



Università degli Studi
di Genova

MASTER IN RIABILITAZIONE
DEI DISORDINI MUSCOLOSCELETRICI

RELAZIONI TRA LO STRESS ED I CAMBIAMENTI ORGANO-SPECIFICI

TESI DI VALENTINA SPUNTON

ANNO ACCADEMICO 2004 - 2005

ABSTRACT

I circuiti neuronali centrali innescano diversi effetti metabolici tesi al mantenimento dell'allostasi in risposta alle aggressioni, reali o potenziali, all'integrità fisica. Tali effetti, se non sono ben regolati, potrebbero comportare dei cambiamenti organo specifici definiti a livello segmentale, anche in assenza di patologie sistemiche. Questi fenomeni potrebbero essere alla base di molti disordini muscoloscheletrici che si riscontrano nella pratica clinica. Nonostante il fatto che nella comunità scientifica vi sia un crescente consenso in relazione alla dignità della dimensione psicologica e comportamentale in ambito terapeutico, finora sono stati scarsamente correlati tutti quei fenomeni in ambito neurotrasmettitoriale, recettoriale, metabolico e comportamentale che sottendono allo stress. Questa revisione ha quindi lo scopo di fornire, in modo comprensibile per un terapeuta manuale, degli elementi utili ad una valutazione più precisa delle relazioni tra queste dimensioni e suggerire un approccio clinico integrato.

Le risorse utilizzate per la ricerca sono Pubmed, Embase, SBBL e testi disponibili presso l'IRCCS Mondino di Pavia. Utilizzando parole chiave sono stati reperiti articoli recenti che pongono in risalto i diversi approcci allo stress. Molto probabilmente la manifestazione di un disordine segmentale si struttura in seguito ad un fenomeno di disregolazione dei circuiti neuronali centrali che consiste in un meccanismo di disinnesco dei loop inibitori per sovraccarico allostatico. L'alterazione della durata della reattività comporterebbe dei fenomeni di neuroplasticità consistenti nell'alterazione della trascrizione genomica ed un conseguente disequilibrio nell'attività trasmettitoriale e recettoriale con delle ricadute di carattere immunitario e nocicettivo sui tessuti periferici in cui è presente un fenomeno infiammatorio.

I fenomeni di neuroplasticità, unitamente all'imprinting genetico ed esperienziale conferito dalla neuromatrice, contribuiscono alla caratterizzazione della risposta allo stimolo nocicettivo e forniscono un collegamento tra la disfunzione sensitiva, motoria ed autonoma nei pazienti con disordini muscoloscheletrici.

INTRODUZIONE

Nella pratica clinica spesso si evidenziano situazioni in cui il paziente, oltre a presentare disturbi non facilmente correlabili al classico concetto di dolore e di deficit motorio, manifesta dei segni fisici che non sono facilmente riconducibili ad uno schema interpretativo esaustivo, cui si aggiunge la presenza di comportamenti inadeguati alla richiesta funzionale. All'esame obiettivo si riscontrano dei segni clinici che traggono in causa strutture e funzioni spesso trascurate.

Negli ultimi vent'anni sono stati sviluppati molteplici percorsi di ricerca tesi a descrivere le modalità in cui la funzione del sistema nocicettivo può essere sovraccaricata e gli effetti di questo sovraccarico sulla funzione somato-motoria e somato-simpatica. La base delle nuove correnti di pensiero consiste nella consapevolezza che tutti i tessuti del corpo ricevono un'innervazione autonoma e che il sistema neuroendocrino influenza tutte le funzioni. Le disfunzioni a carico del sistema muscoloscheletrico sono spesso associate ad alterazioni locali delle funzioni vegetative e manifestazioni atipiche di carattere doloroso anche in assenza di patologie neurologiche chiaramente diagnosticate. In questi casi si rende difficile la diagnosi differenziale e quindi il trattamento della disfunzione. Lo scopo di questo lavoro consiste quindi nell'individuare i fattori che hanno un ruolo nell'abbreviare i meccanismi adattivi e quelli che inducono invece il disadattamento sul sistema simpatico e di conseguenza sul sistema somato sensitivo.

Alla luce dell'ICF, dei progressi della neurofisiologia, della psiconeuroimmunologia e del concetto di neuromatrice l'autore ritiene interessante approfondire i punti di connessione tra le diverse discipline in virtù di un approccio olistico al disordine muscoloscheletrico.

MATERIALI E METODI

Nello sviluppo di questa ricerca sono state consultati i motori di ricerca scientifici Pubmed, Embase, SBBL, testi ed articoli reperiti presso l'IRCCS Mondino di Pavia e presso l'Università degli Studi di Pavia (Direzione Scientifica e Biblioteca Clinica medica II del Policlinico S. Matteo di Pavia) e l'Istituto Carlo Besta di Milano. Ci si è avvalsi inoltre della consulenza di alcuni neurologi dell'IRCCS Fondazione Maugeri.

Utilizzando parole chiave (stress, neuromatrix, psychoneuroimmunology, PTSD) e nomi di autori sono stati reperiti nei motori di ricerca scientifici articoli recenti (prevalentemente systematic reviews degli ultimi vent'anni circa in lingua inglese) che pongono in risalto i diversi approcci allo stress.

Nella scelta del materiale è stata data priorità alle revisioni sistematiche dal momento che la maggior parte dei clinical trial è stata condotta su animali e da queste per ora si possono trarre solo delle inferenze sulla biologia umana.

Sono stati esclusi gli articoli che rivelavano un approccio prettamente psicologico o farmacologico e quelli che non fornivano elementi riconducibili al funzionamento dell'apparato locomotore.

DISCUSSIONE

Già negli anni '50 Hans Selye elaborava la sua teoria sulla sindrome di adattamento generale osservando che la reazione ad agenti fisici e climatici determinava un insieme di cambiamenti somatici per azione del sistema nervoso autonomico (SNA). Senza dubbio il sistema autonomico evoca reazioni viscerali, variazioni del flusso sanguigno, rilascio o immagazzinaggio di energia che supportano le prestazioni dei tessuti somatici, ma questa tradizionale visione supportiva della sua funzione risulta piuttosto riduttiva, anche se arricchita da una prospettiva integrativa delle funzioni che interessano tutto il corpo (regolazioni vaso motorie, secrezioni delle ghiandole endocrine ed esocrine, inibizione e contrazione della muscolatura liscia...) evocate in relazione alle necessità fisiologiche.

Dal momento che il SNA innerva tutti tessuti e influisce su tutte le funzioni è chiaro che l'alterazione somatica si può riscontrare in tutti i sistemi; il suo è un ruolo significativo, sebbene non essenziale alla sopravvivenza, finché non si presentano condizioni e richieste ambientali particolarmente avverse. Le afferenze autonome hanno un effetto sul funzionamento globale dell'organismo come le afferenze somatiche, in quanto i sistemi somatico ed autonomico sono controllati simultaneamente da componenti interattive di un'unica struttura centrale; le reazioni autonome possono quindi avviare riflessi localizzati o comportamenti generalizzati.

Gli studi sull'attività autonoma a sostegno dei fenomeni di attenzione, orientamento e apprendimento hanno evidenziato che il SNA svolge funzioni che non sono prettamente automatiche e possono essere influenzate dal controllo volontario; l'apprendimento, la crescita e l'adattamento comportano il superamento di uno stato stressogeno ed enfatizzano la sua valenza adattiva (Angelucci, 2000).

Definizione di stress

Tradizionalmente lo stress è stato definito come una minaccia, reale o presunta, all'omeostasi cioè al mantenimento di alcuni parametri fisiologici necessari alla sopravvivenza all'interno di uno stretto margine di variabilità.

Successivamente il concetto è stato ampliato, riferendolo ad un evento o ad una successione di eventi che causano una risposta di adattamento, di segno positivo (eustress) o negativo (distress), sul piano comportamentale ed emotivo oltre che fisico.

In anni recenti il concetto dello stress è stato negativamente connotato e gli è stato attribuito il ruolo prioritario di fattore favorente la malattia fisica e mentale, il declino cognitivo ed uno scarso coinvolgimento sociale.

Tuttavia il significato del termine è ancora impreciso: spesso viene usato per significare l'evento stressogeno, altre volte per indicare la risposta. In certi casi viene utilizzato per descrivere uno stato cronico di disequilibrio nella risposta allo stress. In questo lavoro si usa per descrivere un evento o una serie di eventi che sono interpretati come una minaccia dall'individuo e che elicitano delle risposte fisiologiche e comportamentali.

Effetti protettivi e dannosi dei mediatori dello stress

Il cervello è l'organo predisposto all'individuazione degli input stressanti e all'elaborazione delle risposte comportamentali e fisiologiche. Esso stesso è un bersaglio dello stress, come i sistemi immunitario, metabolico e cardiovascolare e muscoloscheletrico. Gli ormoni dell'asse ipotalamo ipofisario (HPA) giocano un ruolo prioritario nella mediazione delle risposte di adattamento interagendo funzionalmente in maniera specifica con ciascun tessuto. Spesso si sorvola il fatto che questi ormoni hanno una funzione protettiva nel breve termine (Selye descrisse la risposta dell'ACTH allo stress in termini di adattamento e di recupero) e tuttavia possono produrre dei danni quando sono prodotti in quantità eccessiva oppure quando viene a mancare la loro inibizione al cessare del bisogno; la formulazione dell'ipotesi della cascata dei glucocorticoidi fatta da Sapolsky enfatizza gli effetti tossici dell'esposizione cronica allo stress ed agli steroidi.

Sebbene lo stress possa quindi essere ritenuto negativo e dannoso, gli studi più recenti mettono in evidenza i diversi effetti sul cervello e sul sistema immunitario. Il cervello risulta essere in grado di gestire stress ripetuti nell'arco di settimane, dimostrando una plasticità adattiva in cui i neurotrasmettitori locali e gli ormoni sistemici interagiscono per produrre cambiamenti strutturali e funzionali. Analogamente il sistema immunitario è capace di rispondere allo stress acuto, dimostrando un'aumentata capacità di risposta che è mediata non solo dagli ormoni steroidei e dalle catecolamine ma anche dalle citochine e dalle molecole di adesione cellulare prodotte localmente.

Dal punto di vista comportamentale la risposta allo stress può consistere nelle reazioni di combattimento o fuga o in comportamenti potenzialmente correlati allo stato di salute che variano dall'assunzione di cibo e dal livello di attività fisica e mentale all'abuso di alcolici, il tabagismo ed altre forme di dipendenza. Non bisogna inoltre dimenticare che la reazione dell'HPA e del SNA agli eventi stressogeni è influenzata dal ciclo quotidiano di attività e riposo. Molti ricercatori hanno verificato che gli stress psicosociali sono di gran lunga più potenti di quelli indotti sperimentalmente. I fattori esperienziali quali le novità, l'aspettativa di un riconoscimento e l'anticipazione di una punizione, piuttosto che da punizione in sé, sono tra più potenti anticipatori dell'attività dell'HPA e del SNA. Questo comporta un aumentato livello di vigilanza accompagnato da un aumentato grado di ansietà e di preoccupazione, soprattutto quando la minaccia è incerta o immaginaria e quando non c'è una chiara alternativa comportamentale che possa porre fine alla minaccia. Inoltre non vanno trascurati i potenti effetti stressogeni legati all'identità ed alla gerarchia dello ruolo sociale. Gli stati di ansietà come le risposte comportamentali allo stress sono entrambi capaci di aumentare la produzione di mediatori fisiologici che influiscono sullo stato di salute.

Se pochi decenni fa Selye si meravigliava che la risposta allo stress fosse piuttosto uniforme nell'ambito dello stesso organismo e tra i diversi organismi, anche quando la natura degli eventi stressogeni poteva essere piuttosto variabile, oggi è chiaro che ci sono diverse modalità di risposta attuate dagli

organismi in relazione a differenti tipi di eventi stressogeni ma anche in relazione agli stessi eventi.

Omeostasi

L'omeostasi in senso stretto si riferisce ad un numero limitato di parametri come il livello di pH, la temperatura corporea e la saturazione di ossigeno dell'ambiente interno che sono essenziali per la vita e vanno mantenuti all'interno di un margine ristretto di variabilità. Ci sono quindi altri sistemi soggetti a variazione per sostenere l'individuo nelle sfide ambientali, ad esempio la fluttuazione ormonale e la variazione della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna, delle citochine del sistema immunitario e di altri mediatori tissutali come i neurotrasmettitori. Questi mediatori non sono mantenuti ad un livello costante; anche se i loro livelli solitamente rientrano all'interno di un certo range, sono soggetti a variazioni quando partecipano ai processi che si risolvono in un adattamento o nella patologia, qualora siano prodotti in misura insufficiente o in eccesso.

Allostasi

Il termine allostasi, inizialmente utilizzato per definire la variazione delle risposte del sistema cardiocircolatorio in funzione delle esperienze vissute e del ritmo circadiano, enfatizza la variazione dell'ambiente interno diretta a rispondere ad una domanda percepita e anticipata. Non si tratta quindi di una mera variazione di una serie di valori, ma di un processo che mantiene attivamente l'omeostasi. L'HPA e il SNA di fatto influiscono sul sistema omeostatico anche se le variazioni alle quali vengono soggetti hanno maggiori margini di tolleranza per la sopravvivenza rispetto a quelli della saturazione dell'ossigeno o della variazione del pH.

L'allostasi si riferisce quindi alla capacità dell'organismo di vivere e funzionare mantenendo la stabilità attraverso il cambiamento e rende perfettamente l'idea dei meccanismi di adattamento fisiologico e di sostentamento per lo meno nel breve termine. Un esempio di allostasi consiste nell'aumento delle catecolamine e dei glucocorticoidi durante l'attività fisica per mobilitare e

rigenerare le riserve energetiche necessarie per il mantenimento del metabolismo e della temperatura corporea in situazioni critiche.

Per quanto riguarda il sistema immunitario, il rilascio degli ormoni surrenali (glucocorticoidi) e dei neurotrasmettitori (catecolamine) indotto da uno stato di stress acuto facilita il movimento delle immunocitochine alle parti del corpo in cui sono necessarie per combattere un'infezione o per produrre altre risposte immunitarie. I glucocorticoidi e le catecolamine agiscono anche a livello cerebrale nella formazione della memoria di eventi o situazioni potenzialmente pericolose per consentire all'individuo di evitarle in futuro.

Questi processi di adattamento inducono uno stato allostatico quando sono rilasciati troppo spesso o quando non sono tempestivamente interrotti all'esaurimento della situazione stressante.

Carico allostatico

Si tratta del prezzo che l'organismo paga per essere costretto a sostenere prolungate situazioni avverse di carattere ambientale e sociale sul piano morfologico, fisiologico e soprattutto comportamentale. Quando al carico prevedibile in funzione del ciclo di vita si aggiungono gli effetti di eventi imprevedibili (competizioni per le risorse, avversità naturali, conflitti nelle gerarchie sociali), si passa da una situazione di carico ad una situazione di sovraccarico allostatico. La gestione inefficiente dei mediatori allostatici determina allora un danno tissutale cumulativo.

Le situazioni che si presentano possono essere sostanzialmente di due tipi:

- le richieste energetiche superano il livello delle disponibilità. In tal caso scattano dei comportamenti mirati a ricreare l'equilibrio energetico e si scatena lo stimolo alla fuga verso un ambiente che consenta di superare l'evento imprevisto nel modo ottimale, nell'attesa di riprendere il normale ciclo di vita
- le risposte dell'organismo eccedono le effettive necessità energetiche. Gli individui si trovano a subire un conflitto e allo stesso tempo sono imbrigliati dalle gerarchie sociali, tendono a mantenersi in una situazione di disequilibrio costantemente alterata che non consente più

nemmeno l'adattamento ai fenomeni prevedibili e inibisce la ricerca di una via di fuga. L'unica possibilità di uscita da questo circolo vizioso consiste nell'apprendere nuovi comportamenti per ridurre gli effetti negativi della situazione in cui si trovano. L'instaurarsi dei meccanismi che conducono all'eccessiva assunzione di cibo ed al comportamento kinesiofobico costituiscono due chiari esempi di sovraccarico allostatico.

Stress e funzione immunitaria

Il sistema immunitario è regolato dalle afferenze sensitive dei circuiti simpatico e parasimpatico e dagli ormoni in circolo. I glucocorticoidi sono stati a lungo considerati quali inibitori della funzione immunitaria ma ultimamente si è riconosciuta la loro efficacia bifasica.

In situazioni di stress acuto la risposta dell'organismo alle sfide ambientali è dipendente dalla quantità dei glucocorticoidi secreti ed ha un effetto immediato di tipo protettivo: vengono mobilitate le riserve energetiche, soppressi i processi vegetativi e riproduttivi e il corpo si appresta alla lotta o alla fuga e alla possibilità di riportare delle ferite; in tal caso il sistema immunitario dev'essere prontamente attivato per proteggere l'organismo dall'infezione e per accelerare il processo di guarigione delle ferite.

Il primo meccanismo che viene attivato per la produzione di queste risposte consiste nel trasferimento delle cellule immunitarie dal sangue a differenti tessuti. E' proprio l'aumento del livello dei glucocorticoidi e delle catecolamine a produrre lo spostamento di vari tipi di cellule immunitarie come i linfociti, i monociti ed i macrofagi. Una volta che queste cellule immunitarie sono penetrate nei tessuti, altri fattori vengono coinvolti nella mediazione locale per un'ulteriore attivazione del sistema immunitario, come ad esempio l'interferone gamma che induce l'espressione di molecole per la presentazione dell'antigene e per l'adesione cellulare alle cellule endoteliali, ai macrofagi e ai leucociti.

Lo stress cronico, con una durata superiore alle 3-5 settimane, produce una soppressione dell'ipersensibilità secondaria e della sensibilizzazione della risposta; questa soppressione è correlata alla mancanza dello spostamento delle

cellule immunitarie probabilmente dovuta alla mancata produzione di corticosterone in risposta allo stress.

Stress e plasticità adattiva dell'ippocampo

Il rapido aumento dei glucocorticoidi e delle catecolamine facilita la formazione di memorie di eventi associati a forti emozioni; tuttavia a lungo andare i glucocorticoidi determinano una limitazione della funzione cognitiva e un danno alle strutture cerebrali tra cui l'ippocampo.

Nonostante la presenza di effetti negativi, la risposta cerebrale allo stress va considerata in termini di plasticità adattiva. Sono stati osservati il rimodellamento delle sinapsi e dei dendriti dell'ipotalamo durante l'allattamento e l'accrescimento e la ramificazione dei dendriti dei neuroni cerebro-corticali di animali inseriti in un ambiente ricco di stimoli fisici, agiato dal punto di vista nutrizionale e socialmente stabile.

Nell'ippocampo hanno luogo i processi di memoria episodica e dichiarativa, dell'apprendimento contestuale e spaziale e di controllo delle funzioni autonome vegetative come la secrezione ormonale.

L'azione dell'ippocampo è altamente dipendente dai livelli di cortisolo in circolo.

I neuroni dell'ippocampo presentano due tipi di recettori intracellulari per gli ormoni steroidei: quelli di tipo 1 o recettori mineralocorticoidi (MR) e quelli di tipo 2 o recettori glucocorticoidi (GR). La presenza di due tipi di recettori che differiscono nella distribuzione anatomica e nella capacità di legame con il corticosteroidi, chiarisce perchè tra la funzione cerebrale e la concentrazione di glucocorticoidi sussista una relazione a \cap . I glucocorticoidi sono in grado di penetrare rapidamente nel cervello e legarsi ai recettori di membrana o attraversare le membrane delle cellule neuronali per legarsi a specifici recettori citoplasmatici. Mediante questo meccanismo possono determinare un'alterazione nella trascrizione di specifici geni che a sua volta altera la sintesi proteica, la regolazione degli enzimi, dei neurotrasmettitori e dei recettori.

I recettori mineralocorticoidi e glucocorticoidi sono collocati anche in altre strutture del sistema limbico (setto e amigdala) che sono coinvolte nella

regolazione dell'allostasi.

I GR sono ampiamente diffusi nel cervello e la loro maggior concentrazione è stata riscontrata nella maggior parte dei nuclei monoaminergici nel tronco dell'encefalo, nella corteccia cerebrale e nelle regioni coinvolte nella regolazione dell'asse ipotalamo ipofisario.

Il numero dei MR è invece soggetto ad un ritmo circadiano. Nel corso delle variazioni diurne il cortisolo esplica un'azione bifasica che non è solo implicata nella funzione immunitaria ma si verifica anche nel funzionamento dell'ippocampo. All'inizio della giornata livelli relativamente bassi di corticosteroidi facilitano l'acquisizione di compiti mediante l'azione dei MR, mentre a livelli più elevati i GR ne prevengono l'eccesso di attività. Nell'ippocampo sono anche presenti dei recettori intracellulari per gli androgeni e gli estrogeni e ciò potrebbe spiegare la diversa incidenza nei due sessi di malattie correlate allo stress.

Anche gli aminoacidi eccitatori come il glutammato, i recettori NMDA e la serotonina hanno un ruolo prioritario nei cambiamenti funzionali indotti dagli ormoni steroidei a vari livelli del sistema nervoso centrale. In studi sperimentali su animali è stato evidenziato come i cambiamenti nella formazione dell'ippocampo siano di carattere anche strutturale, come la serotonina possa avere un'azione neurotrofica e come il trattamento con glucocorticoidi possa influire sul sistema degli aminoacidi eccitatori modulando l'espressione di recettori NMDA e del GABA e il rilascio del glutammato.

In relazione agli effetti dello stress vanno considerati due tipi di plasticità adattiva:

- il rimodellamento dei dendriti (in termini di lunghezza e ramificazione) dei neuroni piramidali dell'ippocampo
- l'elevazione cronica del livello di glucocorticoidi nell'inibizione della neurogenesi delle cellule granulari nel giro dentato.

L'adattamento della funzione dell'ippocampo alle necessità della memoria e dell'apprendimento spaziale in funzione delle richieste ambientali richiede nella vita adulta un turnover delle cellule granulari del giro dentato; in animali

sottoposti a stress cronico le difficoltà nella memoria e nell'apprendimento spaziale sono infatti risultate correlate a una riduzione del volume di questa specifica formazione cerebrale.

Influenze comportamentali dello stress

Mediante un controllo simultaneo di tutti i meccanismi, il cervello integra in età adulta svariati fattori quali l'esperienza, i ricordi, l'anticipazione e la rivalutazione dei bisogni anticipando le richieste fisiologiche.

L'eterogeneità delle risposte allo stress è determinata dalla storia personale dell'individuo. In studi caso-controllo, in cui sono state somministrate ai due campioni dosi equivalenti di glucocorticoidi, è risultato che gli individui già sottoposti ad alti livelli di glucocorticoidi esprimono risposte cognitive molto diverse rispetto a coloro che non ne sono stati precedentemente esposti; non ha quindi alcun senso ricercare valori assoluti o direzioni significative di espressione ormonale.

Esperimenti su animali suggeriscono in realtà che il determinante della funzione sia lo stato di occupazione dei recettori piuttosto che la quantità di ormone rilasciato.

Gli ormoni possono esercitare un'influenza sia positiva che negativa sulle prestazioni cognitive e la direzione in cui esplicano la loro influenza dipende anche dal contesto in cui vengono rilasciati (Lupien S.).

Questi fenomeni potrebbero essere alla base di quanto riscontrato in un esperimento condotto sulle capacità di risposta allo stress mediante la sottrazione di cavie lattanti alla madre. In quella situazione è stato verificato come nell'apprendimento spaziale gli animali sottoposti ad un evento altamente stressogeno in età precoce manifestino differenze comportamentali amplificate rispetto agli altri animali; queste differenze vengono tuttavia espresse in modo diverso, cioè sia con un comportamento eccellente sia involutivo.

I. Considerazioni evolutive

Di fronte alla domanda sul perché gli organismi adottino diverse strategie

comportamentali per affrontare lo stress, sono state anche ricercate delle giustificazioni evolutive per la variabilità individuale.

L'analisi del comportamento animale ci dimostra come la selezione naturale tenda a mantenere un equilibrio tra i diversi tratti comportamentali. Il migliore esempio di una strategia evolutiva stabile è costituito dalla lotta tra gli individui aggressivi (falchi) e quelli cooperativi, relativamente passivi (colombe); la coesistenza di diverse strategie comportamentali è un fenomeno ampiamente diffuso che non riflette soltanto le differenze tra maschi e femmine ma si manifesta anche all'interno dello stesso genere e in senso trasversale alle specie. Le strategie di falchi e colombe sono state riscontrate tra gli uccelli, i mammiferi, in particolare roditori, e gli uomini.

Nello svolgimento del proprio ruolo biologico di conquista o di difesa del territorio, i falchi dimostrano uno stile proattivo e un comportamento aggressivo, si fermano solo quando vengono feriti o quando l'antagonista si sottomette.

Quando una colomba viene affrontata da un falco tende a immobilizzarsi o a ritirarsi evitando il conflitto all'interno del territorio. La compresenza di due colombe porta invece ad una condivisione equa e a basso costo delle risorse evitando la lotta.

L'elevata capacità di discriminazione dei segnali visivi, acustici o chimici consente alle colombe di valutare oculatamente sia le risorse disponibili sul territorio sia la presenza di concorrenti.

Gli individui più aggressivi, solitamente votati ad un ruolo di esploratori superficiali molto veloci, possono avere un vantaggio in aree con una grande disponibilità ed una stabile distribuzione delle risorse, dal momento che la loro ricerca viene svolta in modo abituale concentrando l'attenzione soprattutto sui fattori conosciuti. Quando invece il cibo è scarso risultano avvantaggiati gli esploratori di tipo lento, perché spendono più tempo nell'esplorazione approfondita dei dintorni, prestano molta attenzione ai cambiamenti nel loro ambiente e probabilmente ne derivano una conoscenza più dettagliata; questo tipo di individui è quindi dotato di flessibilità comportamentale, di un metabolismo che porta alla conservazione dell'energia e raramente incorre in

danni fisici; sono avvantaggiati nella competizione nei periodi di scarsità delle risorse e nelle popolazioni a bassa densità.

Ia. Correlazioni tra differenze comportamentali e neuro endocrine

Gli individui aggressivi hanno una risposta di conflitto o fuga analogamente a quella descritta da Cannon; questa risposta comportamentale è caratterizzata da un'alta attivazione del sistema simpatico a livello surrenale. Ciò determina un elevato livello di adrenalina nel sangue mentre le terminazioni nervose rilasciano grandi quantità di noradrenalina che dallo spazio sinaptico tende a diffondersi in circolo. Inoltre è stato osservato un incremento del testosterone nel plasma che rivela una liberazione degli ormoni sessuali in seguito all'attivazione dell'ipotalamo durante la lotta. D'altro canto la risposta di mimetizzazione esibita dalle colombe è caratterizzata dall'attivazione dell'HPA. In particolare l'ipotalamo produce localmente a livello cerebrale un neuropeptide definito fattore di rilascio della corticotropina (CRF) che, a sua volta, stimola l'ipofisi a secernere l'ormone adreno corticotropo (ACTH) nel sangue. Ciò stimola la corteccia surrenale a rilasciare il cortisolo. E' stato suggerito che elevati livelli di corticosterone determinano negli animali un comportamento di immobilizzazione indotto dalla paura attraverso l'azione dei recettori mineralocorticoidi dell'ippocampo. Gli individui che preferenzialmente manifestano una risposta di mimetizzazione e immobilizzazione sono caratterizzati da un'elevata reattività parasimpatica; ciò avviene soprattutto nei momenti di elevata attenzione nella fase di orientamento che spesso precede la risposta di "congelamento". C'è inoltre un consenso ampiamente condiviso sull'ipotesi della deficienza di serotonina nell'aggressività intesa come tratto caratteristico; il ridotto livello basale della trasmissione serotoninergica è compensato da un aumento dell'attività serotoninergica durante le aggressioni. Ci sono tuttavia altri neurotrasmettitori che influiscono sulla manifestazione dei fenomeni di aggressione; il testosterone aumenta la probabilità di aggressione in determinati contesti mediante la stimolazione della sintesi della vasopressina e il suo successivo rilascio.

Negli animali sono anche state riscontrate delle differenze nella reattività del sistema dopaminergico. Anche in questo caso dato l'effetto inibitorio del circuito sull'espressione comportamentale, una bassa reattività del sistema nigrostriatale è correlata a comportamenti proattivi.

Ila. Correlazioni tra differenze comportamentali e strutturali

Le differenze strutturali sono particolarmente evidenti nell'ippocampo e sono correlate a diversi modi di affrontare il confronto, cioè proattivo e reattivo. È interessante notare che gli animali non aggressivi sono contraddistinti da un ippocampo più sviluppato. La diversità riscontrata nell'espressione dei geni del citoscheletro può influire sullo sviluppo, sulla morfologia e sulla plasticità neuronale. Probabilmente le diverse strategie adottate dai falchi e dalle colombe in relazione alla flessibilità comportamentale sono correlate alle differenze della morfologia dell'ippocampo. Il migliore sviluppo dell'ippocampo consentirebbe alle colombe di organizzare efficacemente le informazioni contestuali e i dati sensoriali in entrata in base alla loro rilevanza (comparsa del predatore, localizzazione, odori e suoni, vie di fuga, rifugi o riserve di cibo).

Tuttavia il sovraccarico di questa funzione potrebbe comportare lo sviluppo di un comportamento ansioso, dal momento che questi animali sono molto consapevoli dei segnali di pericolo presenti nel loro ambiente. Ad ogni modo disponiamo di poche conoscenze per stabilire se le riduzioni del volume dell'ippocampo riscontrate in relazione a risposte disadattive allo stress, si possono ritenere correlate da una relazione causale.

Fattori genetici ed esperienziali

Secondo studi sperimentali il polimorfismo genetico, in assenza di altri fattori identificabili, può influenzare le risposte adrenocorticali allo stress psicosociale.

Il cortisolo e la risposta dell'ACTH allo stress psicosociale nei gemelli diviene maggiormente correlata dopo numerose sessioni sperimentali e ciò depone a favore dell'ipotesi secondo la quale le risposte iniziali allo stress non siano

geneticamente determinate, ma le risposte ad eventi stressanti ripetuti possono esserlo.

La natura dei fattori stressogeni e il contesto in cui esercitano la loro azione possono tuttavia influire sulle risposte biologiche anche in assenza di predisposizioni genetiche.

Esperimenti su animali dimostrano che la breve esposizione ad un singolo fattore come l'immobilizzazione determina un marcato anche se transitorio aumento nella trascrizione della tirosina idrossilasi nel midollo surrenale mentre l'immobilizzazione ripetuta ne determina un incremento più significativo e persistente anche dopo la cessazione dell'evento stressogeno. Inoltre le combinazioni specifiche dei fattori trascritti vengono fosforilate in modo diverso a seconda della condizione di immobilizzazione (singola, cronica o ripetuta) e della causa che la determina (shock da raffreddamento e stress da immobilizzazione forzata). Vi sono quindi risposte biologiche specifiche in base al tipo, e non solo all'intensità, dell'evento stressogeno.

L'esposizione prolungata ad un fattore comporta ad ogni modo un aumento della sensibilità ad un fattore diverso in un secondo momento. Ricerche condotte su individui sani dimostrano che le persone altamente reattive allo stress fisico sono anche altamente reattive allo stress psicologico.

Altre ricerche, sempre condotte su individui sani, dimostrano che l'ansietà correlata al dolore causa considerevoli risposte autonome allo stimolo doloroso e che queste possono essere considerate come risposte all'ansietà; l'ansietà correlata al dolore non avrebbe però effetti significativi sulla percezione soggettiva del dolore al di là della focalizzazione dell'attenzione.

Influenze durante lo sviluppo

Negli ultimi anni si è assistito ad un crescente interesse sulle determinanti e sulle potenzialità di differenziazione delle componenti del sistema autonomico insite nello sviluppo.

Già nell'utero l'esposizione ai glucocorticoidi può determinare una riduzione del peso dell'individuo alla nascita e lo sviluppo successivo di un maggior grado di ipertensione, iperglicemia, aumento dell'attività dell'HPA e

comportamenti ansiosi da adulto (Seckle R.).

Anche dopo la nascita il comportamento della madre esercita un'influenza permanente sull'attività dell'HPA del soggetto quando si esplica in un intervallo critico della prima fase post-partum; ad ogni modo questo tipo di influenza è reversibile se si verifica una normalizzazione delle alterazioni ipotalamo ipofisarie in un tempo utile nell'arco dello sviluppo (Gunnar M.).

Modulazione sociale della risposta allo stress

Ci sono sempre maggiori evidenze che l'interazione sociale possa avere un impatto positivo sulla salute e migliorare il decorso delle malattie modulando l'attività dell'asse ipotalamo ipofisario; tuttavia si sa molto poco riguardo ai meccanismi mediante i quali l'interazione sociale determina questi cambiamenti.

Tra gli animali le gerarchie sociali stabili minimizzano l'aggressione nella competizione all'interno del gruppo, anche se i costi e i benefici di un determinato rango sociale non sono distribuiti uniformemente tra i membri del gruppo o della stessa specie. Nei periodi di relativa stabilità sociale, i babbuini maschi dominanti hanno un basso livello basale del cortisolo, suscettibile di incrementi indotti dallo stress maggiori rispetto agli individui subordinati. Gli animali subordinati manifestano invece un'ipercortisolemia, probabilmente determinata dall'uso di strategie di adattamento inefficaci.

Tra gli animali dominanti che manifestano basse concentrazioni di cortisolo si riconoscono maschi che intraprendono un elevato numero di interazioni sociali positive, soprattutto con le femmine e i piccoli, e maschi che nelle interazioni con altri maschi sono capaci di distinguere le interazioni neutrali dalle sfide. Tra i subordinati, coloro che aspirano alla scalata sociale sfidano l'aggressività dei dominanti e questi comportamenti sono associati ad una maggiore concentrazione basale di cortisolo e ad un'aumentata risposta allo stress rispetto agli altri animali appartenenti allo stesso rango. Anche in assenza di interazioni aggressive frequenti alcuni animali manifestano risposte ormonali status-specifiche e, nel complesso, i dati sulla dominanza indicano che una variazione di rango precede una variazione nella concentrazione di cortisolo.

Non c'è tuttavia alcuna relazione tra la concentrazione di cortisolo e il rango sociale in un gruppo appena formato con una gerarchia relativamente instabile. Esperimenti di laboratorio condotti su persone dimostrano che il supporto sociale sopprime la risposta cardiovascolare e del cortisolo agli stress psicologici. Si riscontrano però delle significative differenze individuali nella propensione a stabilire delle interazioni affiliative. In alcune circostanze la presenza di un partner sociale può esacerbare una situazione stressante ed è stato riscontrato che il tipo di agente stressogeno può costituire un fattore importante nel determinare l'effetto di un partner sociale sulla risposta allo stress.

Uno dei meccanismi fisiologici che soggiacciono alla soppressione dei corticosteroidi potrebbe coinvolgere l'ossitocina, un peptide ormonale che agisce sui comportamenti durante l'accoppiamento, il parto, l'allattamento e la maternità. Molte ricerche suggeriscono che l'ossitocina riduca l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisario anche in condizioni naturali, nell'associazione tra pari e in risposta al contatto fisico, e che i dati rilevati sulle correlazioni ormonali corrispondono a quelli delle donne durante l'allattamento.

Stati patologici

Le malattie che coinvolgono il SNA non sono entità precise ma famiglie di anomalie.

Le anomalie del sistema autonomico sono primarie in alcune malattie come la disautonomia familiare, il diabete mellito e la miastenia grave; in altre malattie le anomalie non sono prioritarie ma complicano il quadro clinico.

Molte osservazioni cliniche sui pazienti ricoverati nelle unità intensive dopo uno stress acuto hanno dimostrato che bassi livelli di cortisolo (non trattati con somministrazione di glucocorticoidi) erano correlati alla permanenza di ricordi traumatici e alla persistenza di sintomi da stress post traumatico di intensità più elevata.

L'attività dell'asse ipotalamo-ipofisario e dell'asse simpatico-surrenale ha un ruolo chiave nei processi patogenetici della sindrome da stress post traumatico (PTSD) e di altri tipi di disagio mentale (depressione, stati di burn-out e

schizofrenia) sviluppati in seguito all'esposizione cronica a stress traumatici fisici e psicologici.

Le ricerche epidemiologiche confermano che tali esposizioni comportano un aumento nella richiesta dei servizi sanitari, l'esito negativo degli interventi terapeutici, la manifestazione di malattie specifiche ad andamento cronico e l'elevata comorbidità; la vulnerabilità alla PTSD aumenta negli individui con trascorsi di disagio mentale, abuso infantile o traumi precedenti.

Lo stato di malattia non è sempre necessariamente correlato a risposte ormonali che determinano l'attivazione dell'HPA e della risposta simpatico-surrenale; infatti nelle alterazioni immunitarie e nella PTSD si riscontra una riduzione dell'attività del sistema glucocorticoide e un relativo aumento del numero di linfociti T e di altri indici biologici correlati ad un'ampia gamma di disturbi infiammatori.

L'immunosoppressione è inoltre associata ad un incremento del dolore nei pazienti.

Dolore e neuromatrice

La variabilità del dolore umano suggerisce l'esistenza di meccanismi in grado di modulare la trasmissione del dolore a livello delle vie che ritrasmettono informazioni dolorifiche e di modificare la reazione emotiva al dolore da parte dell'organismo. E' il sistema nervoso centrale che genera entrambi i tipi di attività modulatoria.

Se negli anni settanta la teoria del gate control ha costretto i medici e i biologi ad considerare il cervello un sistema attivo che filtra, seleziona e modula gli stimoli in entrata, circa trent'anni dopo l'analisi del fenomeno dell'arto fantasma ha permesso di mettere in evidenza alcuni punti chiave per un nuovo concetto del sistema nervoso.

La percezione realistica che si ha del corpo è alimentata da processi cerebrali normalmente attivati e modulati da input provenienti dal corpo ma che possono anche agire in loro assenza. La connotazione qualitativa delle nostre sensazioni, incluso il dolore, è percepita anche in assenza di input; da ciò si può dedurre che le origini dei modelli che soggiacciono le qualità dell'esperienza

vanno ricercati nelle reti neurali del cervello.

Il corpo è percepito come un'unità ed è identificato come il sé, distinto da altre persone e dal mondo circostante. La percezione unitaria di sentimenti così diversi, incluso il sé come punto di orientamento nell'ambiente circostante e prodotto dai processi neurali centrali, non può derivare dal sistema nervoso periferico o dal midollo spinale. I processi cerebrali che soggiacciono al sé corporeo sono costitutivi e geneticamente determinati ma possono essere modificati dall'esperienza.

Il substrato anatomico del sé corporeo sarebbe costituito, secondo Melzack, da una rete neurale ampiamente distribuita che include componenti parallele somato-sensoriali, limbiche e talamo-corticali che forniscono le dimensioni discriminative, affettivo-motivazionali e valutativo-cognitive dell'esperienza del dolore. Questa rete nel suo complesso viene definita neuromatrice e la sua distribuzione spaziale, come le connessioni sinaptiche, sono determinate geneticamente e successivamente scolpite dagli input sensoriali. I circuiti divergono per consentire in un'elaborazione parallela di diverse componenti della neuromatrice e convergono ripetutamente per consentire le interazioni tra i risultati dell'elaborazione. La processazione ciclica e la sintesi di impulsi nervosi nella neuromatrice impone un modello caratteristico di uscita definito firma neurale. I molteplici input che agiscono sui programmi della neuromatrice e contribuiscono alla firma neurale includono:

- input sensoriali (cutanei, viscerali e da altri recettori somatici)
- input visivi e di altre categorie sensoriali che influenzano l'interpretazione cognitiva della situazione
- input fasici e tonici
- input cognitivi ed emozionali provenienti da altre aree del cervello
- modulazione inibitoria intrinseca neurale inerente a tutte le funzioni cerebrali
- attività del sistema di regolazione dello stress, a partire dal livello delle citochine fino ai livelli dei sistemi endocrino, autonomo, immunitario e analgesico oppioide.

Alcune parti della neuromatrice sono specializzate nell'elaborazione di

informazioni correlate ai maggiori fenomeni sensitivi come una lesione, una variazione di temperatura e la stimolazione di tessuti esogeni. Questo schema di impulsi nervosi di diverse dimensioni temporali e spaziali determina la qualità dell'esperienza e del comportamento del dolore.

Dolore e stress

Siamo abituati a considerare il dolore come un fenomeno puramente sensoriale, quindi si trascura il fatto che una lesione non solo produce dolore ma irrompe anche nel sistema di regolazione omeostatica del cervello producendo stress.

L'interruzione dell'omeostasi innesca processi neurali, ormonali e comportamentali mirati ad un suo recupero, selezionati da un repertorio geneticamente determinato e influenzati dall'estensione e dalla gravità dell'evento stressogeno.

Quando si verifica un trauma, l'informazione sensoriale pone velocemente nello stato di allerta il cervello e dà avvio ad una sequenza complessa di eventi mediati dalle citochine. Il gamma interferone, le interleuchine 1 e 6 e il TNF, sono rilasciate pochi secondi dopo, entrano nel circolo sanguigno in un arco di tempo che varia da uno a quattro minuti e si dirigono al cervello. Le citochine quindi sono in grado di attivare sostanze che mandano messaggi al cervello, passano la barriera ematoencefalica in punti specifici ed hanno un effetto immediato sulle cellule ipotalamiche. Questi enzimi e le informazioni valutative provenienti dal cervello iniziano velocemente una sequenza di attività mirate al rilascio e all'utilizzazione del glucosio per le azioni necessarie di pronto intervento.

Ad una determinata severità del trauma viene anche attivato il sistema noradrenergico e l'adrenalina viene rilasciata nel flusso sanguigno. Il potente sistema della noradrenalina e del locus coeruleus nel tronco encefalico proietta informazioni in senso ascendente verso il cervello e in senso discendente attraverso le efferenze simpatiche del sistema nervoso. In tal modo il sistema simpatico viene attivato nel suo complesso per realizzare programmi tesi al recupero dell'omeostasi.

Allo stesso tempo l'evento stressogeno attiva il sistema HPA e il conseguente rilascio del cortisolo gioca un ruolo prioritario nel determinare il dolore cronico; inoltre agisce sul sistema immunitario e sul sistema degli oppioidi endogeni. Sebbene questi oppioidi siano rilasciati nell'arco di minuti, la loro funzione iniziale può essere semplicemente di inibire o modulare il rilascio di cortisolo. Esperimenti con animali suggeriscono che gli effetti analgesici non possono comparire prima che siano passati trenta minuti dal trauma.

Il cortisolo è un ormone essenziale per la sopravvivenza perché responsabile della produzione e del mantenimento di alti livelli di glucosio necessari nella risposta rapida all'emergenza. Tuttavia per svolgere questa funzione, distrugge le proteine nei muscoli ed inibisce il continuo ricambio di calcio nell'osso, pertanto può produrre miopatia, debolezza, affaticamento e decalcificazione ossea.

Può anche accelerare la degenerazione neurale dell'ippocampo durante l'invecchiamento, riducendo l'azione di freno normalmente esercitata sul rilascio del cortisolo; il cortisolo rilasciato in maggiori quantità produce a sua volta una maggior perdita di fibre dell'ippocampo innescando un effetto deleterio a cascata. Questi risultati di ricerche sui primati potrebbero dare spiegazione dell'aumento dei problemi di dolore cronico tra le persone più anziane.

Un rinforzo alla relazione tra danno, stress e dolore è dovuto al fatto che molte malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide e la sclerodermia, sono anche caratterizzate da dolore cronico. A ciò si aggiunge il fatto che più donne che uomini soffrono di malattie autoimmuni e di sindromi dolorose croniche e che vi è una variazione nelle proporzioni correlate al sesso dovuta al cambiamento della secrezione degli ormoni sessuali in funzione all'età. Gli estrogeni incrementano il rilascio delle citochine periferiche che a loro volta determinano un aumento della produzione di cortisolo.

La considerazione della relazione tra gli effetti del sistema dello stress ed il dolore cronico porta direttamente ad esaminare gli effetti della soppressione del sistema immunitario e lo sviluppo di effetti autoimmuni. In diverse malattie autoimmuni, come la malattia di Crohn, la sclerosi multipla, l'artrite

reumatoide, la sclerodermia e il lupus, la soppressione immunitaria comporta il prolungarsi della presenza di tessuto necrotico, di batteri e di virus, e un maggior rilascio di citochine, con un conseguente aumento del cortisolo e dei suoi effetti distruttivi.

Le molteplici determinanti del dolore

La firma neurale dell'esperienza dolorosa è determinata dall'architettura sinaptica della neuromatrice prodotta dalle influenze genetiche e sensitive e modulata dagli input cognitivi e dallo stress psicologico. Può anche accadere che agenti fisici e psicologici agiscano sui sistemi di regolazione dello stress producendo lesioni tissutali che contribuiscono a determinati modelli di firma neuronale. In sostanza è la neuromatrice, come risultato di modelli di regolazione omeostatica che hanno fallito il loro scopo, a produrre le condizioni distruttive che danno origine a molti dei dolori cronici refrattari ai comuni trattamenti.

La teoria della neuromatrice ci conduce lontano dal concetto cartesiano del dolore quale sensazione prodotta da un danno, da un'inflammatione o dalle patologie dei tessuti verso un concetto di dolore quale esperienza multidimensionale caratterizzata da influenze genetiche, dal sistema di regolazione dello stress e dalle funzioni cognitive.

Integrazione centrale degli input nocicettivi

È noto che la percezione del dolore può essere fortemente modulata dai sistemi discendenti che hanno origine a diversi livelli cerebrali e che il sistema nocicettivo si trova normalmente in uno stato di inibizione tonica. Questa modulazione può dare origine ad una percezione del dolore aumentata ma anche ridotta, associata in tal caso ad effetti analgesici. Inoltre sembra che l'attività motoria, le funzioni autonome e lo stato emotivo, oltre ad essere influenzati dal dolore, possono a loro volta influenzare la percezione del dolore.

Gli studi in cui sono state utilizzate le più recenti tecnologie di rappresentazione funzionale hanno fornito notevoli evidenze sulla natura

distribuita del sistema nocicettivo e hanno suggerito l'esistenza di una intima associazione tra le aree del sistema nervoso coinvolte nella risposta al dolore e le aree in cui si elabora il controllo delle funzioni motorie, autonome e dello stato emozionale.

È stato verificato che i gangli della base e la regione del grigo periaqueduttale (PAG) sono deputati alla ricezione degli input nocicettivi ed alla coordinazione di importanti aspetti del movimento e del controllo motorio.

Le regioni cerebrali appartenenti al sistema limbico e il PAG costituiscono il substrato anatomico per interazioni tra la nocicezione, lo stato emotivo e l'attività autonoma.

Ci troviamo quindi di fronte ad una considerevole sovrapposizione tra i sistemi neuroanatomici e neurotrasmettitoriali che modulano la percezione del dolore e quelli che controllano lo stato emotivo (Chapman 1996).

Le aree del sistema nervoso centrale implicate nella regolazione del dolore e del controllo autonomo corrispondono a diverse stazioni dei percorsi neuronali del dolore; spesso ricevono informazioni convergenti di tipo nocicettivo e viscerosensitivo e influenzano neuroni che danno avvio a risposte autonome, nocicettive e comportamentali.

Il tratto spino-talamico costituisce il maggior canale di trasmissione delle informazioni nocicettive e viscerali alla corteccia cerebrale.

A livello delle proiezioni al tratto spino-talamico provenienti dalla lamina I e V della sostanza grigia midollare, più del 90% delle informazioni viscerali convergono su neuroni che ricevono afferenze nocicettive. L'informazione trasmessa dal tratto spino-talamico viene inizialmente elaborata a livello midollare e quindi integrata con le informazioni convogliate ed elaborate ad altri livelli subcorticali.

Il sistema spino-talamico è stato suddiviso in due sistemi principali: un sistema laterale del dolore, coinvolto negli aspetti discriminanti della sensazione dolorosa, quali la localizzazione e l'intensità dello stimolo nocicettivo, e un sistema mediale del dolore, coinvolto in aspetti affettivi e motivazionali della sensazione dolorosa. L'area del talamo che riceve gli input nocicettivi e

viscerocettivi forma una conchiglia che racchiude i nuclei classici somato sensitivi.

Le stazioni talamiche forniscono convergenze nocicettive e viscerosensoriali alla corteccia cerebrale. Sia a livello del talamo che della corteccia insulare il dolore è rappresentato come un'estensione topografica della sensazione viscerale.

I neuroni della lamina I e V, oltre a fornire gli input al tratto spino-talamico, ritrasmettono informazioni sensitive ai nuclei simpatici toraco lombari.

L'attivazione delle fibre primarie sensitive provenienti dalla pelle, dai muscoli e dai visceri modulano l'attività di neuroni pregangliari attraverso una varietà di riflessi somatosimpatici segmentali. Questi riflessi simpatici spinali esibiscono dei modelli di risposta ipsilaterali funzione specifici.

I neuroni del corno dorsale proiettano inoltre a diverse regioni del midollo, ponte e mesencefalo attraverso diverse vie spino bulbari (cioè spino reticolare e spino mesencefalica). Le proiezioni della lamina I al midollo sono generalmente bilaterali, mentre quelle al ponte al mesencefalo sono prevalentemente contro laterali.

Le proiezioni ai neuroni del tronco encefalico stimolano risposte autonome, endocrine ed antinocicettive attraverso vie discendenti al midollo spinale e vie ascendenti che includono i gruppi catecolaminergici del tegmento ponto midollare, il nucleo del tratto solitario, il midollo ventro-mediale (incluso il nucleo del rafe), il locus ceruleus, il nucleo parabrachiale e la sostanza grigia periacqueduttale.

I gruppi adrenergici nel midollo rostrale ventro-laterale e gruppi noradrenergici del ponte ventro-laterale costituiscono la principale sorgente di input discendenti alla colonna intermedio laterale che modulano le risposte dei neuroni pregangliari agli input eccitatori glutaminergici. Questo è il substrato anatomico-funzionale dei riflessi simpatici spino-bulbo-spinali elicitati dalla stimolazione nocicettiva somato-viscerale.

I gruppi noradrenergici del midollo caudale ventro-laterale possono invece

stimolare, sempre in risposta agli stimoli nocivi, il rilascio di arginina vasopressina dall'ipotalamo.

Il locus ceruleus ed il ponte dorso-laterale alimentano vie discendenti bulbo spinali noradrenergiche che inibiscono la trasmissione nocicettiva nel corno dorsale (meccanismo di inibizione a feedback).

Le proiezioni spinali al nucleo del tratto solitario (NTS) forniscono le basi per la regolazione della risposta a stimoli nocicettivi e per il controllo di una gamma di riflessi cardiorespiratori. Il NTS non viene classicamente inserito nel percorso del dolore, tuttavia recenti ricerche suggeriscono l'esistenza di una stretta interfaccia funzionale e strutturale tra controllo cardiovascolare, respiratorio e antinocicettivo che porta a considerarlo una stazione di ripetizione autonoma.

Il NTS, organizzato viscerotopicamente, fornisce proiezioni ascendenti al nucleo parabrachiale localizzato nella parte prossimale del tronco encefalico, talamo e ipotalamo.

Il nucleo parabrachiale proietta lateralmente ai nuclei talamici che forniscono input alla corteccia del cingolo anteriore. Grazie a queste proiezioni, gli input nocicettivi e viscerosensitivi stimolano risposte affettive e motivazionali.

La proiezione che dal nucleo parabrachiale si dirige al nucleo centrale dell'amigdala gioca invece un ruolo critico nelle risposte emozionali, perché integra le informazioni provenienti dal midollo spinale in un circuito complesso che coinvolge l'ipotalamo, il nucleo del tratto solitario, la sostanza grigia periacqueduttale, il nucleo del rafe magno situato nel midollo allungato ventro-laterale e i nuclei del vago.

Queste regioni reciprocamente interconnesse contengono neuroni oppioidi, recettori oppioidi o entrambe e la loro stimolazione produce analgesia attraverso l'inibizione selettiva della trasmissione nocicettiva nel midollo spinale.

Interazioni centrali tra i circuiti anti nocicettivi ed i meccanismi autonomi

Diversi circuiti integrati a livelli spinali e sopra spinali partecipano a

meccanismi che inibiscono la trasmissione delle informazioni nocicettive nel corno dorsale.

Questi meccanismi anti nocicettivi endogeni possono essere attivati da diverse influenze tra cui lo stress, il condizionamento ambientale, i ritmi circadiani, l'esercizio, l'attività sessuale, gli input viscerali e la precedente esposizione ad input nocicettivi.

La lamina II contiene neuroni che formano circuiti locali che hanno un ruolo principale nella modulazione segmentale della trasmissione nocicettiva. Gli interneuroni eccitatori locali utilizzano il glutammato mentre i neuroni inibitori utilizzano l'acido gamma-amminobutirrico, la glicina ed i peptidi oppioidi. Le influenze segmentali o sopraspinali possono inibire presinapticamente o post sinapticamente la trasmissione nocicettiva attraverso la riduzione del rilascio del glutammato o dei neuropeptidi, o riducendo la risposta dei neuroni nocicettivi specifici e di quelli ad ampio spettro dinamico. Va precisato che, in base ad esperimenti condotti sugli animali, i circuiti anti nocicettivi relativi all'arto superiore sono sottoposti a controllo discendente sopra spinale mentre quelli relativi all'arto inferiore sono controllati da meccanismi intraspinali lombari.

L'intensità dello stimolo nocicettivo sembra giocare un ruolo prioritario nel determinare l'attivazione di meccanismi sopraspinali o spinali (nel caso di stimoli elettrici di intensità più elevata).

I meccanismi anti nocicettivi sopraspinali comprendono gli input discendenti da un'ampia rete distribuita che, come si è visto, include il tegmento pontino dorso-laterale, il nucleo del rafe magno, la sostanza grigia periaqueduttale, l'ipotalamo, la corteccia cingolata e l'amigdala.

Queste proiezioni sono il substrato della funzione anticipatoria del SNA che si esprime non solo nell'eccitazione, nelle reazioni di allerta e nelle risposte integrate alle emozioni, come la paura condizionata, il sobbalzo e la vocalizzazione, ma anche nella modulazione dell'acutezza dei sensori e dei percorsi sensoriali e nella prima valutazione degli stimoli.

Una componente importante di questa rete che gioca un ruolo prioritario

nell'integrazione di risposte comportamentali somatiche, autonome ed antinocicettive allo stress è il PAG. I neuroni del grigio sono organizzati in colonne funzionali, ciascuna di esse riceve input distinti ed avvia specifici modelli di risposta.

- Il grigio laterale riceve fibre organizzate in modo somatotopico ristrette agli stimoli nocicettivi provenienti essenzialmente dalla cute. La sua stimolazione avvia gli effetti tipici delle risposte di combattimento o fuga: vocalizzazione ed altre risposte motorie, ipertensione, tachicardia, vasocostrizione renale, mesenterica e cutanea, vasodilatazione dei muscoli scheletrici e analgesia profonda indipendente dai meccanismi oppioidi. La stimolazione del grigio laterale nelle persone può riprodurre la sensazione sgradevole di paura, ansietà e agitazione
- Il grigio ventro-laterale riceve gli input nocicettivi dai muscoli e dai visceri ed è coinvolto nella risposta alla sconfitta o nell'immobilità che facilita i processi riparativi. Questa è caratterizzata dalla cessazione di comportamenti motori spontanei e dalla riduzione della risposta agli stimoli esterni associata a bradicardia, vasodilatazione renale e dell'arto inferiore
- L'analgesia evocata dalla stimolazione del grigio ventro-caudale insorge gradualmente ed è mediata dai meccanismi oppioidi.

Il grigio laterale, una volta attivato dalle risposte di combattimento o fuga proietta al tegmento dorso-laterale e al midollo allungato ventro-laterale. Il tegmento pontino dorso-laterale contiene i neuroni noradrenergici del locus ceruleus della regione sottostante, che proiettano al corno dorsale dove inibiscono la trasmissione nocicettiva. Il midollo ventro-laterale contiene distinti sottogruppi di neuroni bulbo spinali eccitatori del sistema simpatico che ricevono input separati dalla zona rostrale (combattimento) o caudali (fuga) del grigio laterale che controllano specifici effettori vascolari.

Il grigio ventro-laterale coinvolto nella risposta alla sconfitta proietta primariamente al midollo allungato ventro-mediale rostrale, incluso il nucleo del rafe magno e all'adiacente formazione reticolare.

Il nucleo del rafe magno e il grigio contengono cellule di apertura, eccitate da

stimoli nocicettivi ed inibite dagli oppioidi, e cellule di chiusura, inibite dagli stimoli nocicettivi e indirettamente attivate dagli oppioidi. Un gruppo importante di cellule di chiusura del nucleo del rafe magno è costituito dai neuroni bulbo-spinali serotoninergici che inibiscono la trasmissione nocicettiva attraverso l'attivazione di specifici recettori nel corno dorsale.

Lo sviluppo di questo sistema discendente anti nocicettivo ben rappresenta il grado di evoluzione dei mammiferi che permette loro di reagire a situazioni in cui vi è il pericolo di sopravvivenza senza coinvolgere i processi implicati nella gestione dello stimolo nocicettivo.

Trasmettitori, recettori e riflessi

La complessità di questi circuiti e del loro funzionamento è riconducibile ai molteplici aspetti funzionali di trasmettitori, recettori e riflessi.

I trasmettitori ad oggi riconosciuti sono molti, ma non si sa con precisione, se essi svolgano una funzione costante; ad esempio il CRF, la cui azione più nota si esplica a livello dell'asse ipotalamo ipofisario, a livello periferico determina con le citochine il rilascio delle beta endorfine endogene dalle cellule immunitarie ai tessuti infiammati.

Le caratteristiche strutturali dei trasmettitori sono influenzate da alcuni fattori, mentre altri fattori, attraverso il rilascio presinaptico, ne controllano l'efficacia sulle terminazioni neuronali (trasmettitori che modulano il rilascio dei trasmettitori).

I recettori sono strutture massicce che contengono molte informazioni, sono influenzati dall'ambiente cellulare, dalla concentrazione ormonale, dalle caratteristiche genetiche, da alterazioni acquisite, dal legame con l'ormone e dal sito di ricezione utilizzato per esplicitare la sua attività modulatoria dei processi cellulari. Il recettore può essere considerato la parte condizionata della cellula, il sito di apprendimento, il fattore vitale di integrazione, non una semplice entità.

Date tutte le variabili insite nell'espressione funzionale di ciascun "agente di comunicazione", appare chiaro che le potenzialità dell'organismo si esplicano in un processo integrativo in cui masse efficaci con proprietà specifiche

comuni, piuttosto che strutture essenziali, manifestino il potere di integrazione per collegare cellule, tessuti ed organi in efficaci azioni comuni.

Gli agenti di integrazione di un organismo sono gli effetti dei campi elettrici e delle emissioni chimiche: gli ormoni, i trasmettitori vaganti, i trasmettitori non vaganti rilasciati dalle sinapsi, i trasmettitori di vicinanza tra cellule adiacenti che comunicano messaggi funzionali di identità. Si può allora affermare che anche la vasta famiglia dei trasmettitori comprende la matrice dell'unità comportamentale.

Se spostiamo l'analisi dal piano molecolare a quello dell'azione funzionale che cosa si può dire sui riflessi del sistema autonomico?

I riflessi autonomici sono provocati dai medesimi stimoli che evocano reazioni somatiche, li seguono come ombre e li supportano. Ovviamente ci sono dei riflessi chemocettivi e barocettivi che sono sostanzialmente autonomici, ma senza dubbio la respirazione è somatica e lo stimolo barocettivo influenza alcune reazioni somatiche. I riflessi sono stati denominati e classificati con tecniche riduzioniste, tuttavia non si manifestano isolati, ma sono evocati in schemi e catene sequenziali.

Nell'azione riflessa del sistema autonomico si manifesta il coinvolgimento sia dell'arco spinale locale sia dei componenti sopra spinali di una certa complessità. Gli stimoli provenienti dai visceri non influiscono soltanto sull'attività cardiaca e del sistema vascolare ma causano il rilascio di secrezioni neuro endocrine che inducono risposte riflesse che richiedono una regolazione centrale per soddisfare le richieste sia a livello generale che a livello locale.

Non bisogna infine trascurare che, coerentemente al modello allostatico, durante le risposte riflesse autonome il modello è soggetto a cambiamento: una risposta reciproca può mutare in coattivazione: un'azione eccitatoria può essere interrotta da periodi silenti, i periodi silenti si possono sommare per dominare ed invertire l'azione iniziale (azioni periferiche della noradrenalina e vasopressina che sono accompagnate dall'inibizione di reazioni centrali). Una risposta riflessa tende quindi ad evocare la reazione contraria intrinseca allo stimolo originale.

CONCLUSIONI

Le conoscenze acquisite nel campo della neurofisiologia suggeriscono l'esistenza di un elevato potenziale di specificità della risposta agli eventi stressogeni che agiscono sull'individuo.

Tuttavia gli studi epidemiologici reperibili manifestano limitazioni consistenti. In particolare quelli sul PTSD sono stati condotti su popolazioni esposte ad elevati stress psicologici collegati ad eventi particolari quali guerre, terremoti, violenze ed abusi fisici ripetuti, inoltre mancano totalmente di specificità in relazione alla diagnosi della patologia ad interessamento muscoloscheletrico. Gli studi epidemiologici e le revisioni sistematiche condotti invece sui disturbi muscoloscheletrici riscontrabili a carico di una determinata struttura (tipico esempio il chronic low back pain) rivelano, oltre a una significativa carenza di specificità diagnostica, un gap concettuale che induce a considerare l'impatto dello stress psicofisico quale causa predisponente alla cronicità dell'alterazione tissutale e quindi funzionale, limitandone la rilevanza a livello anamnestico, se non per proporre interventi terapeutici di carattere comportamentale.

In questi studi la tipologia dello stress presa in esame è diversa sia in termini qualitativi (si prediligono le fonti di stress sociale, probabilmente perché consentono indagini più rispettose della privacy), sia in termini quantitativi (l'intensità degli stressors di solito consente agli individui di mantenere, anche se con difficoltà, la continuità dell'inserimento nel tessuto sociale).

Nonostante si apprezzi il tentativo d'inserire l'analisi del disturbo muscoloscheletrico in un contesto globale come quello definito dall'ICF, che richiede la valutazione delle condizioni psicologiche del soggetto e il contesto sociale di appartenenza, i risultati di queste ricerche non ci danno tuttavia elementi concreti per definire la specificità individuale in termini utili alla scelta contestuale della tipologia di strategie terapeutiche idonee; tale idoneità va intesa sia in termini di evidenza dell'efficacia della tecnica, sia di accettabilità da parte del soggetto e compatibilità con le sue capacità di adattamento generali e locali.

Va anche detto che fino ad oggi è stata scarsamente sondata la portata delle caratteristiche ereditarie e dei fattori di rischio comportamentali manifestati

dopo l'esposizione trauma. Se corretti efficacemente, i comportamenti possono diventare un fattore protettivo dalla malattia; non bisogna tuttavia dimenticare che i processi biologici indipendenti dalla funzione cognitiva non possono essere normalizzati mediante un intervento comportamentale e devono essere quindi trattati in modo specifico e mirato.

La teoria della neuromatrice del dolore, che considera il contributo genetico al meccanismo neuro-ormonale dello stress alla stessa stregua del meccanismo neurale della trasmissione sensoriale, ha importanti implicazioni per la ricerca nella clinica.

Molto probabilmente la manifestazione di un disordine segmentale si struttura in seguito ad un fenomeno di disregolazione dei circuiti neuronali centrali che consiste in un meccanismo di disinnesco dei loop inibitori per sovraccarico allostatico. L'alterazione della durata della reattività comporterebbe dei fenomeni di neuroplasticità consistenti nell'alterazione della trascrizione genomica ed un conseguente disequilibrio nell'attività trasmettitoriale e recettoriale con delle ricadute di carattere immunitario e nocicettivo sui tessuti periferici in cui è presente un fenomeno infiammatorio.

I fenomeni di neuroplasticità, unitamente all'imprinting genetico ed esperienziale conferito dalla neuromatrice, contribuiscono alla caratterizzazione della risposta allo stimolo nocicettivo e forniscono un collegamento tra la disfunzione sensitiva, motoria ed autonoma nei pazienti con disordini muscoloscheletrici.

Se lo stress inteso come sovraccarico allostatico determina riconoscibili risposte autonome allo stimolo nocicettivo, resta da chiarire la portata dei processi squisitamente corticali nel controllo della risposta. Se il controllo dell'apporto simpatico dei vasi sanguigni a livello periferico può essere condizionato a livello corticale, è lecito pensare che un controllo volontario possa influire sulla risposta autonoma. Sarebbe interessante capire i meccanismi mediante i quali un individuo è in grado d'influenzare positivamente il decorso della malattia. Vi sono certamente delle differenze tra i pazienti che richiedono il trattamento subito dopo il trauma e quelli che lo richiedono in fasi più croniche o non lo richiedono affatto.

Si propone lo sviluppo di un clinical trial, da realizzarsi possibilmente in diversi ambienti di cura, in cui l'accento sia posto, piuttosto che sulla scelta della tecnica, sulla metodologia diagnostica utilizzata.

Gli strumenti potrebbero consistere in:

- questionario autosomministrato per il rilevamento dei dati sociodemografici e anamnestici, esordio del disturbo, timeline e caratteristiche attuali
- griglia di definizione dei danni anatomici, funzionali e mentali, delle disabilità e dell'impatto sulla partecipazione sociale; relazioni tra questi fattori
- intervista sulle strategie soggettive di coping e sulle aspettative del paziente in relazione all'intervento terapeutico
- criterio di valutazione della capacità di adattamento locale e generale che sia più ampio ed articolato della mera riduzione della reattività nel tempo e possibilmente sviluppato con un approccio interdisciplinare.

L'analisi dei dati richiede la correlazione statistica degli indici adottati.

Lo scopo è di rilevare con maggior precisione i punti critici dei meccanismi funzionali che sono stati alterati in seguito all'evento patogeno e su cui è necessario intervenire per facilitare il processo di guarigione.

A conclusione di questo percorso è il caso di fare una breve ma necessaria riflessione sul fatto che la capacità di recupero del corpo umano non è ancora stata del tutto esplorata.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Annual Scientific Meeting of ASCEPT, 1999 Immune-Derived Opioids And Peripheral Antinociceptio.*
Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2001, 28(3):230
- Arntz A., Dreessen L., De Jong P. *The influence of anxiety on pain: attentional and attributional mediators.* Pain 1994, 56 : 307-314
- 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 review.*
Clin. Aut. Res. 2001, 11: 343-349
- Boscarino J. *Posttraumatic stress disorder and physical illness.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 2004, 1032: 141-153
- 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
- Dal Zotto S., Martì O., Armario A. *Glucocorticoids are involved in the long term effects of a single immobilization stress on the hypoyalamic-pituitary-adrenal axis.* Psychoneuroendocrinology 2003, 28: 992-1009
- Daube J.R. *Clinical neurophysiology.* 2002 Contemporary Neurology Series
- DeVries C., Glaspre E., Detillion C. *Social modulation of stress responses.*
Physiology and behaviour 2003, 79 : 339-407
- Hugdahl K. *Cognitive influences on human autonomic nervous system function.* Curr Opin Neurobiol. 1996, 6(2):252-8.
- 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
- Lewis J.W., Baldrighi G., Akil H. *A possibile interface between autonomic function and pain control: opioid analgesia and the nucleus tractus solitarius.*
Brain Research 1987, 424: 65-70

- McEwen BS. *The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance*. Brain research 2000, 886: 172-189
- McEwen BS, Wingfield JC. *The concept of allostasis in biology and medicine*. Hormones and behaviour 2003, 43; 2-15
- McLeod J.G., Tuck R.R. *Disorders of the Autonomic Nervous System: pathophysiology 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
- O'Connor T.M., O'Halloran D.J., Shanahan F. *The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia*. Q J Med 2000, 93: 323-333
- Persinger M.A. *Metaphors for the effects of weak, sequentially complex magnetic fields*. Perceptual and motor skills 1997, 85: 204-206
- Yehuda R., McEwen B.S. *Protective and damaging effects of the behavioural stress response: cognitive, systemic and clinical aspects*. Psychoneuroendocrinology 2004, 29: 1212-1222
- Schafer M, Mousa SA, Stein C. *Corticotropin-releasing factor in antinociception and inflammation*. Eur J Pharmacol. 1997, 26; 323
- Selye H. *Stress* 1950 N.Y. Press
- Stein C, Gramsch C, Herz A. *Intrinsic mechanisms of antinociception in inflammation: local opioid receptors and beta-endorphin*. J Neurosci. 1990, 10(4): 1292
- Singh A, Petrides JS, Gold PW, Chrousos GP and Deuster PA. *Differential Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Reactivity to Psychological and Physical Stress*
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 84(6): 1944-1948
- Wright A. *Recent concepts in the neurophysiology of pain*. Man Ther. 1999, 4(4):196-202.

Commento: