiologico, come non lo sono le iniezioni di sostanze infiammatorie che aumentano la risposta nocicettiva. Infine, sembra poco probabile che le efferenze simpatiche giochino un qualche ruolo significativo nel dolore muscolare acuto, piuttosto il loro effetto è plausibile nel dolore muscolare persistente o cronico, dato che agiscono come mediatrici dell'infiammazione e dell'adattamento tissutale attraverso il controllo vasomotorio.

Neuroni afferenti viscerali

Circa l' 85% degli assoni nel nervo vago e fino al 50% di quelli nei nervi splancnici sono afferenti. Le afferenze viscerali provengono dei recettori sensitivi situati negli organi interni. I loro corpi cellulari giacciono nei gangli dei nervi X e XI e nei gangli delle radici dorsali dei segmenti corrispondenti all'uscita autonomica (afferenti viscerali spinali) e, assieme ai neuroni nocicettivi somatici, proiettano al corno dorsale del midollo. La maggior parte degli assoni afferenti viscerali sono amielinici, alcuni sono leggermente mielinizzati. Le afferenze viscerali spinali proiettano attraverso il ramo bianco ai rispettivi segmenti spinali. Alcuni assoni periferici innervano le articolazioni spinali e i tessuti parietali.

Le afferenze viscerali dai polmoni, dal sistema cardiovascolare, dal tratto gastro intestinale e dagli organi riproduttivi proiettano al nucleo del tratto solitario nel tronco encefalico e al midollo spinale sacrale. La maggior parte di queste afferenze reagisce alla distensione e alla contrazione degli organi. La loro attività codifica la pressione interna luminale (arterie, vescica) o il volume (intestino, atrii e polmoni); alcune sono chemio sensitive (carotide, mucosa intestinale e osmosensori del fegato).

La maggior parte delle afferenze viscerali vagali non trasmette segnali nocicettivi. Le afferenze viscerali pelviche sono maggiori rispetto a quelle provenienti dagli organi addominali e segnalano eventi nocicettivi così come la distensione e la contrazione; il dolore sorge sia durante le forti contrazioni e la distensione degli organi pelvici sia in seguito ad eventi infiammatori o ischemici. Queste afferenze sono coinvolte in riflessi organo specifici spinali.

Talvolta le afferenze toraco lombari e sacrali sono classificate simpatiche o parasimpatiche, ma questa classificazione non è corretta perché non c'è ragione di associare nessuna di queste afferenze viscerali con uno solo dei sistemi autonomici.

Input nocicettivi e viscerocettivi alla corteccia cerebrale

Le afferenze primarie nocicettive e viscero ricettive terminano in diverse lamine della sostanza grigia del midollo che contengono neuroni locali, propriospinali e di proiezione. I neuroni che ricevono queste afferenze convergenti inviano i loro assoni al tratto spinotalamico che costituisce il maggior canale di trasmissione delle informazioni nocicettive e viscerali alla corteccia cerebrale.

I neuroni del tratto spinotalamico si trovano nella lamina superficiale I o zona marginale, nelle lamine quarta e quinta (porzione laterale del corno dorsale) e nella lamina VII (zona intermedia della materia grigia spinale). L'importanza delle proiezioni al tratto spino talamico provenienti della lamina prima e quinta per quanto riguarda la convergenza delle sensazioni viscerali viene sottolineata dal fatto che poco più del 90% delle informazioni viscerali condotte dai neuroni del ganglio della radice dorsale convergono su neuroni che ricevono afferenze nocicettive.

La lamina uno riceve fibre di piccolo diametro A delta e C dalle afferenze che innervano cute, visceri, muscoli e articolazioni in tutto il corpo. Questa si estende al nucleo spinale trigeminale caudale che riceve input dal viso, dalla cornea, dai denti e dalla dura. Tutte queste afferenze sono attivate da stress, da lesioni meccaniche o termiche, da variazioni di temperatura, da esercizio muscolare, da stimoli metabolici e chimici o da mediatori infiammatori. Vi si riconoscono diverse classi di neuroni:

- neuroni specifici nocicettivi che ricevono input Adelta e rispondono esclusivamente a stimoli nocivi di calore o a stimoli meccanici all'interno di piccoli campi ricettivi cutanei
- neuroni nocicettivi multimodali che ricevono input dalle fibre C e rispondono a calore, freddo e pizzicotti
- neuroni termocettori specifici che rispondono ad un fisiologico abbassamento di temperatura.

Inoltre la lamina I e soprattutto la lamina V contengono neuroni dinamici di ampio range che ricevono input diretti da fibre mieliniche A beta e A delta e input sinaptici dalle fibre C. Questi neuroni rispondono ad impulsi somatici e viscerali sia innocui che nocivi. A livello di queste lamine si verifica una prima elaborazione delle informazioni ed è stato evidenziato come la plasticità dei circuiti del corno dorsale che coinvolge i neuroni dinamici ad ampio range giochi un ruolo critico nel meccanismo del dolore neurogenico cronico.

Riflessi spinali simpatici

Eliminato: VIE MOTORIE FUNZIONALI AUTONOMICHE

La maggior parte dei neuroni simpatici pre e postgangliari sono spontaneamente attivi o possono essere attivati o inibiti da appropriati stimoli fisiologici.

Diversamente dai neuroni motori somatici, i neuroni simpatici pregangliari non sono guidati monosinapticamente da input sensoriali viscerali, muscolari o cutanei. Le loro afferenze convergono sui neuroni di secondo ordine allocati nelle lamine I, V, VII e X del midollo spinale che proiettano ai neuroni simpatici pregangliari dando origine ai riflessi somatosimpatici e viscerosimpatici. I percorsi riflessi segmentali che sorgono dalle afferente somatiche o viscerali attivano sistemi interneuronali locali ipsilaterali nella lamina I, V e VII, le quali potrebbero attivare direttamente o inibire i neuroni simpatici pregangliari. Con l'eccezione delle afferenze fusali muscolari I A e degli organi tendinei del Golgi I B, l'attivazione di tutti gli altri gruppi di fibre sensoriali primarie che provengono dalla cute (Aalfa, Abeta, Agamma e C), dal muscolo (gruppi II, III, IV) e dai visceri (gruppi Agamma e C), possono modulare l'attivita' neuronale pregangliare attraverso percorsi segmentali.

I riflessi simpatici segmentali sono influenzati quindi segmentalmente, soprattutto in maniera non crociata, e manifestano modelli di risposta ipsilaterale, funzione-specifica. Gli schemi riflessi elicitati dalla stimolazione dei diversi sistemi afferenti sono dunque caratteristici per ciascun percorso funzionale simpatico e perciò rappresentano le impronte digitali fisiologiche di ogni percorso.

I modelli riflessi variano quando si tratta di vaso costrizione muscolare (MVC), di vaso costrizione viscerale (VCV), di vaso costrizione cutanea (CVC), di attività sudomotoria o di un tipo di regolazione della motricità.

La MVCe la VCV sono il risultato dell'eccitazione dei chemiocettori arteriosi, dei

nocicettori cutanei e dei nocicettori spinali viscerali e dell'inibizione proveniente dai barocettori arteriosi. Va precisato che la stimolazione dei chemiocettori arteriosi eccita la MVC (neuroni vasocostrittori del muscolo scheletrico) e inibisce la CVC (vasocostrittori della cute) e che l'aumento conseguente della pressione sanguigna comporta l'inibizione della MVC (ma non della CVC). La maggior parte dei neuroni vasocostrittori cutanei sono inibiti anche dalla stimolazione di nocicettori cutanei e da afferenze spinali viscerali.

La stimolazione mediante vibrazione dei corpuscoli del Pacini presenti nella cute comporta l'eccitazione dei neuroni sudomotori (e l'aumento della temperatura) e l'inibizione dei CVC.

I riflessi simpatici , in base alla specificità presentano degli schemi di risposta reciproci e non reciproci; tuttavia, diversamente dai riflessi somatici (per esempio, il riflesso flessore), i riflessi simpatici segmentali non mostrano patterns di risposta reciproca controlaterale, ma potrebbero esibire risposte crociate non reciproche. Per esempio, durante l'esecuzione del cold pressor test, la diminuzione del flusso ematico cutaneo nell'arto esposto al ghiaccio e acqua fredda è accompagnata da vasocostrizione nell'avambraccio dell'arto controlaterale.

Finora sono stati identificati dodici diversi gruppi funzionali di neuroni simpatici post gangliari e pre gangliari. In otto di questi modelli i neuroni sono soggetti ad un'attività costante, mentre in quattro modelli sono normalmente silenti.

Gli studi sperimentali dimostrano che tutti i riflessi spinali segmentali sono soggetti ad una modulazione sopraspinale attraverso parecchi percorsi paralleli che originano nell'ipotalamo, nel ponte e nel midollo e che hanno rapporti con i neuroni simpatici pregangliari.

Inoltre i neuroni pregangliari e postgangliari funzionalmente simili sono sinapticamente connessi nei gangli simpatici, probabilmente senza possibilità di incrocio tra diversi percorsi periferici.

Infine i messaggi in questi percorsi funzionali sono trasmessi alle cellule effettrici autonomiche da diverse vie neuronali (Michaelis et al. 1993).

Se gli obiettivi del sistema simpatico sono ampiamente distribuiti in tutto il corpo (vasi sanguigni, ghiandole sudoripare, muscoli piloerettori e tessuto grasso), è avvalorata la possibilità di regolazioni altamente specifiche per modalità e per livello segmentale.

Dolore e sistema simpatico

Il sistema nervoso simpatico può essere associato con il dolore in due modi, ossia esibendo reazioni in risposta ad eventi nocivi per i tessuti, sia in forma generalizzata che in forma localizzata specifica.

Le reazioni generalizzate sono organizzate nel mesencefalo, nell'ipotalamo e nelle strutture cerebrali al di sopra dell'ipotalamo e possono essere considerate quali componenti di diversi modelli di comportamento di difesa come il "confronto", la "fuga" e la "quiescenza".

La difesa mediante confronto e la fuga sono tipiche di una strategia di difesa attiva, tipica di animali che ricevono stimoli minacciosi potenzialmente dannosi per l'organismo; la difesa mediante confronto può potenzialmente portare alla lotta e la fuga può portare ad un ulteriore esitamento. Entrambi i modelli sono rappresentati nel grigio periacqueduttale laterale del mesencefalo, sono attivati dalla superficie del corpo ed associati all'analgesia indotta da sostanze endogene non oppioidi, ad ipertensione e tachicardia.

Questi comportamenti stereotipati elementari pre-programmati e le loro associazioni con il controllo endogeno dell'algesia consentono all'organismo di affrontare situazioni potenzialmente pericolose che sono sempre associate a dolore o impotenza funzionale.

Nella letteratura scientifica c'è sempre più evidenza che i percorsi del dolore e del controllo autonomico interagiscano a diversi livelli, includendo la periferia, il corno dorsale, il tronco encefalico, il proencefalo, il talamo e la corteccia cerebrale. Le regioni del sistema nervoso centrale che regolano queste due funzioni spesso rispondono allo stesso tipo di input somatico o viscerale, ricevono informazioni di tipo nocicettivo e viscerocettivo e raggruppano neuroni che danno avvio a risposte sia autonomiche, nocicettive e comportamentali, sia a stimoli nocicettivi che viscerali.

I livelli di integrazione ipotalamo-mesencefalici e spinale svolgono probabilmente una funzione protettiva in normali condizioni biologiche e sono associate all'attivazione del sistema corticale attraverso l'asse ipotalamo-ipofisario (Janig, 1995).

Queste interazioni, nella loro complessità, hanno una importanza strategica nell'elaborazione di un approccio integrato alle sindromi caratterizzate da dolore

cronico.

In una vasta gamma di casi clinici in cui si può riscontrare una alterazione del sistema nervoso simpatico è comune un' ipersensibilità dei tessuti alla stimolazione. In virtù di questo, si possono tuttavia distinguere:

- iperpatia, nella quale tutti gli stimoli cutanei causano la stessa sensazione, ossia un dolore penetrante, bruciante che si diffonde dal punto stimolato,
- allodinia, nella quale risultino dolorosi stimoli che altrove sulla cute del paziente in soggetti normali non evocano dolore;
- ipersensibilità profonda, dove la pressione a livello dei tessuti profondi sprigiona dolore.

Il dolore e l'ipersensibilità non sono confinati al sito di origine e si diffondono fuori dalla regione del nervo periferico o della radice nervosa.
La diffusione avviene lungo i tessuti contigui, principalmente in modo centripeto e potrebbe interessare i neuroni adiacenti nel corno posteriore, con una tendenza ad irradiare cranialmente piuttosto che caudalmente. I danni tissutali alle estremità sono talvolta seguiti da uno stato di estrema sensibilità agli stimoli tattili e meccanici, sia in presenza che in assenza di una riconoscibile lesione nervosa. Questo disturbo può essere eliminato in alcuni casi con il blocco farmacologico.dell'attività simpatica a livello del ganglio o della catena.

Ipotesi di interazione tra sistema simpatico e nocicettivo

Alcuni autori hanno analizzato come i due sistemi possano rapportarsi nella spiegazione di alcuni fenomeni patologici in cui vi siano alterazioni tissutali apparentemente non correlate fra loro. La causalgia e la CRPS ne sono un esempio. Gli stessi hanno lasciato ampio spazio riguardo l'applicabilità dei risultati delle loro ricerche ad altre patologie meno evidenti dal punto di vista clinico, le cui manifestazioni possono essere ricondotte allo stesso modello di insorgenza e di distribuzione delle alterazioni periferiche.
Si possono osservare in tutte queste situazioni la presenza di dolore, alterazioni del movimento, disregolazioni del flusso sanguigno e della sudorazione, gonfiore e cambiamenti organo-specifici.

Nella CRPS, a causa del trauma iniziale, si instaura un circolo vizioso che coinvolge lo stato anomalo delle afferenze neuronali, la distorsione dell'elaborazione delle informazioni nel midollo, le disfunzioni vaso e sudo motorie dell'attività simpatica che a sua volta alimentano lo stato anomalo delle afferenze neuronali. Questa influenza eccitatoria degli assoni simpatici post gangliari sulle afferenze neuronali primarie nella periferia è una componente importante di questo circolo. Il fenomeno porta ad un'attività elettrica ortodromica afferente, ma può anche indurre impulsi condotti antidromicamente nelle afferenze amieliniche alla periferia che possono contribuire ai cambiamenti trofici (attraverso il rilascio di sostanze in seguito all'invasione antidromica dei terminali assonici che porta alla vasodilatazione e allo stravaso di plasma). Questi cambiamenti trofici possono a loro volta influenzare l'associazione tra gli assoni post gangliari e gli assoni afferenti. Un'altra componente importante potrebbe essere l'alterazione della trasmissione neurovascolare e l'iper reattività dei vasi sanguigni sviluppata verso le catecolamine in circolo ed agli impulsi nervosi.

Viene qui di seguito riportata una teoria esplicativa dell'interazione tra sistema simpatico e sistema nocicettivo , basata su ipotesi che sono pienamente o parzialmente supportate da indagini sperimentali su animali e su umani.

- I neuroni afferenti con fibre di piccolo diametro nel territorio affetto, in particolare quelle nocicettive, possono essere sensibilizzate in conseguenza al trauma. Essi generano un'attività costante e reagiscono in misura abnorme agli stimoli meccanici, termici o chimici. Gli assoni afferenti lesionati possono generare un'attività caratterizzata da impulsi evocati ed ectopica spontanea
- i neuroni post gangliari noradrenergici si collegano il modo anomalo ai neuroni periferici afferenti alterando il traffico di impulsi afferenti al midollo. L'innesto può verificarsi in diversi punti dei neuroni afferenti sia nei tessuti lesionati sia nei tessuti sani
- la codifica delle informazioni afferenti nocicettive e non ai neuroni delle corna posteriori viene modificata , ed anche il controllo della trasmissione nocicettiva ai sistemi sopraspinali. I neuroni delle vie centrali del dolore sono sensibilizzati dagli input afferenti che provengono dai siti della lesione primaria ma anche da tessuti non lesionati

Melzack e Loeser propongono che le aree sinaptiche lungo le vie di trasmissione dei maggiori sistemi di proiezione sensitiva (dalle corna dorsali alle aree di proiezione somato sensoriali nel talamo e nella corteccia) possono divenire un modello che genera processi. La loro attività è in grado di produrre i modelli di impulsi nervosi che superano una soglia di attivazione critica nell'unità di tempo e proiettano ad altre aree che forniscono l'esperienza e la localizzazione del dolore a siti specifici.
Questo concetto è coerente con il fatto che un trauma può produrre alti livelli di scarica che segnalano il dolore e con l'osservazione che la perdita di input alle strutture centrali (dopo amputazione, sezione delle radici o sezione del midollo) può anche produrre alti livelli e modelli alterati di scarica che rappresentano le condizioni necessarie per la percezione del dolore. Così ogni input alle cellule centrali iperattive (dai tessuti circostanti danneggiati, dai nervi sensitivi viscerali, dalle piccole afferenze nella catena simpatica ed dai processi psico neuronali superiori) possono stimolare impulsi anomali e prolungati e produrre dolore intenso e persistente in aree discrete degli arti denervati o di altre parti del corpo. In sostanza:

- in seguito alle variazioni nella trasmissione degli impulsi nocicettivi al midollo si ha la sensibilizzazione dei neuroni spinali, che può determinare la variazione del modello di scarica neuronale nel sistema simpatico all'estremità danneggiata e nei motoneuroni alfa e gamma.
- in caso di lesione nervosa , la regolazione dei piccoli vasi per mezzo dei neuroni vasocostrittori può variare in seguito alla rigenerazione degli assoni postgangliari lesionati. I vasi possono sviluppare un'iper reattività alle catacolamine presenti nel circolo ed agli impulsi dei neuroni vasocostrittori
- i vasi cutanei e dei tessuti profondi (come le capsule articolari) sono anch'essi sotto un controllo afferente. L'attivazione dei recettori polimodali genera la vasodilatazione precapillare e, in alcuni tessuti, uno stravaso postcapillare di plasma, con conseguente liberazione di mediatori dell'infiammazione. Entrambi possono risultare aumentati o diminuiti dopo il trauma
- la sudorazione ed i cambiamenti trofici possono essere correlati all'alterazione dell'attività dei neuroni afferenti simpatici.

Associazione tra neuroni postgangliari simpatici e afferenze primarie

In condizioni fisiologiche nei mammiferi non sussiste alcuna influenza dell'attività simpatica sui neuroni sensitivi della cute e dei tessuti profondi. Ci sono senza dubbio dei cambiamenti negli organi recettori indotti dall'attivazione dei neuroni simpatici. Tuttavia non si può escludere che la noradrenalina o altre sostanze localizzate nei medesimi territori e rilasciate dai terminali post gangliari, abbiano effetti secondari a lungo termine sull'eccitabilità dei recettori sensitivi (Janig e Koltzenburg, 1991). Normalmente i nocicetori non sono influenzati dall'attività del sistema simpatico, ne'dall'esposizione alle catecolamine (Barasi e Lynn 1986, Shea e Perl, 1985).

I traumi periferici, con o senza lesione nervosa, possono portare alla sensibilizzazione e all'attivazione dei nocicettori e all'attivazione di altri neuroni afferenti primari. Questi processi dipendono e sono mantenuti dal sistema nervoso simpatico.

Lesione del nervo periferico

E' stato dimostrato sperimentalmente che in presenza di un neuroma recente, originato dopo resezione o sutura di un nervo periferico, vi può essere un legame tra le fibre post gangliari e le terminazioni nervose afferenti. Questo fenomeno non implica però che la presenza di dolore in lesioni di questo tipo possa essere dipendente dall'attività simpatica in modo diretto. La clinica e le rilevazioni istologiche dimostrano che anche a distanza di tempo dopo la lesione non vi è riscontro di assoni contenenti catecolamine. Il legame dunque potrebbe essere di tipo chimico attraverso l'azione della noradrenalina che agisce sugli adrenocettori alfa, sebbene possano essere coinvolte anche altre sostanze effettrici.

La situazione cambia quando le fibre afferenti e simpatiche sono in condizione di rigenerarsi nel territorio di competenza. In questo caso le fibre afferenti non mielinizzate possono essere significativamente citate da uno stimolo a bassa frequenza della efferenza simpatica. Anche quest'eccitazione è mediata dagli adrenocettori.

.

Associazione tra fibre postgangliari intatte e terminazioni nervose afferenti dopo una lesione nervosa parziale

Le fibre C intatte dei nocicettori polimodali della cute possono subire una sensibilizzazione all'adrenalina in seguito ad una lesione nervosa parziale. La stimolazione delle fibre simpatiche e la noradrenalina possono eccitare i nocicettori polimodali o sensibilizzarli agli gli stimoli di calore. Questi fenomeni si possono osservare da 4 a 10 giorni dopo una lesione nervosa parziale e sono mantenuti per almeno 150 giorni. L'associazione tra le fibre simpatiche e quelle afferenti apparentemente coinvolge gli assoni polimodali nocicettivi intatti che si dirigono alla zona lesionata e gli assoni post gangliari non lesionati. Si ritiene che le afferenze non mielinizzate intatte sviluppino una sorta di iper reattività alle catecolamine in seguito alla rigenerazione degli assoni post gangliari del simpatico. Anche dopo un breve allungamento che produce una lesione parziale del nervo, c'è una sensibilizzazione alle catecolamine, come avviene con le fibre nocicettive rigenerate (Devor, 1983). La presenza di adrenocettori nelle fibre afferenti può essere stimolata dallo sprouting collaterale sia di fibre afferenti che di fibre post gangliari nei tessuti bersaglio.

Sussiste inoltre la possibilità che si verifichi un'associazione chimica tra le fibre simpatiche e quelle afferenti in seguito ad una lesione nervosa in un punto molto distante dalla sede della lesione, nella parte prossimale del nervo o del ganglio della radice dorsale. La maggior parte delle fibre post gangliari simpatiche, che raggiungono il nervo spinale attraverso il ramo grigio, hanno dei prolungamenti distali alle cellule bersaglio periferiche; altre hanno dei prolungamenti prossimali al ganglio della radice dorsale e sviluppano solitamente il loro decorso lungo i vasi sanguigni. Dopo una lesione nervosa sperimentale (come la resezione e la sutura del nervo sciatico) molti assoni perivascolari di piccolo calibro che innervano la zona prossimale a quella lesionata iniziano a penetrare i gangli della radice dorsale che contengono i corpi cellulari relativi agli assoni lesionati (soprattutto quelli di largo diametro).
L'estensione di questo nuovo sprouting collaterale aumenta con il tempo trascorso dalla lesione. Diverse settimane dopo la lesione nervosa alcuni corpi sono parzialmente o quasi completamente circondati da terminazioni catecolaminergiche che aumentano nei 70 giorni successivi.

Esperimenti neurofisiologici sui topi con questo tipo di lesione nervosa dimostrano che i neuroni afferenti cui appartengono gli assoni del nervo lesionato possono essere influenzati nel ganglio della radice dorsale attraverso la stimolazione simpatica e l'iniezione di catecolamine. I neuroni afferenti con le fibre mieliniche sono più frequentemente coinvolti; possono essere eccitati nelle prime settimane dopo la lesione e quasi sempre inibiti in tempi successivi quando prevale lo sprouting catecolaminergico nel ganglio della radice dorsale (McLachlan et al. 1993, Devor et al 1994, Michaelis et al 1996, Chung, Kim, Na, Park e Chung, 1993).

È interessante come lo stesso tipo di lesione nervosa induca inoltre la proliferazione di collegamenti ai neuroni afferenti con fibre di largo diametro nella lamina II del corno dorsale (Woolf et al. 1992). Così dopo una lesione nervosa periferica le afferenze di largo diametro meccano-sensitive possono avere accesso al sistema centrale nocicettivo, e la loro attività può essere indotta o aumentata dall'attività simpatica.

Il meccanismo che porta alla sprouting collaterale nel ganglio della radice dorsale è probabilmente correlato ad alcuni segnali trofici generati dalle cellule afferenti degli assoni lesionati con il corpo situato nel ganglio della radice dorsale, o dalle cellule di Schwann che le circondano. La proliferazione collaterale che avviene in seguito a lesione periferica può anche verificarsi nei tessuti periferici innervati delle fibre post gangliari integre o parzialmente lesionate. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se queste condizioni patologiche possano giustificare il dolore spontaneo e l'allodinia che si manifesta in alcuni pazienti dopo lesioni nervose distali.

L'eccitazione e la depressione dei neuroni afferenti primari lesionati o di collegamenti proliferativi di afferenze primarie non lesionate generati dall'attivazione dell'innervazione simpatica, è simulata dall'iniezione sistemica di noradrenalina e adrenalina.

Il meccanismo cellulare sottostante l'aumento della sensibilità è sconosciuto; gli adrenocettori potrebbero avere una funzione regolativa, che diventa funzionale in seguito ad un danno.

I segnali biochimici (neurotrofine) che danno l'avvio all'espressione funzionale degli adrenocettori (sui quali viene a mancare la regolazione o l'inibizione delle strutture superiori in seguito alla lesione) possono essere correlati ad una diminuzione della densità dell'innervazione noradrenergica (cioè alla denervazione parziale o completa),

all'attività dei neuroni post gangliari simpatici oppure ai segnali neurotrofici che derivano dalle cellule di Schwann o da altre cellule situate nel ganglio della radice dorsale.

Associazione indiretta tra le terminazioni nervose noradrenergiche ed i nocicettori in periferia

Le terminazioni nervose mielinizzate (Adelta) e non mielinizzate (C) delle afferenze nocicettive sono intrecciate in un terreno biologico dalla struttura complessa. Questo micromilieu può essere influenzato sia dall'attività neurale diretta, sia indirettamente attraverso la circolazione sanguigna.

La circolazione è soggetta al controllo neurale delle fibre postgangliari vasocostrittrici simpatiche che rilasciano noradrenalina e probabilmente altre sostanze.

L'attivazione delle afferenze primarie nocicettive causa non soltanto un traffico di impulsi ortodromici ma anche una vasodilatazione precapillare arteriolare (fibre Adelta e C) e, in alcuni tessuti, uno stravaso di plasma venulare (fibre C) attraverso il rilascio di neuropeptidi come la sostanza P ed il peptide gene correlato alla calcitonina (CGRP) che danno inizio all'infiammazione neurogenica .

Alcuni di questi effetti possono essere mediati dalla presenza delle sostanze rilasciate durante i processi infiammatori in seguito a trauma: dalle mast cells, dai leucociti polimorfonucleati, dai macrofagi, dai polimorfonucleati, dalle cellule endoteliali e da altre cellule.

Altri fattori che possono influenzare il controllo della microcircolazione sono le proprietà miogeniche delle arteriole e le influenze ambientali quali la variazione della temperatura e lo stato metabolico del tessuto.

In sintesi la perfusione vascolare del territorio può cambiare in seguito alla denervazione e reinnervazione dei neuroni vasocostrittori post gangliari e dei neuroni nocicettivi afferenti e allo sviluppo di iperreattività dei vasi sanguigni (Jobling et al. 1992, Koltzenburg et al. 1995) . Inoltre i nocicettori possono essere sensibilizzati da sostanze come le prostaglandine che sono rilasciate dalle terminazioni nervose noradrenergiche o da cellule non neuronali del micromilieu (Lewine e Taiwo, 1994).

Variazioni della trasmissione neurovascolare e sviluppo dell'ipereattività dei vasi sanguigni

I vasi sanguigni cutanei reinnervati dopo una lesione nervosa potrebbero essere soggetti ad una vaso costrizione di intensità maggiore a quella normale in risposta ad impulsi dei neuroni simpatici e alle catecolamine sistemiche. Possono anche rispondere con una vasodilatazione anomala all'attivazione antidromica delle afferenze non mieliniche reinnervate.

I vasi sanguigni reinnervati possono perciò soggiacere ad una influenza vasocostrittrice più intesa di quella normale che non può essere più bilanciata da una vasodilatazione mediata dalle afferenze. Ricerche in vitro su animali hanno dimostrato che il recupero funzionale della trasmissione neurovascolare può rimanere costantemente disturbato dopo una lesione nervosa.

L'alterato controllo neurale e non neurale dei vasi sanguigni contribuisce quindi ad regolazione abnorme della microcircolazione in seguito al trauma. Questi cambiamenti possono contribuire alle modificazioni trofiche (incluso l'edema) che si possono notare particolarmente nei pazienti con CRPS. Ci può essere inoltre un fattore facilitante della generazione dell'attività delle afferenze nocicettive e quindi nella sensibilizzazione dei nocicettori e nella generazione del dolore.

L'influenza indiretta delle efferenze simpatiche sull'impulso afferente mediante la variazione del micromilieu dei nocicettori

L'interazione delle cellule non neurali appartenenti al micromilieu con le afferenze primarie è complessa, porta alla sensibilizzazione dei nocicettori e perciò ad un incremento dell'attività afferente al sistema centrale.

Diverse ricerche su animali hanno permesso di capire come l'effetto iperalgico della noradrenalina non sarebbe dovuto ad una sensibilizzazione diretta delle afferenze primarie ma all'azione sugli adrenocettori alfa 2 delle fibre post gangliari che a loro volta rilasciano altre componenti in grado di variare le proprietà dei neuroni afferenti. L'attività afferente al sistema centrale potrebbe pertanto essere ulteriormente incrementata dallo sviluppo e dal mantenimento dei cambiamenti trofici osservati in pazienti con CRPS e con patologie infiammatorie croniche, anche di minore importanza.

Variazioni nelle risposte riflesse nei neuroni simpatici

Negli esperimenti neurofisiologici sono stati eseguiti dei tests per determinare se i modelli riflessi nei neuroni vasocostrittori diretti alla cute e ai muscoli scheletrici subiscono delle variazioni nel periodo compreso tra i sei giorni ed i 18 mesi dopo vari tipi di lesione nervosa. Dopo la lesione il modello riflesso elicitato dalla stimolazione di nocicettori, chemocettori e barocettori arteriosi può cambiare in molti neuroni vasocostrittori cutanei portando a risposte effettrici inappropriate; tuttavia non c'è variazione nella vasocostrizione muscolare; la differenza tra i neuroni vasocostrittori cutanei e muscolari tende a scomparire, sebbene i cambiamenti riflessi siano piuttosto variabili.

I cambiamenti a lungo termine dell'attività riflessa nei neuroni simpatici che innervano i vasi sanguigni sono probabilmente dovuti alla riorganizzazione midollare, del tronco encefalico o entrambe, riflettendo in tal modo la plasticità dell'organizzazione centrale del sistema nervoso simpatico. Si può ipotizzare che l'attività dei neuroni vasocostrittori muscolari sia normalmente sotto il controllo predominante del midollo allungato e l'attività di vasocostrittori cutanei sotto controllo predominante dell'ipotalamo e che ciò si rifletta nei diversi modelli riflessi che sono conservati in questi neuroni. Dopo la lesione nervosa e entrambi i sistemi possono essere sotto il controllo predominante del midollo allungato.

Questi cambiamenti centrali si aggiungono alla regolazione alterata degli organi effettori simpatici: ora un segnale centralmente generato in modo anomalo e trasmesso ai neuroni simpatici contribuisce alle alterazioni periferiche (trasmissione neurovascolare alterata, sviluppo dell' iperattività dei vasi sanguigni, disturbi della vasodilatazione neurogenica mediata dalle afferente non mielinizzate). Al momento non è chiaro il contributo dell'alterazione centrale della funzione simpatica allo sviluppo della CRPS e delle sindromi correlate al dolore.

CONCLUSIONI

Il materiale raccolto ed elaborato in questo lavoro non è certamente esaustivo per chiarire l'origine delle modificazioni trofiche legate ad una alterata inibizione di stimoli nocicettivi.

È stato illustrato come questa possa originare in varie stazioni del percorso neurale e che, in particolari condizioni, prevale sulle afferenze che trasmettono impulsi di altra natura.

Già a livello dei recettori cutanei e muscolari l'agente lesivo potrebbe comprometterne il normale funzionamento, portandoli ad esibire risposte inappropriate.

La sola origine recettoriale non è evidentemente sufficiente a giustificare tale fenomeno, ma altri meccanismi dovrebbero necessariamente intervenire.

Una prima elaborazione dei segnali provenienti dalla periferia avverrebbe a livello midollare, dove in particolari lamine vi è la prima integrazione del messaggio afferente. L'attività elettrica nocicettiva viene modulata a livello del midollo spinale e da qui fedelmente inviata al sistema talamo corticale o ad altri centri cerebrali sopraspinali, per consentire la percezione e l'integrazione nocicettiva con altri stimoli per l'elaborazione di una risposta somatomotoria, autonomica ed endocrina.

Non vi sono dati sufficienti ad avvallare l'esistenza di un'innervazione simpatica afferente proveniente dai tessuti periferici in grado di influenzare le risposte centrali, come accade invece negli organi viscerali, che potrebbero, in situazioni patologiche o disfunzionali, trasmettere un messaggio non nocicettivo comunque capace di influenzare nel midollo le risposte simpatiche dirette ai tessuti periferici attraverso non ben conosciuti meccanismi interneuronali.

Di conseguenza anche il flusso simpatico in aree periferiche traumatizzate o sottoposte a carichi eccessivi e duraturi, può concorrere attivamente alla generazione e al mantenimento del dolore e di fenomeni disfunzionali e strutturali alimentati da un circuito a feedback positivo. La microvascolarizzazione cutanea, muscolare e degli altri tessuti influenzata dai riflessi somatosimpatici può essere alterata, come accade per la funzione sudomotoria.

Da ciò è lecito dedurre come si possano verificare modificazioni trofiche in particolari aree connesse segmentalmente con il livello di integrazione dei segnali anomali.
Tuttavia, a differenze di patologie che manifestano alterazioni di queste funzioni, spesso anche più eclatanti (CRPS, causalgia), non sono state ritrovate evidenze scientifiche che supportano l'esistenza di un meccanismo analogo in presenza di danni tissutali minori. Inoltre nel disturbo segmentale, a differenza di ciò che avviene nella CRPS, i livelli segmentali interessati sono più specifici con conseguente focalizzazione del disturbo periferico.
Si possono fare soltanto alcune ipotesi sulla manifestazione del disturbo segmentale.
Ad esempio, si potrebbe credere che un "meccanismo cancello" di inibizione delle afferenze nocicettive sia comunque presente, da ricercare nelle strutture neurali superiori che impedirebbe alle efferenze imputate all'origine dei fenomeni patogenetici di esercitare la propria influenza lontano dalle aree segmentali interessate. Così le alterazioni tissutali e funzionali si manifesterebbero a carico di strutture situate più prossimamente alla colonna vertebrale.
Un'altra considerazione nasce dall'interazione tra le nozioni apprese al corso di Terapia Manuale ed il materiale vagliato sino ad ora.
La presenza di una lesione nervosa reale potrebbe non essere l'unica circostanza che conduce allo scatenarsi di afferenze distorte o alla liberazione di sostanze mediatrici di infiammazione cronica. Posture scorrette perdurate nel tempo, lesioni articolari o muscolari, anche di modica entità ma sostenute da fattori concomitanti quali stress, chinesiofobia o patologie sistemiche che ne aggravano i sintomi, potrebbero essere gli eventi da cui origina il disturbo segmentale.
Ne consegue che anche l'alterazione dell'apporto ematico tissutale che interessa le aree soggette a modificazioni trofiche può risultare da cambiamenti a lungo termine dell'attività riflessa nei neuroni simpatici che innervano i vasi sanguigni. Questa è dovuta probabilmente alla riorganizzazione midollare, del tronco encefalico, o entrambi, in conseguenza a stimolazioni periferiche con determinate caratteristiche, riflettendo in tal modo la plasticità dell'organizzazione centrale del sistema nervoso simpatico.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Appenzeller O., Oribe E. ***The Autonomic Nervous System.***
1997 (5th ed.) Elsiever

Bannister R., Mathias C.J. ***Autonomic failure - a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.*** 1999 (4th ed.) Oxford: Oxford University Press

Basbaum A.I., Field H.L. ***Endogenous pain control systems***. Ann Rev Neurosci 1984, 7: 309-338

Benarroch E. ***Pain- autonomic interactions : a selective rewiev***.
Clin. Aut. Res. 2001, 11: 343-349

Blumberg H., Janig W. ***Changes of reflexes in vasoconstrictor neurons supplying the cat hindlimb following chronic nerve lesions: a model for studying mechanisms of reflex sympathetic dystrophy?***
J. of the Autonomic Nervous System 1983, 7:399-411

Brooks C. McC. ***Newer concepts of the autonomic system's role derived from reductionist and behavioral studies of various animal species.***
Journal of the Autonomic Nervous System. 1983, 7:199-212

Casale R., Glynn C.J., Buonocore M. ***Investigation on the effect of 30-min tourniquet ischemia on the so-called sympathetic skin response.***
J. of the Autonomic Nervous System, 1990, 30: s39-s42

Chandler McC. Brooks. ***Newer concepts of the autonomic system's role derived from reductinist and behavioural studies of various animal species***.
Journal of the Autonomic Nervous System. 1983, 7: 199-212

Daube J.R. ***Clinical neurophysiology***. 2002 Contemporary Neurology Series

Devor M. ***Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia.***
J.of the Autonomic Nervous System 1983, 7:371-384

Elam M., Macefield V.G. ***Does sympathetic nerve discharge affect the firing of myelinated cutaneous afferents in humans?***
Autonomic Neuroscience 2004, 111: 116-126

Elfvin L.G., Lindh B., Dalsgaard C.J., Hokfelt T., Aldskogius H.
Connectivity and transmitters in sympathetic ganglia
J. of the Autonomic Nervous System 1983, 7: 103

Forehand C. J., Ezerman E. B., Rubin E., Glover J.C. ***Segmental Patterning of Rat and Chicken Sympathetic Preganglionic Neurons: correlation between Soma Position and Axon Projections Pathway.***
J. of Neurosciences 1994, 14(1): 231-241

Hagen F. P. ***The Autonomic Nervous System and Pain.***
Anesthesiology 1968, 29 (4): 785-792

Hallin R.G., Wiesenfeld Z. ***Does sympathetic activity modify afferent inflow at the receptor level in man?***
J. of the Autonomic Nervous System 1983, 7: 391-397

Hugdahl K. ***Cognitive influences on human autonomic nervous system function***. Curr Opin Neurobiol. 1996, 6(2):252-8.

Ivanov A. Y. ***Some factors determinino the functional organization of tonic pathways in autonomic ganglia.*** J.of the Autonomic Nervous System 1983, 7:107-108

Janig W. ***Central and peripheral organization of sympathetic systems.***

Janig W., Sundlof G., Wallin B.G. ***Discharge patterns of sympathetic neurons supplying skeletal muscle and skin in man and cat.***
J. of the Autonomic Nervous System 1983, 7: 239-256

Kandel E.R, Schwartz J.H, Jessel T.M., ***Principi di neuroscienze***
1994 Ed. Ambrosiana, Milano

Khalsa P.S. ***Biodinamics of muscoloskeletal pain: dinamics of the neuromatrix***
Journal of Electromyography and Kinesiology 2004, 14(1): 109-120

Kummel H. ***Activity in sympathetic neuron supplying skin and skeletal muscle in spinal cats.*** J. of the Autonomic Nervous System 1983, 7:319-327

McLeod J.G.,Tuck R.R. ***Disorders of the Autonomic Nervous System: patthophysiology and clinical features***. Ann Neurol 1987, 21: 419-430

Melzack R. ***From the gate to neuromatrix***. Pain 1999, 6: 121-126

Melzack R. ***Pain and the neuromatrix in the brain***. Journal of dental education 65 (12): 1378-1382

Nathan P.W. ***Pain and the sympathetic system***. Journal of the Autonomic Nervous System 1983, 7: 363-370

Persinger M.A. ***Metaphors for the effects of weak, sequentially complex***

magnetic fields. Perceptual and motor skills 1997, 85: 204-206

Schwartzman R. J. ***Complex regional pain syndrome-Sympathetic inhibition as a diagnostic marker.*** Clinical Autonomic Research 2005, 15:13-14

Stein C, Gramsch C, Herz A. ***Intrinsic mechanisms of antinociception in inflammation: local opioid receptors and beta-endorphin.***
J Neurosci. 1990, 10(4): 1292

Stjernberg L., Wallin B.G. ***Sympathetic neural outflow in spinal man. A preliminary report.*** J.of the Autonomic Nervous System 1983, 7:313-318

Vetrugno R., Liguori R., Cortelli P., Montagna P. ***Sympathetic skin response-Basic mechanisms and clinical applications.*** 2003, 13: 256-270

Wiesenfeld Z., Hallin R.G. ***Possible role of sympathetic*** *activity* ***in abnormal behavior of rats induced by lesion of the sciatic nerve.***
Journal of the Autonomic Nervous System. 1983, 7:385-390

Wright A. ***Recent concepts in the neurophysiology of pain.***
Man Ther. 1999, 4(4):196-202.