



Università degli Studi di Genova

Facoltà di Medicina e Chirurgia

In collaborazione con *Libera Università di Brussel*



Master In *Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici*

“IL RUOLO DEL DOLORE E DEL SISTEMA ORTOSIMPATICO NEI DISORDINI ASSOCIATI AL COLPO DI FRUSTA”

Relatore : Dott. MUSARRA Frank
Coordinatore del Master : TESTA Marco

Tesi di : Ft. SARTORELLI Matteo

ANNO ACCADEMICO 2006/2007

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici Università degli Studi di Genova, Facoltà di Medicina e Chirurgia

ABSTRACT

Questa revisione della letteratura si concentra sulla possibile influenza del Sistema Nervoso Simpatico (SNS) nello sviluppo dei disordini associati al colpo di frusta (WAD), mettendo in particolare rilievo le azioni che esso esercita a livello muscolare, l'influenza che ha sul dolore e su come esso stesso sia, a sua volta, influenzato dal dolore inteso come, dato universalmente riconosciuto, grande agente stressogeno.

Inoltre si è posta particolare attenzione al ruolo che ha il dolore, nel mantenimento di numerosi sintomi quali la disfunzione motoria, l'iperalgia meccanica cervicale locale, le disfunzioni cognitive, lo stress psicologico, sintomi che sono presenti già da subito in tutti i soggetti colpiti da colpo di frusta.

BACKGROUND: l'evidenza derivante dagli studi sugli animali ha dimostrato la produzione di profondi cambiamenti nel sistema nervoso centrale dopo una lesione periferica che sono responsabili dell'aumentata eccitabilità neuronale e della aumentata percezione dolorosa. Studi su volontari sani hanno mostrato che un trauma o un'infezione periferica sperimentalmente indotta può determinare una risposta dolorosa esagerata rispetto all'entità dello stimolo applicato, che deriva dall'aumentata eccitabilità del sistema nervoso centrale.

OBIETTIVI: l'obiettivo di questo lavoro è quello di rivedere la conoscenza attuale sui meccanismi possibili che sono dietro la comparsa dei sintomi e delle disfunzioni negli stati cronici di dolore al collo in seguito ad un trauma da colpo di frusta, ponendo particolare attenzione al ruolo che gioca il sistema ortosimpatico.

RISORSE DATI: Le informazioni utili alla elaborazione della revisione sono state tratte dalla letteratura utilizzando come database MEDLINE e utilizzando le seguenti keywords:

sympathetic nervous system, whiplash, whiplash associated disorders, autonomic nervous system.

e mediante una ricerca manuale di testi specifici sull'argomento trattato.

METODI DI REVISIONE : Sono stati letti gli abstracts e selezionati studi descrittivi sostenenti le ipotetiche interazioni tra sistema ortosimpatico e dolore nei disordini associati al colpo di frusta.

RISULTATI : Lo studio sui processi di sensibilizzazione ci mostra, non solo la complessità funzionale degli eventi che avvengono in risposta ad una lesione focale, ma inoltre suggerisce che il dolore cronico dipende da una cascata di eventi che è iniziata, ma non necessariamente sostenuta, dallo stimolo della lesione.

I dati raccolti nei pazienti con WAD, come pure in pazienti con dolore cronico al collo di diversa eziologia, suggeriscono effettivamente che c'è una alterazione nelle informazioni propriocettive provenienti dai loro muscoli del collo e/o nell'elaborazione centrale di tali informazioni.

CONCLUSIONI:

La revisione offre evidenze circa la potente inibizione esercitata dal simpatico sulle informazioni propriocettive che spiega parecchi disordini nella funzione senso-motoria osservati sui soggetti che soffrono di WAD, come per esempio gli impairments nella prestazione posturale, nel controllo motorio, gli errori nella percezione della posizione e del movimento del proprio corpo.

La ridotta qualità delle informazioni propriocettive, mantenuta prolungata nel tempo, è, in parte, responsabile della riduzione dell'efficienza e della precisione nella scelta delle appropriate sinergie muscolari indispensabili per l'esecuzione dei movimenti corretti. Un "outflow" eccessivo del simpatico, può trasformarsi in un cofattore di uno stato patologico quale il dolore muscolare cronico riscontrato nei pazienti con WAD.

INTRODUZIONE

I traumi da colpo di frusta, spesso chiamati WAD, rappresentano un problema significativo per la salute pubblica e una causa rilevante di disabilità cronica. I sintomi prolungati o persistenti, sembrerebbero essere responsabili non solo della sofferenza del soggetto, ma anche dell'elevato costo sociale di questa condizione. Disfunzione motoria, dolore, iperalgesia meccanica cervicale locale, disfunzioni cognitive come i disturbi della memoria e della concentrazione, e lo stress psicologico, sono presenti già da subito in tutti i soggetti colpiti da colpo di frusta e spesso le lesioni sono difficili da identificare e/o da valutare nella loro importanza e potrebbero essere abbastanza diverse nei diversi pazienti. Da ciò risulta che i pazienti con WAD costituiscono un gruppo eterogeneo; infatti i numerosi traumi che avvengono contemporaneamente sono responsabili di una varietà di meccanismi patogeni i quali possono condurre ad una diversità nei sintomi e nell'evoluzione del disordine. I processi patologici che causano l'ampio spettro di sintomi del WAD sono controversi. Comunque, molti pazienti che soffrono di dolore cronico alla regione del collo, indipendentemente dalla lesione anatomica, si presentano con i suddetti sintomi, molti dei quali sembrano essere l'espressione di un comportamento disfunzionale del SNC. E' ben noto che condizioni stressogene di differenti tipi, siano esse fisiche, come l'esercizio, psicologiche o psicosociali incrementino l'attività del Sistema Nervoso Simpatico (SNS). Sappiamo inoltre che il Sistema Simpatico è strettamente collegato con il Sistema Somato-motorio e che ci sono diversi livelli nei quali questa interazione viene estrinsecata. Dati epidemiologici dimostrano la frequente associazione tra dolore cronico nell'area cervico-dorsale e lo stress psicosociale. In questo contesto, deve essere sottolineato che il dolore è uno degli agenti stressogeni più potenti, quindi la presenza di dolore sembrerebbe aumentare gli effetti prodotti dall'attivazione del Sistema Simpatico conseguente lo stress. Prima di iniziare a parlare di ciò che è noto e delle ipotetiche interazioni tra SNS e dolore, e ai fini di identificare i meccanismi possibili attraverso i quali queste interazioni possono estrinsecarsi, saranno menzionati alcuni aspetti importanti delle funzioni senso-motorie e cardiovascolari sulle quali l'azione del Sistema Simpatico può essere esercitata.

STRATEGIA DI RICERCA

Al fine di raccogliere le informazioni utili alla elaborazione della revisione è stata condotta una ricerca bibliografica nella banca dati di PubMed;

la strategia di ricerca adottata prevedeva l'utilizzo di parole chiave quali: "Sympathetic Nervous System", "Whiplash", "Whiplash associated disorders", "Autonomic nervous system".

Per selezionare gli articoli sono stati letti i riassunti (abstracts) e scelti gli articoli più rilevanti, che contenessero informazioni inerenti l'argomento da trattare (il protocollo di ricerca è riportato nella tabella 1).

Inoltre è stata fatta una ricerca manuale dei testi utili.

N°	KEY WORD	LIMITS	RISULTATI	ARTICOLI SCELTI
1	Sympathetic nervous system		56081	
2	Whiplash associated disorders		237	
3	#1 AND #2		4	
4	Whiplash			
5	Autonomic nervous system			
6	#4 AND #5		30	(1) Adeboye KA.

Data la scarsità dei risultati si è deciso di sviluppare l'argomento facendo una ricerca in modo non sistematico attraverso comuni motori di ricerca (il protocollo di ricerca è riportato nella tabella 2).

Successivamente è stata fatta, di volta in volta, una ricerca nell'indice bibliografico degli articoli reperiti.

TABELLA 2. STRATEGIA DI RICERCA NELL'INDICE BIBLIOGRAFICO DI ARTICOLI REPERITI			
Motore di ricerca	Key word	Articolo Reperito	Articolo reperito da indice bibliografico
Google	Sympathetic nervous system in whiplash associated disorders	Passatore M.(11)	Grassi C. (4) ; Roatta S. (13) Banic B. (2) ; Matsuo R. (8)
		Lars A.N.(6)	La Motte (5) ; McCrory C.R. (9) Torebjörk H.E. (10); Curatolo M. (3)
Google	Neuroplasticity	Petersen F. S (12)	
Google	Hypersensitivity and whiplash	Lee K.E. (7)	

DISCUSSIONE

IL DOLORE

Per quanto riguarda il sintomo dolore, gli studi svolti su modelli sperimentali di dolore acuto hanno fornito ed ancora forniscono delle informazioni preziose per quanto riguarda i circuiti ed i meccanismi funzionali responsabili della generazione, la modulazione e l'elaborazione del dolore acuto. Tuttavia, i modelli sperimentali di dolore cronico sono necessari per fornire le informazioni sul meccanismo complesso e finemente regolato che sottostiede il mantenimento prolungato del dolore, cioè, sui cambiamenti plastici che avvengono sia alla morfologia che alle proprietà funzionali delle fibre nervose e muscolari quando il dolore è mantenuto prolungato nel tempo.

Il dolore gioca un ruolo importante nei pazienti con disturbi associati al colpo di frusta (WAD), poiché lo stato duraturo di dolore successivo al trauma genera degli effetti che non solo dipendono dalla lesione originale, ma anche dai meccanismi d'elaborazione degli stimoli nocicettivi..

I processi nocicettivi risultano qualitativamente alterati in pazienti che soffrono di dolore di differente eziologia. A causa di una alterata elaborazione ai livelli periferici e centrali, la sensazione di dolore può essere in gran parte indipendente dall'entità dello stimolo nocicettivo reale e/o la generazione del dolore può avvenire in risposta ad uno stimolo meccanico di bassa entità. I modelli comportamentali indicano che un piccolo input afferente persistente, come quello generato da una lesione tissutale, può provocare uno stato sensitivo alterato, come l'iperalgia locale e l'allodinia tattile nelle zone adiacenti; l'iperalgia è basata sia sulla sensibilizzazione periferica che sulla facilitazione centrale, mentre l'allodinia piuttosto riflette la facilitazione centrale (7). Ciascuno dei meccanismi in questione è sottoposto a, o è l'espressione di, neuroplasticità, cioè, la capacità dei neuroni di cambiare la loro funzione, il profilo chimico, o la loro struttura. (12) Uno stato di ipersensibilità centrale può spiegare, almeno in parte, la presenza di dolore in assenza di danni tissutali rilevabili, nel colpo di frusta e nella fibromialgia. (2)

Le articolazioni faccettarie cervicali sono solite essere una fonte comune di dolore al collo. La presenza sia dei meccanocettori che dei nocicettori nelle capsule delle faccette cervicali umane fa sì che un input neurale proveniente dalle faccette possa provocare riflessi propriocettivi utili ad impedire l'instabilità articolare. In un modello sperimentale su ratto di lesione cervicale faccettaria, cambiamenti fenotipici in neuroni delle cellule che innervano le zone di C/5-C/6 sono associati con lesioni alle faccette ed alla sensazione di dolore nella regione cervicale. In particolare, le capsule delle faccette articolari contengono piccole fibre nervose amieliniche immunoreattive al peptide codificato dallo stesso gene responsabile della codificazione della calcitonina (CGRP, Calcitonin gene-related peptide), cioè, un marker dei neuroni sensoriali addetti principalmente alla percezione di

dolore. Dopo una lesione delle faccette articolari delle vertebre cervicali, una sottopopolazione di grandi neuroni DRG (dorsal root ganglia) mielinizzati, solitamente sensibili agli stimoli meccanici (non al dolore) e che normalmente non producono CGRP, iniziano a produrlo. Ciò può avere un ruolo nella plasticità neuronale conseguente alla lesione periferica del nervo.(4)

Un'altra informazione importante per quanto riguarda i meccanismi attraverso cui il dolore può essere generato e/o mantenuto viene dagli esperimenti effettuati per la prima volta da Woolf e coll. nel territorio lombare, che hanno rivelato un meccanismo che ora è universalmente riconosciuto. Gli studi mostrano che, in seguito ad un assottigliamento del nervo sciatico, i terminali di grandi fibre sensoriali germogliano da una zona del corno dorsale nella quale sono elaborati gli input non nocicettivi (laminae III-IV), a quella dove i target postsinaptici ricevono solitamente l'input dalle piccole fibre nocicettive (lamina III). Il cambiamento fenotipico nei grandi neuroni sopra riportato, che costituisce il background morfologico dell'elaborazione sensitiva alterata (mediazione del processo di sensibilizzazione centrale al livello dei neuroni del corno dorsale), può fornire la base patofisiologica per il dolore diffuso della spalla e del collo, così come per il mal di testa, riportati dai pazienti con lesione delle faccette cervicali.(10)

Lo studio sui processi di sensibilizzazione ci mostra, non solo la complessità funzionale degli eventi che avvengono in risposta ad una lesione focale, ma inoltre suggerisce che il dolore cronico dipende da una cascata di eventi che è iniziata, ma non necessariamente sostenuta, dallo stimolo della lesione. Alcune delle interpretazioni che troviamo in conflitto negli studi riguardo ai meccanismi che sono sotto il dolore cronico possono essere dovuti a questa differenza nel timing d'insorgenza dei numerosi meccanismi in questione. In più, le influenze emozionali e stressogene possono avere un'influenza modulatrice potente sulla percezione di dolore, attraverso i circuiti neurali superiori di modulazione del dolore, cioè, le vie inibenti e di facilitazione del dolore.

È stato suggerito che i sintomi nelle sindromi dolorose muscoloscheletriche, ed eventualmente la transizione da uno stato di dolore acuto alla disabilità cronica, possono essere il risultato dell'interazione tra il dolore e l'iperattività muscolare. Numerosi studi che valutano il livello di reattività muscolare dei muscoli del collo, in termini di differenze dei valori di EMG riscontrati prima e dopo esercizio, non ha mostrato un comportamento generalizzabile nei pazienti con WAD, rispetto al gruppo di controllo con i pazienti sani. Un gruppo di questi pazienti ha esibito un aumento nell'attività muscolare e una co-attivazione durante l'esercizio accompagnato da una ridotta capacità di rilassamento dei muscoli cervicali, mentre l'altro gruppo non ha esibito un'elevata reattività muscolare. Se un primo comportamento sembrerebbe riflettere un'azione motoria protettiva acquisita al fine di evitare i movimenti dolorosi immobilizzando la zona lesionata (modello di adattamento al dolore), successivamente sarebbe possibilmente mirato alla

minimizzazione dell'utilizzo dei muscoli dolorosi (modello della chinesiofobia). Nei pazienti con fibromialgia, dopo dolore stress-indotto alla regione superiore del corpo, per un certo numero di muscoli testati della fronte, del collo e delle tempie, non è stata riscontrata alcuna associazione fra dolore riferito ad un particolare muscolo e la propria attività nell'EMG. Comunque è interessante notare che la comparsa di dolore in tutte le diverse zone era sempre associata alla attività elettromiografica del trapezio. L'attività in questo particolare muscolo è stata interpretata come parte di una risposta generale allo stress che causa dolore indipendentemente dall'attività motoria nei muscoli. Naturalmente il livello di contrazione di un certo muscolo fa una grande differenza per quanto riguarda la qualità delle informazioni sensoriali provenienti dal muscolo, e se mantenuta eccessivamente per periodi lunghi, può produrre notevoli cambiamenti nel controllo motorio. (2)

Una distorsione di queste informazioni può compromettere il normale controllo e coordinazione del muscolo a parecchi livelli del sistema nervoso centrale. I dati raccolti dall'analisi delle correzioni posturali nei pazienti con WAD, come pure in pazienti con dolore cronico al collo di diversa etiologia, suggeriscono effettivamente che c'è una alterazione nelle informazioni propriocettive provenienti dai loro muscoli del collo e/o nell'elaborazione centrale di tali informazioni. La postura è il risultato dell'interazione fra le informazioni visive, vestibolari e somato-sensoriali, in gran parte dipendenti dagli input propriocettivi che giungono dai segmenti cervicali. Una "mal'interpretazione sensoriale" di questi input conduce ad un controllo posturale meno stabile ed è inoltre una probabile causa di vertigine cervicale, che è spesso presente nei pazienti con WAD.

In questo contesto va menzionato che un certo numero di studi effettuati su animali, suggerisce che l'innervazione dei muscoli del collo e della testa differisce dalle altre regioni del corpo. Per esempio, diversamente dalla disposizione vista nei muscoli posteriori della coscia, un numero rilevante di afferenze di grosso calibro dei muscoli del collo, principalmente dai segmenti C2-C3, si proietta direttamente al complesso nucleare vestibolare, mentre le fibre di piccolo calibro, che costituiscono principalmente le afferenze nocicettive dei segmenti cervicali sono collegate a strutture limbiche differenti dai target delle afferenze toracolombari.

IL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

Il sistema nervoso simpatico aiuta la funzionalità motoria esercitando una serie di azioni preparatorie generalizzate che hanno come obiettivo quello di fare fronte alla variabile richiesta metabolica dei muscoli in attività. Tali azioni sono centralmente programmate per essere adatte ad ogni particolare programma motorio. Queste azioni consistono nell'aumento della frequenza respiratoria, della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, nella distribuzione di sangue agli organi più importanti durante l'attività ed alla disattivazione di tutti quei sistemi temporaneamente non necessari, quali l'apparato alimentare, il rene, il sistema immunitario ecc... . In aggiunta, un aumento dell'attività simpatica può influenzare la funzione motoria producendo, vasocostrizione nei muscoli scheletrici, modulazione dei meccanismi contrattili del muscolo, modulazione di scarica dei numerosi recettori (in particolare dei fusi muscolari i quali trasportano le informazioni chiave per il controllo motorio), eventuale modifica delle proprietà conduttive delle fibre nervose, vale a dire delle fibre C, responsabili della conduzione del dolore. Inoltre, l'attività simpatica, a sua volta, è influenzata da ciò che avviene all'interno del muscolo, come lo stato attuale di attività, di affaticamento o i segnali di dolore (riflessi somato-simpatici). In questo contesto vale la pena di accennare che un'iniezione di bradichinina, che è rilasciata solitamente nei muscoli attivi, può aumentare l'attività simpatica, che a sua volta produce un feedback positivo, che rinforza tutte le azioni sopra elencate.(1,6)

In tutti gli organi innervati dal simpatico, fra cui i muscoli scheletrici, l'attivazione del sistema simpatico induce una vasocostrizione tonica generalizzata delle arteriole, degli sfinteri precapillari e delle venule. Nei tessuti e negli organi attivi, il flusso aumenterà finché la vasocostrizione tonico simpatico-indotta sarà contrapposta e superata dalla vasodilatazione metabolita-indotta, che si presenta anche durante l'attività dei muscoli scheletrici. Uno squilibrio fra queste due condizioni che tenda verso un'insufficienza di flusso sanguigno, dovuta o ad un'eccessiva vasocostrizione simpatica indotta o ad una insufficiente vasodilatazione metabolico-indotta, produce ipossia ed effetti tossici per una inadeguata rimozione dei metaboliti. In questa circostanza, sono prodotti radicali liberi, che cambiano l'equilibrio ossido-riduttivo intracellulare spostandolo verso l'ossidazione; lo stress ossidativo che ne consegue può essere responsabile dell'infiammazione muscolare indotta dall'esercizio, dei danni e del dolore cronico . Uno stato persistente dello stress ossidativo è direttamente responsabile del deposito di tessuto connettivo che subisce degenerazione fibrotica in numerosi organi e tessuti, fra cui i muscoli (fibromialgia).(2)

Le catecolammine influenzano la forza sviluppata dalla contrazione delle fibre muscolari, cioè, l'aumentano nelle fibre rapide (effetto "antifatigue") mentre la fanno diminuire in quelle lente.

Quindi, in conseguenza dell'attivazione simpatica, il comando motorio dell'alfa-motoneurone che appartiene all'unità motoria lenta(essenzialmente muscoli posturali antigravitari) dovrebbe aumentare se deve essere mantenuta la posizione eretta; cioè durante un aumento della risposta simpatica i muscoli antigravitari adottano una strategia motoria differente (per esempio, aumentando o il numero di unità motorie attive o la frequenza di scarica nelle singole unità motorie. Per una qualsiasi attività motoria che coinvolga i muscoli che hanno una composizione mista le unità motorie sono reclutate con un certo ordine, basato sul principio di grandezza di Henneman. Generalmente le fibre piccole, di tipo I, sono reclutate per prime e quindi sono, virtualmente, coinvolte in tutti i gesti motori, indipendente dalla forza della contrazione (Cinderella fibers, Fibre Cenerentola) che quindi rimangono attive per un lungo periodo ed hanno meno tempo di riposo. L'effetto affaticante dovuto all'azione del simpatico sulle fibre di tipo I peggiora il loro stato e le proprie prestazioni di lavoro. Questo effetto è probabilmente responsabile della sensazione di debolezza muscolare che proviamo nei muscoli antigravitari (quali i muscoli lunghi della schiena e gli estensori della gamba) durante una condizione di stress e paura. È probabile che questo meccanismo possa contribuire nel provocare la sensazione di debolezza muscolare spesso riferita dai pazienti con WAD.

Il sistema simpatico può modulare le informazioni sensoriali agendo sia a livello dei recettori sia lungo le vie di trasmissione. La prima azione, anche se riscontrata per un certo numero di recettori, non ha rilevanza significativa nella modificazione delle informazioni dolorifiche in circostanze fisiologiche. Mentre gioca un ruolo importante in circostanze patologiche, quando interviene qualche „fattore precipitante,, , come una lesione periferica del nervo che può derivare da un trauma o compressione, lesione dei tessuti molli, processi infiammatori o sensibilizzazione di importanti recettori. Il trauma da colpo di frusta è certamente una dei possibili fattori precipitanti. L'azione del sistema simpatico si svolge in particolare sulle fibre amieliniche o scarsamente mielinizzate,rispettivamente di tipo III e IV, che trasportano, le informazioni dolorifiche e quelle sulla condizione muscolare chimico-metabolica.

È generalmente riconosciuto che il sistema nervoso, sia al livello centrale che periferico, è coinvolto nei complessi meccanismi responsabili dell'inizio e/o del mantenimento del dolore cronico di svariata origine. Numerosi sono i meccanismi suggeriti, alcuni dei quali richiedono l'attivazione del sistema simpatico. In particolare, al livello periferico, una lesione del nervo può indurre la perdita di isolamento elettrico normale nelle fibre, che rende il neurone più accessibile alle sostanze diffusibili e può innescare la produzione di alfa-adrenocettori sulla membrana dei neuroni afferenti. Le catecolamine possono aumentare la scarica spontanea nelle afferenze sensoriali o modificare la loro risposta ad uno stimolo di prova. Le fibre danneggiate possono sviluppare proprietà

elettrogeniche di membrana anormali che possono condurre ad una comunicazione non-sinaptica fra diverse categorie di neuroni (conduzione efaptica, ephaptic transmission, cioè, un tipo di accoppiamento elettrico fra i neuroni che si esplicita attraverso un trasferimento elettrico diretto ,ovvero di informazioni, tra il soma di neuroni contigui) e conseguentemente alla produzione di dolore e delle sensazioni aberranti quali l'iperalgia meccanica e l'allodinia. Possono esserci cambiamenti morfologici come lo sprouting di fibre simpatiche postgangliari intorno al ganglio della radice dorsale, che vanno a formare strutture a "cestino" in stretto contatto con i neuroni sensoriali, aumentandone così l'eccitabilità nonché la loro attività spontanea ed evocando l'attività nei neuroni silenziosi. Deve essere sottolineato che, in un modello su ratto di lesione del nervo sciatico, questi cestini catecolaminergici cominciano a comparire quattro settimane dopo la lesione e crescono di numero fino a otto mesi dopo. Ancora non è stato stabilito dopo quanto tempo dall'evoluzione di questi cambiamenti morfologici si presenti il sintomo dolore in questo modello.

Inoltre, attraverso questi dati sperimentali non possiamo interpretare ciò che accade nei pazienti con WAD successivamente a una lesione di una struttura nervosa, come le fibre che innervano le faccette articolari, i gangli della radice dorsale, ecc.. Tuttavia, il messaggio che otteniamo da questi dati sperimentali è che, fra i numerosi meccanismi che contribuiscono alla generazione del dolore neuropatico, alcuni di loro sono molto rapidi poiché agiscono sui cambiamenti fisiologici delle strutture preesistenti, mentre altri, che implicano lo sviluppo di nuove strutture anatomiche (nuove fibre nervose o connessioni, nuovi vasi sanguigni) possono comparire molto più tardi.

Negli stati dolorosi dipendenti dal sistema simpatico, la simpatectomia chimica o chirurgica generalmente in un certo numero di modelli umani ed animali allevia il dolore e l'allodinia meccanica , mentre i sintomi possono essere riprodotti nei soggetti asintomatici tramite una somministrazione locale di catecolamine. Da quanto detto emerge chiaramente che l'aumento nell'attività simpatica indotta da un evento stressogeno può influenzare la generazione, il mantenimento e la percezione di dolore. I mediatori simpatici sono adibiti alla modulazione delle informazioni sensoriali, facendo parte della lista di tutti quei fattori responsabili dei processi di sensibilizzazione, di cui i meccanismi sono conosciuti soltanto parzialmente. In condizioni di dolore cronico, il caso può essere complicato dalle proprietà plastiche intrinseche dell'innervazione del simpatico e dall'influenza che esso esercita sul trofismo e sul fenotipo delle cellule vicine. La conoscenza dell'evoluzione di ciascuno di questi meccanismi multifattoriali, come pure il rapporto fra loro, sarebbe ovviamente di grande importanza per permetterci di intervenire con le misure terapeutiche giuste nel momento giusto.

Nel contesto della funzione motoria, le afferenze che provengono dai fusi neuromuscolari sono le più importanti poiché forniscono informazioni riguardanti la lunghezza del muscolo e la sua

velocità di contrazione (molto sensibili, registrano cambiamenti nell'ordine del micron). Queste informazioni sono usate dal sistema motorio per numerose funzioni, tra le quali il controllo passo-passo dei movimenti continui, il mantenimento del tono muscolare, il controllo posturale, così come per la programmazione e la coordinazione del movimento continuo.

È dimostrato che l'azione del sistema simpatico modifica le informazioni sensoriali che provengono dai fusi muscolari della mascella, del collo e della coscia in un certo numero di modelli animali da laboratorio. Questa azione è generalmente caratterizzata da una riduzione della sensibilità ai cambiamenti di lunghezza del muscolo, particolarmente esplicita nei muscoli del collo e della mascella. A questa azione inoltre è stata attribuita la notevole riduzione indotta dell'ampiezza sia dello scatto della mascella che del riflesso tonico di vibrazione dei muscoli della mascella. Ciò significa che la qualità delle informazioni propriocettive riguardo ai cambiamenti di lunghezza del muscolo è peggiorata ed è peggiorata conseguentemente anche la capacità del sistema di correggere le perturbazioni. Si è notato inoltre che l'attivazione simpatica interessa la scarica basale nelle afferenze fusali, inducendone aumenti o riduzioni. Anche se l'origine di questa differenza non è chiara, finora, questo effetto è di ovvia importanza poiché l'attività di base è responsabile del tono muscolare, attraverso il proprio supporto agli alfa motoneuroni, naturalmente insieme al sistema gamma. I pochi studi morfologici che sono stati effettuati a questo proposito confermano la presenza di innervazione del simpatico nei fusi neuromuscolari in un certo numero di muscoli animali, così come nei muscoli lombricali umani.

Le implicazioni possibili dell'azione simpatica sopra descritta sulle afferenze fusali possono essere solo ipotizzabili sulla base di ciò che ci è noto circa il ruolo di queste informazioni propriocettive nella funzione del corpo. Queste informazioni sono usate per una vasta gamma di funzioni, quali la cinestesia, per il controllo del movimento, la coordinazione e la progettazione, per apprendere i movimenti e le abilità motorie, per calibrare lo schema del corpo e la localizzazione visivo-uditiva nella tela degli stretti collegamenti fra i diversi sensi. Poiché i fusi probabilmente sono coinvolti in tutto questo, la differenza nelle varie funzioni potrebbe risultare alterata. In particolare, se ciò che è stato visto nei modelli animali è applicabile anche ai muscoli umani, la potente inibizione esercitata dal simpatico sulle informazioni propriocettive contribuirebbe a spiegare parecchi disordini nella funzione sensorimotoria osservata sui soggetti che soffrono di WAD, come per esempio gli impairments nella prestazione posturale in seguito a perturbazioni indotte, gli errori nella percezione della posizione e del movimento.

L'ipotesi di lavoro è che la ridotta qualità delle informazioni propriocettive, mantenuta prolungata nel tempo, potrebbe essere responsabile della riduzione dell'efficienza e della precisione nella scelta delle appropriate sinergie muscolari indispensabili per l'esecuzione dei movimenti corretti, che

comporta un danno al controllo motorio ed alla coordinazione dei movimenti programmati. Ciò può richiedere l'utilizzo di strategie alternative per migliorare la precisione del movimento, quale la co-contrazione degli agonisti e degli antagonisti, una circostanza che può condurre allo sviluppo delle mialgie.

L'esecuzione di qualsiasi programma motorio implica la produzione di un comando centrale parallelo che produca, in prima istanza, la concomitante attivazione dei motoneuroni che innervano i muscoli in esercizio e dei neuroni simpatici pregangliari ed in secondo luogo che regoli le funzioni vegetative per soddisfare alle esigenze di quella particolare azione motoria. Ogni volta che l'attività simpatica viene aumentata in risposta ad un agente stressogeno e questo stato viene mantenuto abbastanza a lungo, l'equilibrio programmato tra le funzioni motorie e vegetative può essere disturbato. Questo "outflow" eccessivo del simpatico risultante, che sarebbe adatto a mobilitare le risorse corporee per un esercizio più esigente, può diventare deleterio se tale esercizio non ha luogo (per esempio, lo stress durante un lavoro sedentario) e che potrebbe trasformarsi in un cofattore di uno stato patologico quale il dolore muscolare cronico e le malattie cardiovascolari.

SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA

Il danno tissutale dovuto ad un trauma o alla chirurgia conduce ad una risposta infiammatoria con il rilascio di ioni potassio, sostanza P, bradikina, prostaglandine ed altre sostanze (spesso chiamati, zuppa infiammatoria o di sensibilizzazione, inflammatory or sensitizing soup). Queste sostanze possono indurre una sensibilizzazione dei recettori periferici con cambiamenti nelle caratteristiche di risposta delle fibre afferenti primarie. Possono anche attivare i nocicettori normalmente silenti. Ancora, la risposta infiammatoria induce un'espressione genica nel ganglio della radice dorsale con conseguente aumento nella sintesi dei recettori periferici, che contribuisce all'aumento di sensibilità dei nocicettori. Lo stimolo nocicettivo prolungato può condurre ad una modifica nelle fibre periferiche: le fibre a-delta possono cominciare a sintetizzare dei recettori che sono normalmente trovati soltanto nelle fibre di tipo C, simulando così un viraggio fenotipico, con le fibre a-delta che adottano le caratteristiche delle fibre C. Questi eventi di sensibilizzazione mediano l'iperalgia primaria, in cui si verifica, nella zona lesionata, una riduzione della soglia del dolore ed un aumento di dolore agli stimoli sovra-soglia. La sensibilizzazione periferica infine provoca un aumento degli input nocicettivi al midollo spinale.

PLASTICITÀ DEL MIDOLLO SPINALE

Un input nocicettivo afferente prolungato può indurre un aumento reversibile nell'eccitabilità dei neuroni sensoriali centrali. Nei primi esperimenti sugli animali, è stato trovato l'importante ruolo del recettore n-metil D-aspartato (NMDA) nello sviluppo dell'ipereccitabilità del midollo spinale. L'attivazione dei recettori NMDA sembra essere collegata all'espressione della cicloossigenasi-2 (COX-2) nel midollo spinale e ci sarebbe un'importante evidenza nella funzione della COX-2 sull'inibizione della sensibilizzazione centrale nell'animale(9). Importante anche che l'espressione della COX-2 non è limitata solo alle strutture neurali connesse al luogo di infiammazione, ma coinvolge l'intero midollo spinale ed i centri soprasspinali. Questo fenomeno sembra essere mediato da fattori umorali, piuttosto che da una trasmissione neurale dell'input periferico nel midollo spinale e può essere responsabile, almeno in parte, di un'ipersensibilità generalizzata allo stimolo periferico, come quello evocato attraverso la stimolazione dei tessuti che sono distanti dal luogo della lesione. Risulta da alcuni studi, inoltre, un'espansione dei campi recettoriali di ogni singolo neurone del corno dorsale: gli input afferenti dalle zone adiacenti al campo recettoriale normale possono essere in grado di depolarizzare il neurone del corno dorsale ipereccitabile. Di conseguenza, uno stimolo periferico attiva un più alto numero di neuroni del corno dorsale e la iperalgesia può anche essere evocata nelle zone esterne all'area danneggiata. Le cellule gliali, che prima erano state considerate semplicemente come cellule di sostegno, divengono ora implicate negli stati di iperalgesia. Possono essere attivate da una lesione periferica e possono contribuire all'ipereccitabilità centrale. Ulteriori mutamenti strutturali profondi includono la distruzione degli interneuroni inibitori atto che contribuisce all'ipereccitabilità. Interessante, è come questo fenomeno venga evitato dagli NMDA-antagonisti. Dopo una lesione del nervo, le fibre a-delta che terminano normalmente in profondità nel corno dorsale possono germogliare per stabilire contatti sinaptici funzionali negli strati superficiali del corno dorsale, zona dove terminano le fibre C nocicettive. Ciò è una delle spiegazioni possibili per l'induzione della sensazione di dolore conseguente allo stimolo delle fibre a-delta per esempio attraverso uno stimolo tattile. Sia la sensibilizzazione centrale che l'ipereccitabilità dei neuroni del corno dorsale riducono la soglia di dolore trasportato dalle fibre a-delta e C mentre la sensibilizzazione periferica costituisce la causa dell'iperalgia primaria, (l'iperalgia che si riscontra direttamente nella zona lesionata), l'iperalgia secondaria (ovvero quella che si riscontra nelle aree sane adiacenti l'area lesionata) è il risultato dell'ipereccitabilità centrale. (6)

Lo stimolo meccanico trasmesso attraverso le fibre a-delta, che non produce dolore in condizioni normali, attiverebbe l'ipereccitabilità dei neuroni del corno posteriore, producendo, infine, la sensazione di dolore (allodinia).

VALUTAZIONE DELL'IPERECCITABILITÀ CENTRALE NEI PAZIENTI CON WAD

Dato che nei pazienti non è possibile fare una misurazione diretta a livello dei neuroni midollari, risulta impossibile estrapolare l'evidenza diretta dell'ipereccitabilità neuronale. In ogni modo, l'ipersensibilizzazione può essere studiata indirettamente attraverso test quantitativi sulla sensibilità. Tipicamente viene usato uno stimolo ai tessuti periferici la cui intensità viene aumentata gradualmente finché il paziente avverte dolore. L'intensità alla quale lo stimolo diviene doloroso è definita soglia di detezione, mentre l'intensità alla quale il dolore diviene intollerabile, è definita come soglia di tolleranza.

Alternativamente si può registrare l'intensità del dolore provocata da uno stimolo standardizzato.

Attraverso l'uso di queste metodiche, l'ipersensibilità viene oggettivata quando uno stimolo sensoriale evoca dolore ad una intensità di stimolo che generalmente non produce dolore nei soggetti normali (abbassamento della soglia dolorosa) o quando uno stimolo doloroso standardizzato evoca un dolore maggiore rispetto a quello evocato nei soggetti normali.

Esistono anche altri metodi per valutare la sensibilità ma la loro descrizione sconfinava dagli obiettivi di questo lavoro.

Nei suddetti esempi, tuttavia, il lettore potrebbe chiedersi se l'ipersensibilità allo stimolo sensitivo deriva da meccanismi periferici o centrali. Infatti, in realtà l'aumento della risposta dolorosa deriva anche dalla sensibilizzazione periferica, nella quale il fattore di sensibilizzazione (tipicamente, trauma o infiammazione) fa diminuire la soglia di attivazione dei nocicettori. Tuttavia, la sensibilizzazione periferica è limitata alla zona lesionata o infiammata. A questo livello, i tests sensoriali quantitativi non sono in grado di discriminare l'ipersensibilizzazione periferica da quella centrale. Per contro, ogni volta che si riscontra l'iperalgia dopo stimolo sensitivo nelle zone sane, la relativa causa deve essere un'ipereccitabilità del sistema nervoso centrale (ipersensibilità centrale). Effettivamente, non esiste alcuna prova che i meccanismi di sensibilizzazione periferica possano essere la causa di aumentata sensibilità al dolore nei tessuti sani. Di conseguenza, è generalmente accettato che lo stimolo della sensibilità dei tessuti sani riguarda gli stati di ipereccitabilità del sistema nervoso centrale.

Esaminando le soglie di detezione e di tolleranza del dolore in risposta ad uno stimolo elettrico al collo in pazienti con trauma da colpo di frusta ed in volontari sani si sono registrate soglie di dolore più basse nei pazienti che negli individui sani. L'assenza di danni tissutali ci suggerisce che la causa dell'iperalgia sia una sensibilizzazione centrale delle vie nocicettive.

In particolare, i risultati sono stati interpretati come iperalgia secondaria. Come accennato in precedenza, l'iperalgia secondaria è definita come l'aumento della percezione agli stimoli dolorosi

nelle zone sane attigue al tessuto danneggiato ed è stato dimostrato come sia determinata dalla sensibilizzazione centrale.(6)

Un' iniezione intramuscolare di una soluzione salina ipertonica induce tipicamente un dolore che dura pochi minuti sia nella zona d'iniezione (dolore locale) che alle zone che sono distanti dal luogo dell'iniezione (dolore irradiato).Nei pazienti con wad si sono registrati valori di dolore più alti, durata più lunga e zone più ampie di dolore locale e irradiato dopo iniezione intramuscolare di soluzioni saline ipertoniche, rispetto ad un gruppo di controllo sani. Inoltre sono state registrate soglie di dolore alla pressione più basse. Queste differenze sono state trovate sia al collo che alla gamba. Interessante notare, che parecchi pazienti hanno riferito dolore diffuso in tutta la gamba ed anche nell'arto controlaterale, cosa che non si è verificata negli individui sani. Questi dati suggeriscono che l'ipersensibilità al dolore non è limitata solo alle aree lese ed a quelle circostanti (iperalgisia primaria e secondaria), ma può anche estendersi all'intero sistema nervoso centrale. Più recentemente sono state misurate le soglie di dolore agli stimoli elettrici e termici, applicati sia a livello cutaneo che muscolare del collo e dell'arto inferiore, nei pazienti con wad e in un gruppo di controllo dei sani (5).Le rilevazioni sono state fatte prima e dopo iniezione di un anestetico locale nei muscoli dolorosi. I pazienti hanno dimostrato soglie di dolore più basse sia agli stimoli elettrici cutanei che a quelli muscolari, applicati sia al collo che all'arto inferiore. Ciò conferma i risultati ottenuti in precedenza d'ipersensibilità centrale generalizzata. Interessante,inoltre, è che le soglie di dolore allo stimolo termico sono risultate simili nei due gruppi.

CONCLUSIONI

La potente inibizione esercitata dal simpatico sulle informazioni propriocettive contribuirebbe a spiegare parecchi disordini nella funzione sensorimotoria osservata sui soggetti che soffrono di WAD, come per esempio gli impairments nella prestazione posturale in seguito a perturbazioni indotte, gli errori nella percezione della posizione e del movimento.

La ridotta qualità delle informazioni propriocettive, mantenuta prolungata nel tempo, potrebbe essere responsabile della riduzione dell'efficienza e della precisione nella scelta delle appropriate sinergie muscolari indispensabili per l'esecuzione dei movimenti corretti, che comporta un danno al controllo motorio ed alla coordinazione dei movimenti programmati. Ciò può richiedere l'utilizzo di strategie alternative per migliorare la precisione del movimento, quali la co-contrazione degli agonisti e degli antagonisti, una circostanza che può condurre allo sviluppo delle mialgie.

Esiste una chiara evidenza sul fatto che un trauma tissutale conduce ad un reversibile incremento dell'eccitabilità del sistema nervoso centrale. Inoltre la persistenza di dolore che è intesa come potente agente stressogeno tende ad aumentare l'attività del sistema simpatico che a sua volta produce dei cambiamenti organo-specifici che intervengono nel mantenimento del dolore.

Risulta un circolo vizioso tra dolore, attivazione del sistema simpatico ed ipereccitabilità primaria e secondaria con delle alterazioni che possono essere responsabili, almeno in parte, della persistenza di dolore dopo il trauma. La conoscenza dell'evoluzione di ciascuno di questi meccanismi multifattoriali, come pure il rapporto tra loro, sarebbe ovviamente di grande importanza per permetterci di intervenire con le misure terapeutiche più adatte nel momento giusto.

BIBLIOGRAFIA

- 1 (Adeboye K. A., Emerton DG, Hughes T.) Cervical sympathetic chain dysfunction after whiplash injury. *J R Soc Med.* 2000 Jul;93(7):378-9
- 2 (Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, Curatolo M.) Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain* 107:7-15, 2004
- 3 (Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L.) Sensory assessment of regional analgesia in humans. A review of methods and applications. *Anesthesiology* 2000;93:1517-30
- 4 (Grassi C, Deriu F, Passatore M.) Effect of sympathetic nervous system activation on the tonic vibration reflex in rabbit jaw closing muscles. *J Physiol (Lond)* 469:601-613, 1993
- 5 (LaMotte RH, Thalhammer JG, Torebjörk HE, Robinson CJ.) Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. *J Neurosci* 1982;2:765-81.
- 6 (Lars Arendt-Nielsen.) The role of central sensitisation in chronic whiplash pain.
- 7 (Lee KE, Thinnes JH, Gokhin DS, Winkelstein AB.) A novel rodent neck pain model of facet-mediated behavioural hypersensitivity: implications for persistent pain and whiplash injury
- 8 (Matsuo R, Ikehara A, Nokubi T, Morimoto T.) Inhibitory effect of sympathetic stimulation on activities of masseter muscle spindles and the jaw jerk reflex in rats. *J Physiol (Lond)* 483:239-250, 1995
- 9 (McCrory CR, Lindahl SG.) Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2002;95:169-76.
- 10 (Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH.) Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol (London)* 1992;448:765-80.
- 11 (Passatore M, Hellstrom F, Roatta S.) The role of the sympathetic nervous system in stress and pain
- 12 (Petersen F. S, Curatolo M.) Neuroplasticity--an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Med Wkly.* 2002 Jun 1;132(21-22):273-8. Review
- 13 (Roatta S, Windhorst U, Ljubisavljevic M, Johansson H, Passatore M.) Sympathetic modulation of muscle spindle afferent sensitivity to stretch in rabbit jaw closing muscles. *J Physiol (Lond)* 540:237-248, 2002