

ABSTRACT

L'obiettivo di questo lavoro è di stimare l'esistenza di un oggettivo ritmo circadiano del dolore nelle patologie croniche che riguardano il sistema muscoloscheletrico.

A tal fine ho utilizzato come database Medline e come motori di ricerca PEDro, PubMed e Google, introducendo come parole chiave: chronic pain, circadian rhythm, chronic disorder.

Tra gli abstract da 2003 a 2006 ho scelto articoli in lingua inglese e italiana.

Tali articoli affrontano le tematiche riguardanti la fisiologia del ritmo circadiano del dolore, in particolare nel contesto della sua cronicizzazione. La maggior parte degli studi conferma la presenza di un ritmo circadiano del dolore, in particolare per alcune patologie come l'artrite reumatoide e la gonartrosi.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni è aumentato considerevolmente il numero di pazienti che presentano dolori cronici parallelamente ad elevati costi economici e sociali.

Con questa tesi ho cercato di definire meglio il comportamento del dolore cronico, col fine di offrire maggior chiarezza per la gestione dello stesso con scopi pratici in particolare per la somministrazione della terapia manuale.

Ovviamente avere una dimostrazione dell'esistenza di un chiaro ritmo circadiano del dolore è ben difficile, in quanto, in un contesto sperimentale, sono molti i fattori che entrano in gioco e che perturbano i risultati.

Nonostante ciò, sono stati numerosi i documenti scientifici trovati che riportano l'esistenza di un chiaro, e preciso ritmo circadiano del dolore e di conseguenza anche della sua soglia di stimolazione.

Il motivo di tale revisione è indagare l'evidenza scientifica alla base delle attuali conoscenze a riguardo di questo campo d'interesse e di verificare una coerenza tra tutte le informazioni ritrovate.

METODI

Lo studio è una revisione della letteratura sul dolore cronico e sul suo ritmo circadiano. La ricerca è stata effettuata tramite il database PubMed e i motori di ricerca Meline e Google introducendo come parole chiave: chronic pain, circadian rhythm, chronic disorder.

Sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione:

- ✓ Articoli tra il 2003 il 2006
- ✓ Scritti in lingua inglese e italiana

FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

Il dolore è una complessa esperienza sensoriale la cui funzione elementare è quella di indurre riflessi difensivi. Accanto a questo dolore esiste anche un dolore che accompagna numerose malattie somatiche o viscerali, che persiste finché non è rimossa la causa. Talora, invece, il dolore permane anche quando se ne rimuove la causa per una serie di alterazione permanenti che l'evento nocivo ha determinato sia a livello del sistema nervoso periferico che centrale. Il dolore in questo caso diventa una malattia a sé stante. Si devono inoltre considerare i fattori psicologici e cioè le emozionali, ansiose, depressive e cognitive che l'accompagnano. Da quanto brevemente detto, ben si comprende come la fisiologia del dolore sia assai complessa essendo coinvolti fattori biochimici, neuronali e psicologici che investono un vasto campo di strutture periferiche e centrali.

LE SOSTANZE ALGOGENE

Un processo infiammatorio o un danno tissutale può direttamente eccitare i terminali nervosi per effetto meccanico, termico o chimico determinando diverse conseguenze, tra le quali una delle più importanti è il dolore. Numerosi studi sono stati effettuati per individuare i componenti chimici responsabili del dolore infiammatorio. Le sostanze principali individuate sono l'acetilcolina, l'istamina, la serotonina, la bradichinina, gli

ioni idrogeno, gli ioni potassio, alcune prostaglandine e leucotrieni. Nonostante i numerosi studi condotti su queste ed altre sostanze non è ancora del tutto chiaro il loro ruolo specifico nel dolore infiammatorio.

Istamina: ogni tessuto di mammifero è capace di sintetizzare istamina a partire dall'istidina, ma il principale sito di sintesi e deposito è costituito da mastociti e dai loro equivalenti circolanti, i granulociti basofili. L'istamina è liberata dalla cute per effetto di stimoli nocivi e induce nel tessuto leso una caratteristica triade di fenomeni nota come "risposta triplice", e cioè: 1) una zona rossa localizzata che si estende per qualche millimetro attorno alla zona di iniezione, dovuta all'effetto dilatatorio esercitato dall'istamina sui piccoli vasi sanguigni; 2) una zona di arrossamento più brillante di tipo eritematoso dai contorni irregolari, che si estende per circa un centimetro oltre la chiazza rossa iniziale e si sviluppa più lentamente: essa ha dovuto a riflessi massonici indotti dall'istamina che provocano vasodilatazione; 3) un pomfo che compare circa 1-2 min dopo l'iniezione, che ha dovuto all'aumento della permeabilità dei capillari indotto dall'istamina.

Da queste osservazioni ben si comprende che l'istamina giochi un ruolo fondamentale nei meccanismi di infiammazione, soprattutto nelle reazioni allergiche e da ipersensibilità, ma comunque in ogni situazione che determini iperalgesia cutanea. L'istamina, inoltre, è in grado di stimolare i nervi sensitivi che provocano dolore e prurito. I nervi sensitivi, una volta attivati, liberano sostanze (principalmente la sostanza P) che interagendo coi mastociti, inducono un'ulteriore deplezione di istamina.

I riflessi massonici, inoltre tendono ad estendersi a superfici sempre più ampie. Si instaurano in questo modo dei circoli viziosi che determinano, come conseguenza dell'insulto iniziale, un intensificarsi della lesione cutanea, del dolore e del prurito finché processi difensivi non intervengano ad interrompere il fenomeno.

Serotonina: la serotonina è una sostanza ubiquitaria nel regno animale e vegetale. Tra le sue varie azioni menzioniamo solo quelle relative al suo ruolo diretto o indiretto nel dolore. A livello centrale la deplezione di serotonina determina disturbi del sonno, una diminuita tolleranza del dolore e depressione. A questo livello, quindi, le vie serotoninergiche svolgono un'azione inibitoria sulla trasmissione del dolore. A livello periferico, invece, la serotonina determina sensibilizzazione o attivazione delle terminazioni nervose libere. Essa è considerata, insieme all'istamina, alle chinine e alle prostaglandine in mediatore dell'infiammazione. Queste sostanze, generate dalla sinovia in flogosi, passano liberamente ai tessuti adiacenti che sono ricchi di nocicettori sensibili a queste sostanze.

Metabolici dell'acido arachidonico: è un precursore di una serie di prodotti che hanno numerose funzioni in campo fisiologico e patologico. In numerose cellule l'acido arachidonico è liberato dai fosfolipidi di membrana con risposta a vari stimoli di natura fisica, chimica ed ormonale. Le vie metaboliche di trasformazione dell'acido arachidonico sono la cicloossigenasi che porta alla formazione delle prostaglandine (PG) e trombosani e quella lipossigenasi con formazione dei leucotrieni (LT).

Le funzioni fisiologiche e le diverse malattie che interessano le PG sono assai numerose; ci limitiamo pertanto a considerare il loro ruolo come sostanze algogene. Nell'uomo le PGE inducono dolore e iperalgesia, questi effetti sono ritardati e meno intensi di quelli provocati dalla bradichinina o dall'istamina, ma durano più a lungo. Le PG, pertanto, sono poste in relazione con lo sviluppo del dolore che accompagna lesioni tissutali e l'infiammazione, della quale, insieme ai leucotrieni sono importanti mediatori. Mentre l'istamina e la bradichinina sono in grado di eccitare direttamente i nocicettori, le PG ne determinano solo una sensibilizzazione e cioè inducono un abbassamento della soglia di stimolazioni meccaniche e chimiche. Anche i leucotrieni sono potenti induttori di iperalgesia che non è soppressa dai farmaci antinfiammatori non steroidei.

Chinine: sono polipeptidi con struttura chimica e proprietà farmacologiche assai simili, ampiamente distribuiti in natura.

Le chinine hanno numerose funzioni, tra le quali ricordiamo l'aumento della permeabilità a livello del microcircolo ed in particolare a livello delle piccole venule. Possiamo anzi dire che la bradichinina è una delle più potenti sostanze algogene in grado di attivare massivamente le terminazioni libere nocicettive. Compare ad elevati livelli nei tessuti danneggiati soprattutto quando è presente un visibile essudato infiammatorio. Essa causa un dolore urente, intenso, pulsante.

Sostanza P: le terminazioni nocicettive una volta eccitate non solo trasmettono ai centri informazioni che transitano lungo le vie del dolore. Ma liberano a livello dei tessuti periferici numerosi polipeptidi che giocano un ruolo attivo nei meccanismi della flogosi. La partecipazione attiva del nocicettore mediante la liberazione di sostanze flogogene è parte integrante del processo infiammatorio (flogosi neurogena).

Di tutte queste sostanze la meglio identificata e definita è la sostanza P, un polipeptide di undici amminoacidi. La sostanza P è un potente vasodilatatore ed è in grado di produrre tumefazione nella zona di iniezione. Determina inoltre broncocostrizione.

La sostanza P è in grado di liberare istamina dai mastociti creandosi un circolo vizioso a riflesso massonico che determina, dalla zona di lesione iniziale, l'estendersi dell'iperalgia, del dolore e dell'eritema.

Da quanto detto, risulta chiaro che tra dolore ed infiammazione esiste uno stretto rapporto.

In conclusione le sostanze in grado di determinare dolore, iperalgia e tutti gli altri fenomeni che caratterizzano l'infiammazione sono numerose. Alcune di loro sono solo in grado di sensibilizzare le afferenze nocicettive e cioè di abbassare la loro soglia a stimoli di varia natura, meccanici, biochimici, ecc, mentre altre sono così potenti da eccitare direttamente i nocicettori. Da questa complessa e varia interazione tra fattori tissutali e fattori neurogeni si vengono a creare le numerose e diverse condizioni cliniche caratterizzate da flogosi, iperalgia e dolore.

RECETTORI E FIBRE AFFERENTI

I nervi periferici sono composti di fibre di diverso tipo, afferenti al sistema nervoso centrale ed efferenti. Esse sono suddivise in tre gruppi principali: le fibre Aalfa, Abeta, Adelta. Le fibre amieliniche sono anche dette fibre C, siglate come drC (dorsal root C). Le fibre B sono mieliniche pregangliari del sistema nervoso autonomo. Le fibre Aalfa sono fibre provenienti dai propriocettori, le fibre Abeta sono connesse con i meccanocettori mentre le Adelta e le drC hanno terminazioni libere con funzione termocettiva e nocicettiva. Ogni fibra ha un suo campo recettivo che è quella regione o struttura la quale, se stimolata, induce variazioni nella frequenza di scarica della fibra stessa.

Nocicettori della cute e sottocutaneo: i nocicettori mielinici sono terminazioni libere connesse con fibre Adelta. Oltre la metà di loro rispondono a stimoli meccanici puntatori (meccanocettori) e il restante anche a stimoli calorici superiori ai 45° (nocicettori mecano-termici). Ambedue questi tipi di nocicettori possiedono la proprietà della sensibilizzazione e cioè il recettore aumenta la sua sensibilità in seguito ad un'applicazione ripetuta di stimoli nocicettivi.

La teoria della specificità dell'informazione nocicettiva dalla periferia che rimane certamente valida nel dolore in fisiologia ed in alcune condizioni di dolore sperimentale, può pertanto esserlo nel dolore in patologia. In condizioni patologiche i nocicettori possono ampliare la loro specificità: ad esempio nell'artrite sperimentale nel

ratto le afferenze dalle articolazioni che normalmente sono sensibili solo a stimoli nocivi ad alta soglia, iniziano rispondere a movimenti articolari comportandosi in modo simile ai propriocettori.

La maggior parte degli assoni di un nervo periferico sono afferenti e di questi il 75% sono fibre C amieliniche, di cui circa il 90% connesse con nocicettori. La maggior parte di loro sono polimodali, cosiddetti perché rispondono a stimoli nocivi di vario tipo, termici meccanici, chimici applicati sulla cute. Il campo recettivo dei nocicettori polimodali è più piccolo di quello dei nocicettori collegati con fibre mieliniche. Come nocicettori mielinici, anche i nocicettori polimodali sono sensibilizzati da stimoli nocivi applicati ripetutamente e spesso. Dopo la sensibilizzazione, sviluppano una scarica spontanea continua. Il processo di sensibilizzazione può essere dovuto all'azione delle varie sostanze endogene, liberate in seguito a danno tissutale o flogosi.

Uno stimolo di breve durata ma intenso applicato sulla cute, come uno stimolo puntorio, dà due distinte sensazioni: una rapida, di breve durata, pungente, ed una successiva profonda, fastidiosa e prolungata, spesso pulsante.

Le fibre sensibilizzate pertanto non solo sono responsabili del dolore e dell'iperalgia, ma inducono anche alterazioni biochimiche locali tramite la liberazione di sostanze dai loro terminali che interagiscono con fattori tissutali attivi in senso flogogeno.

Recettori articolari: le articolazioni sono innervate da due tipi di nervi: 1) i nervi articolari primari che sono piccoli nervi che penetrano nella capsula articolare

diramando dai tronchi nervosi adiacenti e sono accompagnati da vasi. Essi si ramificano e si distribuiscono alla capsula articolare e al periostio; 2) i nervi articolari accessori sono rappresentati da ramificazioni provenienti da nervi muscolari adiacenti all'articolazione o da nervi della cute sovrastante l'articolazione.

Alcune delle fibre afferenti articolari segnalano movimenti innocui e la posizione delle articolazioni, mentre altre sono probabilmente nocicettori specifici, poiché sono attivate esclusivamente dalla rotazione forzata che può essere considerata nociva.

Un'altra delle caratteristiche di queste fibre è la scarica prolungata dopo la cessazione dello stimolo. Le fibre afferenti articolari di piccolo diametro, qualunque sia la loro soglia alla stimolazione meccanica, sono attivate dalla bradichinina e sensibilizzate dalla infiammazione acuta nel corso della quale aumentano la loro frequenza di scarica e si sensibilizzano e cioè la soglia di scarica al movimento si abbassa.

In conclusione, gli stimoli adeguati per indurre dolore articolare sono stimoli meccanici intensi, stimoli biochimici e movimenti articolari forzati e non fisiologici. In corso di flogosi la sensibilizzazione dei nocicettori, operata ad esempio dalle prostaglandine, abbassa la soglia di scarica dei nocicettori perciò anche movimenti fisiologici, in questa condizione, segnalano dolore. Un aspetto interessante in corso di flogosi articolare, è il coinvolgimento dei tessuti superficiali che si manifesta con i segni

classici di arrossamento, tumefazione, aumento della temperatura. Le strutture superficiali pertanto (cute e sottocute) contribuiscono al dolore.

Recettori muscolari: la zona più algosensibile del muscolo a stimoli meccanici, si trova assai spesso vicino la giunzione muscolotendinea. In tale zona è stata dimostrata una maggior densità recettoriale e di afferente rispetto a tessuti circostanti perciò è da supporre che la causa di questa maggiore sensibilità sia dovuta al fatto che i recettori sono sottoposti a sollecitazioni maggiori essendo essa il punto di passaggio tra due tessuti, tendine e muscolo, con caratteristiche viscoelastiche diverse. È inoltre da rilevare che il dolore da tali zone tende ad irradiarsi o addirittura ad essere riferito dal paziente a distanza. In questo caso queste zone critiche prendono il nome di **trigger points** e le zone di dolore riferito a distanza *target areas*. A livello dell'area bersagliata instaura col tempo un dolore parietale vero e proprio cioè si creano condizioni algogene locali che possono divenire sorgente autonoma di dolore. Questa relazione si realizza tramite riflessi che dalla zona critica del muscolo, tramite il sistema nervoso centrale, giungono nuovamente in periferia attraverso le afferenze simpatiche che inducono condizioni algogene locali o a distanza.

LE VIE CENTRALI DEL DOLORE

Le afferenze primarie nocicettive terminano nelle corna dorsali del midollo spinale ed ivi si incrociano per raggiungere il quadrante anterolaterale del lato opposto. Il

messaggio successivamente sale verso la base del cervello e, attraverso il talamo, alla corteccia.

Afferente dalle radici ventrali: una possibile via di ingresso al midollo delle afferenze di piccolo diametro sono le radici ventrali.

Neuroni di secondo ordine nella trasmissione del dolore: le cellule delle corna dorsali che entrano direttamente in sinapsi con le afferenze nocicettive primarie sono di tre tipi: 1) neuroni di proiezione; 2) interneuroni eccitatori, 3) interneuroni inibitori. I neuroni di proiezione inviano il messaggio nocicettivo verso centri superiori. Gli interneuroni eccitatori inviano l'informazione nocicettiva ai neuroni di proiezione, ad altri interneuroni o ai motoneuroni per l'induzione dei riflessi spinali.

Le cellule che sono eccitate esclusivamente da afferenze primarie nocicettive sono chiamate neuroni nocicettivo-specifici. esistono comunque anche cellule che ricevono l'informazione da meccanocettori a bassa soglia. Queste cellule sono chiamate neuroni ad ampio spettro dinamico, poichè rispondono a numerosi stimoli innocui o nocivi.

Teoria del controllo sull'ingresso: il cardine di questa teoria è rappresentato dall'interneurone della sostanza gelatinosa che funzionerebbe come un sistema di controllo che modula l'ingresso dei segnali afferenti. Il controllo avverrebbe nella seguente maniera: l'interneurone esercita un effetto inibitore presinaptico sulle

terminazioni delle fibre afferenti; questo effetto è aumentato dall'attività delle fibre a largo diametro, depresso dall'attività delle fibre a piccolo diametro. Il rapporto relativo di attività fra le afferenti di largo diametro e quelle di piccolo diametro, controlla così "l'apertura della porta", cioè una maggiore o minore inibizione dei segnali afferenti nocicettivi.

Le vie scendenti ed il talamo: si parla del tratto paleospinotalamico. La zona terminale meglio conosciuta di queste fibre sono i nuclei centrali del talamo. Tale tratto va distinto da un altro gruppo di fibre spino-talamiche mono- od oligo-sinaptiche e che terminano nel nucleo talamico ventrale postero-laterale. A queste fibre di connessione veloce tra il midollo ed il talamo è stato dato il nome di tratto neospinotalamico. La distinzione più importante tra i due sistemi è che il neospinotalamico ha nel talamo un'organizzazione somatotopica che non è stata stabilita per il sistema paleospinotalamico.

Il sistema neospinotalamico pare sia la via del primo dolore ben localizzato (epicritico) e la paleospino-talamica del secondo dolore e del dolore ricorrente iperpatico e peggio localizzato (protopatico).

Il sistema libico: è un'importante area di integrazione del dolore. Il sistema libico e le strutture associate sono il lobo libico e i nuclei sottocorticali e cioè l'amigdala, i nuclei settali, l'ipotalamo, i nuclei talamici anteriori. Mentre la corteccia è probabilmente coinvolta negli aspetti discriminativi-cognitivi del dolore, il sistema libico è in rapporto con le dimensioni motivazionali e affettive.

Disfunzione del sistema nervoso nella potologia dolorosa: esistono numerose condizioni cliniche nelle quali il dolore persiste anche dopo le lesioni tissutali che l'hanno provocato sono completamente regredite. Uno degli esempi più classici è il dolore da deafferentazione che va incluso nel capitolo più ampio del dolore neuropatico che implica in modo generico anomalie funzionali del sistema nervoso non solo da difetto ma anche irritative. I fattori che mantengono cronicamente il dolore in queste condizioni sono riducibili ad iperattività nelle afferenze primarie o nei neuroni nocicettivi del sistema nervoso centrale, a perdita di connessioni inibitorie ed ad alterata attività degli effettori simpatici.

Il ruolo del sistema nervoso simpatico nella modulazione del dolore: numerosi aspetti clinici delle sindromi dolorose anche di interesse reumatologico non possono essere esaurientemente spiegati solo tenendo conto dei dati di fisiologia del dolore esposti in precedenza. Ad esempio il crearsi di dolore parietale vero e cioè in condizioni algogene tissutali responsabili di iperalgesia che accompagna numerosissime sindromi dolorose, il mantenersi di tale dolore e addirittura l'intensificarsi di lui col passare del tempo anche dopo il processo patologico che lo ha generato non è più operante, la sua irritazione che spesso non segue i metameri o la distribuzione periferica del tronco nervoso danneggiato, possono essere spiegate solo con meccanismi riflessi somato-simpatici e somato-somatici in circoli viziosi autopertuanti e con la formazione di

tracce mnemoniche nel sistema nervoso centrale indotte dal dolore cronico continuo o ricorrente.

IL DOLORE CRONICO E I FATTORI MODULANTI

Il dolore cronico rappresenta ancora oggi una patologia di difficile definizione e di difficile inquadramento: gli aspetti del dolore non sono nemmeno del tutto in accordo con la definizione di dolore cronico.

L'international Assctiation for the Study of Pain suggerisce questa generica definizione:

“.. dolore cronico è quel dolore che persiste oltre il normale tempo di guarigione...” ,
ma noi spesso non troviamo una “malattia” che spieghi il dolore cronico.

Ecco quindi l'importante osservazione di J. Bonica che afferma: **“..il dolore acuto è un sintomo di malattia, il dolore cronico è esso stesso la malattia... ..il dolore, nella sua forma cronicapersistente, non ha mai una funzione biologica...”**

Prendendo spunto da queste considerazioni e da quanto detto precedentemente si può desumere che l'eziopatogenesi del dolore cronico può essere legata a meccanismi periferici, centro-periferico-centrali e psicologico-ambientali.

IL RUOLO DELLA MEMORIA NELLA CRONICIZZAZIONE DEL DOLORE

Il dolore cronico rappresenta una sfida clinica, perché è un'esperienza squisitamente soggettiva —seppur con taluni connotati obiettivabili— la cui valutazione richiede una competenza ed una strategia terapeutica “trasversale”, che superi cioè gli abituali confini delle singole specializzazioni.

Il dolore cronico può avere un impatto devastante sull'equilibrio psichico del soggetto.

Indipendentemente da fattori partecipanti, il dolore stesso può provocare modificazioni secondarie muscolari e posturali, indurre atteggiamenti di esitamento e/o importanti reazioni neurovegetative.

Lo scenario neurofisiologico del dolore cronico si presenta pertanto come un evento di crescente complessità temporale ed esperienziale. Si crea una distorsione nella percezione del proprio corpo indotta dal dolore stesso: esso infatti aumenta la consapevolezza di sé, specie di un sé malato. Amplifica la percezione dell'area corporea interessata a scapito di altre che vengono “sfumate”. La mappa emotiva del corpo diventa pertanto progressivamente distorta, con un “homunculus” in cui l'importanza essenziale ed emotiva delle singole parti e del loro significato viene reinserita nel dolore. A ciò si aggiunga che fattori emotivi potenti, in primis la paura e l'angoscia, sono potenti attivatori del cosiddetto “potenziamento a lungo termine” del dolore. Tale processo, viene attivato a livello neurovegetativo, per esempio, prima di ogni manovra

medica invasiva è responsabile di una forte amplificazione percettiva del dolore successivo e di un suo più potente radicamento nella memoria. Con il risultato di importanti riattivazioni neurovegetative anche per stimoli minimi che simulino quello precedentemente esperito e , avolte, al solo ricordo dell'esperienza vissuta. Questo tipo di potenziamento algido mediato da fattori emotivi è di difficile attenuazione, ed è responsabile, per esempio, della persistenza di atteggiamenti posturali antalgici, di contrazioni muscolari riflesse di tipo protettivo, anche dopo la risoluzione completa del quadro che aveva in primis attivato il dolore.

L'OROLOGIO CIRCADIANO

Il ritmo circadiano è un ciclo naturale del nostro corpo che controlla l'appetito, l'energia, l'umore, il sonno e la libido. Nel fisiologico ritmo circadiano il ritmo è scandito da un “segnapassi” localizzato nel nucleo soprachiasmatico (SCN), che è una parte dell'ipotalamo e si trova in entrambe le parti del cervello. In assenza di input sincronizzanti, questo segnapassi instaura un ritmo naturale che si completa in 24 ore. Tale è nominato “ritmo circadiano endogeno”. In una persona sana, questo ritmo è regolato, in 24 ore, dal ciclo “giorno-notte” guidato dalla presenza o no del sole per mezzo di speciali fotorecettori nella retina dell'occhio, che spediscono segnali al SNC. Se una persona, vola in posti differenti che hanno una rilevante differenza di fuso orario, il ritmo endogeno deve entrare in un nuovo ciclo, adattato alla nuova successione del giorno e della notte; ciò è chiamato jet lag.

Il ritmo circadiano controlla differenti cicli del corpo umano:

Ritmo sonno-veglia: ...è possibile dormire, quando si è stanchi e star svegli quando si è riposati. Questo pattern segue il ritmo circadiano. Pare inoltre si dorma più profondamente, quando la temperatura corporea è più bassa, nelle poche ore della mattina. Sembra poi che stenda a svegliarsi, quando la temperatura corporea inizia a salire, intorno alle 6-8 del mattino. Con l'avanzare dell'età anche il “centro dei segna passi” inizia a perdere cellule, riportando cambiamenti nel ritmo circadiano che ha come conseguenza anche nella qualità e quantità del sonno.

Il ritmo circadiano risponde alla luce del mattino. La luce fa sì che inizi la produzione di cortisolo, di serotonina, e di altri ormoni e neurotrasmettitori che svegliano la persona e incrementano la pressione sanguinea e la temperatura. Quando il sole scende, il corpo secerne l'ormone melatonina, così anche la pressione sanguinea scende e ci si prepara al sonno.

Temperatura: la temperatura è più bassa, quando si è inattivi e l'attività determina un aumento della stessa temperatura, ma, oltre a questi fattori, la temperatura segue in modo definito il ritmo circadiano.

Produzione di ormoni: la maggior parte della secrezione degli ormoni e dei neurotrasmettitori è regolata dal ritmo circadiano.

Ormoni e neurotrasmettitori sono gli elementi che determinano lo stato di benessere, i patterns di sonno-veglia, l'appetito, altri comportamenti.

Il cortisolo influisce sulle funzioni corporee, incluso il metabolismo e la regolazione del sistema immunitario. Questo livello raggiunge il suo picco massimo tra le 6 e le otto del mattino e gradualmente decresce durante il giorno. Cambiando abitudini nel dormire si va ad incidere anche nel ciclo che regola la produzione di cortisolo.

Gli ormoni della crescita stimolano l'accrescimento ponderale nel bambino e contribuiscono al mantenimento del tessuto muscolare e connettivo nell'adulto.

Sistema cardiovascolare: molti ictus e attacchi cardiaci avvengono prevalentemente di mattina, sono stati fatti numerosi studi che fanno propendere per l'idea che i cambiamenti mattutini gestiti dal ritmo circadiano, siano responsabili di questi problemi

cardiovascolari. la pressione sanguinea infatti cresce rapidamente nelle prime ore del mattino e rimanere elevata fino al tardo pomeriggio.

Tolleranza al dolore: approfondiremo più avanti questo argomento.

RITMO CIRCADIANO BIOLOGICO DEL DOLORE

Il dolore è una delle principali motivazioni che spingono il paziente a richiedere l'aiuto di esperti nel settore della salute. Questo è un complesso fenomeno caratterizzato da una pesante sensazione che spesso disturba le normali abitudini del paziente come dormire e altro.

Il dolore è un fenomeno soggettivo, e fattori come l'ansietà, la fatica, le emozioni e le esperienze di dolore precedenti, possono influenzare la percezione che se ne ha.

Ad ogni modo, il paziente è la sola persona che può descrivere il dolore sia in termini di intensità che di qualità, questo è il motivo perciò è difficile avere un buon modello sperimentale del ritmo del dolore.

Nonostante ciò, negli ultimi 20 anni si è conquistato molto nell'ambito della conoscenza in natura dei meccanismi del dolore e dei tipi di dolore. diversi algoritmi si sono approcciati alla gestione del dolore. Sfortunatamente il dolore è difficoltoso e frustrante da trattare, sebbene la scoperta di nuovi mezzi.

Una larga variazione interindividuale è stata osservata in differenti pazienti sia in intensità che in qualità.

Studi recenti hanno anche portato alla convinzione che vi sia una variazione individuale tempo-dipendente nell'intensità e nella neurochimica del dolore.

CRONOBIOLOGIA DEL DOLORE

Modelli sperimentali del dolore

Studi sulla percezione di stimoli dolorosi sono iniziati nella prima parte del ventesimo secolo.

In alcuni volontari, Grabfield and Martin (1912) e Martin and Grabfield (1914) dimostrarono che la maggior irritabilità a stimoli elettrici avveniva alle ore 10:30, mentre la più bassa era stata trovata tra le ore 23:30 e 01:00 e tra le ore 04:00 e 05:00. Più recentemente Procacci et al (1973, 1974) hanno sottoposto ad esperimento 34 volontari, e hanno rilevato che il dolore indotto da forte calore era massimo alle 06,30 e minimo dodici ore dopo. Un ritmo del dolore di 25 giorni è stato dedotto in tutti i volontari con un picco all'ottavo giorno. Tale ritmo giornaliero è presente anche in donne in menopausa, ma è assente in donne che fanno uso di contraccettivi orali. Tali picchi di dolore furono studiati anche da Davis et al, che utilizzarono test psicologici per valutare il dolore indotto da shocks elettrici.

La variazione circadiana del dolore è stata studiata anche nella muscolatura pericranica di dodici volontari uomini e dodici volontarie donne. Il dolore era indotto sei volte in ventiquattro ore utilizzando uno strumento che diminuiva la circolazione sanguinea per venti secondi. L'intensità del dolore era misurata con una scala consistente in sei categorie, ognuna delle quali veniva a sua volta divisa in dieci sottocategorie. I dati hanno mostrato una variazione della sensazione di mal di testa

intenso: tale rilevazione partiva dalle 14,00 ed incrementava gradualmente durante il giorno con un picco massimo durante la notte e il mattino presto.

Interessanti risultati si sono ottenuti mediante l'induzione del riflesso flessorio di nocicezione tramite stimolazione del nervo surale e l'utilizzo di una scala verbale da uno a dieci utilizzata per indicare l'intensità di dolore nelle differenti ore del giorno. Il picco di intensità dolorosa lo si è riscontrato di notte.

In dodici volontari, Hummel et al (1992), studiando la cronobiologia del dolore, hanno riportato che l'intensità dello stimolo doloroso era massimo alle due della notte.

Differenti pattern di dolore sono stati trovati anche da Jores and Frees (1937) and Pollmann (1984) che hanno dimostrato un picco di dolore tra le 15,00 e le 18,00.

Da tali differenti misurazioni si può desumere che non esista un significativo ritmo circadiano nel dolore sperimentale.

Risulta difficoltoso spiegare le contraddizioni risultanti dagli esperimenti condotti. La ragione delle divergenze rilevate potrebbe essere dalle differenze metodologiche utilizzate.

Il tipo di dolore potrebbe essere differente da studio a studio e così anche di conseguenza la tipologia delle fibre nervose interessate (Adelta e C). Va poi considerato che il dolore è misurato in differenti parti del corpo e che non si era stata fatta distinzione tra dolore epicritico o protopatico.

È risaputo che la reazione affettiva agli stimoli è una componente importante nella rilevazione del dolore perciò va anche considerato che il ritmo circadiano nel dolore sperimentale può essere influenzato da fattori psicologici.

Il dolore in situazione clinica

Diverse osservazioni sono state condotte in situazione clinica. Quelle che maggiormente ci possono interessare riguardano le lombalgie.

Il primo studio è stato condotto da Pownall and Pickvance (1985) in 60 pazienti con lombalgia persistente, recente o cronica. Pazienti con lombalgia dovuta a infezioni, anormale metabolismo, malattie di natura maligna, sono stati esclusi dallo studio. I dati hanno indicato che 33 pazienti accusavano maggior dolore nel mattino e alle 18 del pomeriggio, mentre solo 6 pazienti accusavano dolore la sera o di notte. Dati completamente differenti sono stati ottenuti da Pednault and Parent (1993) in uno studio di 19 pazienti con lombalgia cronica causata da degenerazione discale, pseudoartrosi o discectomia. I pazienti erano sincronizzati nelle attività e utilizzavano una scala VAS ogni 4-5 ore durante l'attività per 7 giorni consecutivi. Sebbene vi fossero state variazioni interindividuali, i dati hanno chiaramente indicato la presenza di un chiaro ritmo circadiano della lombalgia con un massimo livello allo 20,00 e un minimo alle 08:00. Non è facile spiegare le differenze tra questi due studi e ciò indica di nuovo quanto è importante fornire complete informazioni sulle potenziali cause di dolore in pazienti inclusi in uno studio.

La neurochimica del dolore

Le endorfine e le encefaline sono peptici endogeni localizzate nelle regioni del cervello responsabili della percezione del dolore.

Petraglia et al (1983) e Indmarsch et al (1989) hanno studiato le variazioni di beta endorfina nel plasma umano. Il picco di produzione di tale peptide è stato dimostrato essere tale di mattino piuttosto che di pomeriggio.

Anche la sostanza P è stato dimostrato avere un ruolo fondamentale nella percezione del dolore. Il suo picco di produzione risulta essere tra 20,00 e 04,00.

Riassumendo, i dati ottenuti in laboratorio hanno indicato la presenza di variazioni del ritmo circadiano, nel cervello e nel plasma, della concentrazione di beta endorfine, encefaline e sostanza P.

DISORDINI DEL RITMO CIRCADIANO

La bilancia del ritmo circadiano è in stato ottimale, quando il corpo è in uno stato di benessere, quando ci si alimenta bene, si dorme il tempo necessario e quando ci si sente “in forza”.

Quando il ritmo circadiano non si trova in stato equilibrato, ci si trova di fronte ad un complesso di sindromi che vanno sotto il nome di Disordini del Ritmo Circadiano.

Tali sindromi possono manifestarsi in differenti aspetti, sotto forma di depressione, ansietà, disordini stagionali, disordini alimentari, insonnia, sonno cronico, fatica cronica, deficit di energia, eccessiva stanchezza, diminuzione della soglia del dolore e dolorabilità eccessiva. La causa può essere l’alterata produzione nel senso della quantità che alterato timing.

Ma cosa può causare l’instaurarsi dei disordini del ritmo circadiano?

L’alterazione del ritmo circadiano può essere instaurato da diversi fattori, quali:

- Un cambiamento nel lavoro
- Un intervento chirurgico
- L’assunzione di farmaci
- Una gravidanza
- Cambiamenti del fuso orario

- Qualsiasi rilevante cambiamento nella normale routine o nello stile di vita.

Una causa piuttosto comune è il cambiamento di stagione.

È stato stimato che 15 milioni di persone accusino sintomi nel periodo in cui le ore di luce diminuiscono all'inizio dell'inverno.

La modalità di condurre la vita è probabilmente la maggior colpevole dell'instaurarsi di questi disordini:

- Lavorare per molte ore di fila
- Lavorare fino a sera tardi
- Dormire a lungo di mattino
- Dormire più di quanto non ci sia necessario.

RITMO CIRCADIANO DEL DOLORE NELLE MALATTIE REUMATICHE

Il dolore in corso di malattie reumatiche croniche assume un ruolo primario, non solo come indice di attività e di severità di malattia, ma anche nel contesto di una valutazione prognostica a lungo termine. Il suo considerevole impatto sul paziente, le complesse interrelazioni sullo stato psico-affettivo e le rilevanti conseguenze socio-economiche comportano l'esigenza di una attenta valutazione del fenomeno.

Spesso viene richiesto al paziente non solo di ricordare i dettagli dell'esperienza algica. Ma anche di esprimere un giudizio sintetico sulle caratteristiche del dolore: la frequenza (quante volte ha avuto dolore nell'arco della settimana o del mese passato), l'intensità (il livello medio di dolore che ha avvertito) o aspetti ancora più complessi (se, ad esempio, ha avuto più riacutizzazioni al mattino o alla sera e se tali episodi sono stati associati a situazioni di stress). Nel considerare questi aspetti va ricordato, come abbiamo visto nei capitoli precedenti, che la memoria del dolore è gestita da molti fattori, quindi, in particolare i pazienti con dolore cronico tendono a sovrastimare i livelli di intensità di dolore. La sede dello stimolo doloroso è un'altra variabile significativa; soggetti con lombalgia o cervicalgia cronica risultano, ad esempio, più attenti nel ricordare la loro esperienza algica, rispetto a pazienti con cefalea o con dolori addominali.

Dall'analisi di diversi esperimenti si è evidenziata la presenza di un chiaro ritmo circadiano sia nell'artrite reumatoide che nella gonartrosi. In particolare, nell'artrite

reumatoide il sintomo dolore al risveglio risulta essere significativamente più elevato rispetto alle successive registrazioni, con tendenza alla stabilizzazione nel corso della giornata.

Nella gonartrosi invece, l'intensità del dolore al risveglio è inferiore rispetto a a quello dei pazienti con artrite reumatoide, ma aumenta progressivamente ed in maniera significativa, a partire dalle due ore successive alla prima rilevazione mattutina. La sintomatologia dolorosa tende poi ad una graduale riduzione nelle prime ore pomeridiane, in coincidenza presumibilmente al riposo postprandiale, per poi incrementare nel corso della giornata in concomitanza del carico.

Nei pazienti con fibromialgia pur essendo stata evidenziata una maggiore espressività del dolore al risveglio, rispetto alle rilevazioni successive condotte nel proseguo della giornata, non è stato possibile documentare un chiaro ritmo circadiano.

Al contrario, nell'artrite reumatoide e nella gonartrosi, diversi dati confermano la presenza di un chiaro ritmo circadiano.

I dati relativi all'osservazione del comportamento del ritmo circadiano del dolore nella fibromialgia, sono in parziale dissonanza con quanto segnalato in soggetti con fibromialgia "con bassa soglia" del dolore, in cui è stato segnalato un picco massimo del livello di dolore al risveglio, seguito da una parziale riduzione durante le due ore successive, per poi stabilizzarsi durante l'arco del giorno. I dati relativi alla ritmicità dei livelli di dolore, documentati nel sottogruppo con più alta soglia del dolore, sembrerebbero invece, essere in accordo con le altre osservazioni, in cui si evidenzia come il parametro dolore mantenga un andamento costante durante l'arco del giorno.

Grafici ritmo circadiano del dolore

I meccanismi fisiopatologici alla base di tali variazioni circadiane sono complessi e coinvolgono diversi mediatori (istamina, bradichinina, prostaglandine, melatonina e soprattutto citochine pro- e anti-infiammatorie). In effetti, in corso di artrite reumatoide, il ritmo circadiano del metabolismo e della secrezione di corticosteroidi endogeni influenza le oscillazioni giornaliere che si osservano durante la risposta infiammatoria. La luce delle prime ore del mattino svolge un ruolo non trascurabile nello stimolare il picco mattutino del cortisolo e nell'inibire la produzione di melatonina della ghiandola pineale. La melatonina antagonizza gli effetti del cortisolo favorendo, pertanto, la secrezione di citochine pro-infiammatorie. Tale squilibrio tra la carenza relativa del cortisolo, correlata alla ridotta attività dell'asse ipotalamo-ipofis-surrena e l'aumento sierico di melatonina, rappresenta la condizione fisiopatologica alla base degli aumentati livelli di dolore nelle prime ore del mattino, che caratterizzano l'artrite reumatoide. Meno noti in letteratura sono i dati relativi ai meccanismi fisiopatologici connessi alle variazioni circadiane nella fibromialgia e nella gonartrosi sintomatica.

In particolare, per quel che riguarda la fibromialgia, considerate l'ampiezza e la fase di tre importanti markers del ritmo circadiano (cortisolo, melatonina e temperatura corporea CBT), l'aumento del dolore, pare comunque esser stato correlato al cambiamento delle abitudini imposto dallo studio stesso condotto piuttosto che da una variazione del ritmo circadiano.

Altri fattori possono infatti alterare il ritmo circadiano e la secrezione di ormoni nella fibromialgia: il livello di melatonina può essere condizionato da i cambi di postura da

prono a supino; il livello di cortisolo può essere legato al cibo assunto, all'attività; la temperatura corporea può dipendere dall'attività o dallo stato di sonno.

CONCLUSIONI

La presenza di un ritmo circadiano del dolore è sostenuto da diverse, recenti evidenze.

Le più importanti osservazioni sono avvenute in un contesto clinico e monitorato, mentre osservazioni in un contesto sperimentale hanno portato a conclusioni confuse e spesso discordanti.

Informazioni più precise e coerenti provengono invece da studi più recenti su patologie con sfondo di dolore cronico come l'artrite reumatoide, la gonartrosi e la fibromialgia. Dall'analisi di diversi esperimenti si è evidenziata la presenza di un chiaro ritmo circadiano sia nell'artrite reumatoide che nella gonartrosi. Lo stesso non è stato possibile documentare nei pazienti con fibromialgia.

Tali dati è bene siano tenuti in considerazione nella programmazione di un piano di trattamento di terapia manuale, sia per la calibratura dei parametri del cockpit sia per l'obiettivo di raggiungimento di una certa ampiezza di movimento e di allungamento muscolare.

BIBLIOGRAFIA

- Salaffi F., Stancati A., Procaccino R., Cioni F., Grassi W. "Assessment of circadian rhythm in pain and stiffness in rheumatic diseases according to the EMA (Ecologic Momentary Assessment) method: patient compliance with an electronic diary." *Reumatismo* 2005 oct-dec;57(4): 238-49
- Millecamps M., Jourdan D., Leger S., Etienne M., Eschaliere A., Ardid D. "Circadian pattern of spontaneous behavior in monoarthritic rats : a novel global approach to evaluation of chronic pain and treatment effectiveness." *Arthritis Rheum* 2005 nov; 52(11):3470-8
- Harding J., Davies E., Buchanan E., Fairbank JT. The symptom of night pain in a back pain triage clinic" *Spine* 2005 sep 1;30(17):1985-8
- Silberstein SD: "chronic daily headache" *J Am Osteopath assoc.* 2005 apr;105 (4suppl2):23S-29S
- Alesci S., Martinez PE., Kelkar S., Ilias I., Ronsaville DS., Listwak SJ., Ayala AR, Licinio J., Gold HK., Kling MA., Chrousos GP, Gold PW., "Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications" *J Clin Endocrinol Metab* 2005 may;90(5):2522-30. Epub 2005 feb 10
- Cutolo M., Masi AT., "Circadian rhythms and arthritis" *Rheum Dis Clin North Am* 2005 feb; 31(1):115-29,ixx-x
- Aya AG., Vialles N., Mangin R., Robert C., Ferrer JM., Ripart J., de la Coussaye JE. « Chronobiology of labour pain perception: an observational study » *Br J Anaesth* 2004 set ; 93(3) :451-3 Epub 2004 jul9
- Bellamy N., Sothorn RB, Campbell J "Aspect of diurnal rhythmicity in pain, stiffness, and fatigue in patients with fibromyalgia" *J Rheumatol* 2004 feb; 31(2): 379-89
- McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, Lyden AK, Gracely RH, Crofford LJ, Geisser ME, Sen A, Biswas P, Cluw DJ, "Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia"
- Bar-Or A, Brown GM, « Pineal involvement in the diurnal rhythm of nociception in the rat" *Life Sci* 2000;44(16): 1067-75
- Davis GC, "Endorphins and pain" *Psychiatr Clin North Am*
- Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK, „Circadian rhythm in women with fibromyalgia
- Davidson J., Krishnan R, France R, Pelton S, „Neurovegetative Symptoms in chronic pain and depression"
- Pace MC, Mazzariello L, Passavanti MB, Sansone P, Barbarisi M, Aurilio C, "Neurobiology of pain"

- McKeon Md, Albert WJ., Neary P, “Assesment of neuromuscular and haemodynamic activity in individuals with and without chronic low pan” Dyn Med 2006 May 31;5(1)
- Devulder JE. “The puzzle of chronic pain: will genetics force a major breakthrough in the pathophysiology and the treatment of chronic pain?” Acta Clin Belg 2006 Jan Feb, 61(1):1-4
- Leiper DA, Elliot AM, Hannoford PC, “experience and perceptions of people with Headache: a qualitative study BMC Fam Pract 2006 may 2;7(1):27
- Petrovic, Ingvar “Imaging cognitive modulation of pain processing” 2001 Cognitive Neurophysiology Research Group
- Samuel A, MC Lean, David A, Williams, Harris, Groner, K Ambrose, Lyden A, Gacely R, Crofford L, Gessier M, Sen A, Biswas P, Clauw D, “Momentary Relatoschip between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia”
- Cheryl L, Dybas “Circadian Rhythm Set by Pairing of two Proteins”
- Gail Adler, M.D.’s NIH Workshop “The HPA Axis and autonimic nervous system in fibromyalgia”
- Merlin NJ, Vijaya C, Jayaprakash S, Muruges N “Daily rhythm of nociception in rats”
- “Role of Serotonin in Modulating Circadian Rhythm”
- Konecka AM, Sroczynska I, “Circadian Rhithm of pain in Male Mice” Institute of Genetic and Animals Breeding
- Gary E, Pickard “Circadian rhythm of nociception in golden hamster” Institute of Nueroscienze of Oregon USA
- Martinez-Gomez M, cruz Y, Hudson R, Pacheco P “Assessing pain thresshold in the rat: Changes with estrus and time of day
- Mork, Ashina M, Bendtsen, Olesen, Jensen “Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension type headache. A new experimental model of miofascial pain” cephalgia 2004 London ISSN 0333-1024
- Labrecque G, Vanier MC, “Biological Rhithms in pain and in the effects of opioid analgesics” facoltà di Farmacia, Università di Laval, Canada