



MASTER IN RIABILITAZIONE DEI DISORDINI MUSCOLO SCHELETRICI

“Evidenze degli effetti della iperattività simpatica, indotta da stress, sulle funzioni del sistema muscolo-scheletrico”

Relatrice:

Valentina Spunton

Tesi di:

Rosangela Malacalza

Anno Accademico 2007-2008



INDICE

ABSTRACT		Pg. 3
MATERIALE E METODI		Pg. 3
INTRODUZIONE		Pg. 4
CAPITOLO I	<i>“Lo stress è un concetto scientifico che ha avuto la fortuna di divenire troppo noto ma anche la sfortuna di essere poco compreso”</i>	Pg. 6
CAPITOLO II	<i>“Influenza del SNS sulla circolazione: la riduzione del flusso sanguigno attraverso la vasocostrizione delle arteriole e degli sfinteri precapillari”</i>	Pg. 10
CAPITOLO III	<i>“Influenza del SNS sul sistema motorio: variazioni della contrattilità delle fibre muscolo-scheletriche”</i>	Pg. 14
CAPITOLO IV	<i>“Influenza del SNS sul sistema senso-motorio: riduzione della qualità delle informazioni propriocettive dei recettori dei fusi muscolari”</i>	Pg. 17
CAPITOLO V	<i>“Influenza del SNS sulla sensibilità nocicettiva: l’alterazione delle afferenze nocicettive”</i>	Pg. 21
CAPITOLO VI	<i>“Influenza del SNS sulla sensibilità sensomotoria: gli studi su soggetti umani”</i>	Pg. 27
CAPITOLO VII	<i>“SNS e Trigger Points miofasciali”</i>	Pg. 30
CAPITOLO VIII	CONCLUSIONI	Pg. 32
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI		Pg. 34

ABSTRACT

Le condizioni di stress fisico, psicologico e psicosociale possono incrementare l'out-flow simpatico. Gli studi sperimentali condotti su animali suggeriscono che gli effetti della iperattività simpatica sulla funzione motoria, si manifestino oltre che nella produzione di forza e nell'affaticabilità, anche nella modulazione delle afferenze dei fusi muscolari. Sono qui descritte le possibili implicazioni di queste azioni con la funzione sensomotoria e il dolore miofasciale

MATERIALI E METODI

La ricerca degli articoli relativi all'argomento di questa tesi è stata condotta attraverso il motore di ricerca PubMed.

Le parole chiave di ingresso utilizzate sono state: stress, autonomic, disease.

La cernita degli articoli è stata condotta analizzando, attraverso gli abstract, la loro pertinenza o meno all'argomento oggetto di studio e, in alcuni casi, ricorrendo ai Related links.

Gli articoli selezionati sono stati reperiti grazie alla collaborazione degli operatori del "Centro di documentazione e ricerca bibliografica" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Alcuni approfondimenti sono frutto della consultazione di testi specialistici, soprattutto di neuroscienze, disponibili c/o la Biblioteca dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana o c/o biblioteche private.

INTRODUZIONE

Oggigiorno esiste ormai un generale accordo nel considerare la condizione di stress, quando eccessiva e prolungata, come un fattore di rischio nella patogenesi del dolore muscolo-scheletrico. La relazione tra stress e sindromi dolorose croniche muscolari rappresenta un campo di studio sempre più vasto e frequentato poichè coinvolge l'essere umano nella totalità della sua sfera di esistenza bio-psico-sociale.

Per questo motivo ho scelto di occuparmi, in questa tesi, di un aspetto che riveste per i Fisioterapisti un particolare interesse: l'interazione tra il sistema Simpatico e il sistema Somato-senso-motore anche in relazione alle sindromi dolorose croniche muscolari la cui insorgenza e mantenimento sembra essere associata allo stress.

In questi ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di varie ricerche sperimentali condotte su animali che evidenziano come l'interazione tra SNS e Sistema Motorio non si espliciti soltanto nelle funzioni vegetative classicamente conosciute.

L'incremento dell'out-flow simpatico in condizioni di stress indurrebbe una vasocostrizione delle arteriole e degli sfinteri precapillari, variazioni nella contrattilità delle fibre muscolari, una diminuzione della sensibilità propriocettiva dei fusi muscolari e l'alterazione della sensibilità nocicettiva.

Questo coinvolgimento del SNS nella modulazione della sensibilità somatica e, di conseguenza, nel controllo della integrazione sensomotoria potrebbe, se alterato, influenzare la funzione motoria, dai semplici riflessi ai movimenti coordinati e condurre nel tempo all'adozione di strategie alternative di compenso motorio non ottimali e a posture scorrette.

E' stato così ipotizzato che l'azione dell'iperattività simpatica sulla funzione muscolare e sul controllo motorio in condizioni di stress possa essere un possibile meccanismo di insorgenza nel dolore muscolare cronico.

Questo lavoro ha quindi l'obiettivo di descrivere, alla luce delle più recenti evidenze, i possibili meccanismi fisiopatologici attraverso i quali il SNS sembri giocare un ruolo, in condizioni di stress, nella funzione motoria e/o nell'insorgenza e nel mantenimento del dolore muscolare cronico.

CAPITOLO I

“Lo stress è un concetto scientifico che ha avuto la fortuna di divenire troppo noto ma anche la sfortuna di essere poco compreso”

Hans Selye

Il termine “stress” fu coniato per la prima volta negli anni '30 da Hans Steyle, un endocrinologo americano di origine austroungarica, che studiava gli effetti prodotti dall'iniezione di sostanze irritanti nei gatti.

Nei suoi esperimenti Seyle aveva notato, nei suoi esperimenti, che tali effetti (infiammazione della corteccia adrenalina, atrofia del timo, ulcere gastriche e duodenali) erano sempre gli stessi e che presentavano caratteristiche simili ai sintomi osservati in persone affette da patologie diverse.

Definì la sue prime descrizioni degli effetti di agenti nocivi con il termine “stress” e, da allora, questo termine è entrato a far parte del lessico di vari altri linguaggi.

Non mi addentrerò oltre nei successivi studi di Seyle che lo portarono a definire la “Sindrome generale di Adattamento” (GAS) per descrivere la risposta automatica, inconsapevole e sistemica dell'organismo a qualsiasi tipo di stressors, anche a quelli che normalmente riteniamo utili e piacevoli.

Ho voluto accennare al significato originario di “Stress” perché da questo sono derivate una miriade di interpretazioni a volte confondenti e non esiste ancora una definizione di “stress” universalmente accetta.

Nell'oggi vi è comunque accordo nel descrivere lo stress come quello stato particolare in cui il cervello risponde in modo aspecifico a stimoli/informazioni che interpreta eccessivi da un punto di vista quantitativo o minacciosi da quello qualitativo.

Tali risposte adattative sono correlate sia al tipo di stressor (fisico-psichico-sociale) sia alla percezione soggettiva di questo, sono finemente modulate e vanno da reazioni molto localizzate a condizioni generali sistemiche.

La classica risposta generalizzata allo stress è una potente reazione chiamata “lotta o fuggi” che ha luogo appena un cambiamento delle condizioni ambientali richiede una risposta veloce che ha l’obiettivo di promuovere la sopravvivenza e ripristinare l’omeostasi.

In questa fase di stress acuto il cervello attiva due sistemi: il sistema ipotalamo-ipofisi-corticosurrenale e il sistema simpatico-adrenergico, assicurando così la mobilitazione delle energie immagazzinate e il loro trasporto agli organi viscerali o muscolo-scheletrici impegnati nelle risposte motorie comportamentali.

Gli effetti di questa attivazione sono: l’incremento della funzione respiratoria, della pressione del sangue e della frequenza cardiaca, la redistribuzione del sangue agli organi, la mobilitazione e l’aumentata distribuzione di sostanze energetiche al cervello e ai muscoli mentre, contemporaneamente, attraverso l’inibizione del sistema parasimpatico, vengono disattivati quei sistemi non essenziali in questa fase come quello alimentare, renale, immune e sessuale.

Un’altra importante azione del simpatico in situazione di stress acuto coinvolge la percezione sensoriale e, in particolare, quella del dolore poiché induce una analgesia temporanea (Binder W. et al.).

Tutte queste reazioni, come ho già espresso, sono funzionali alla sopravvivenza e all’adattamento dell’organismo alle mutevoli condizioni ambientali e, nella fase acuta, seguono un loro andamento che, nella fisiologia, si conclude con il ristabilimento della omeostasi.

La situazione però cambia completamente quando lo stress è eccessivo o si prolunga nel tempo perché l'incremento non più temporaneo dell'out-flow simpatico diventa uno stato cronico con effetti negativi che possono coinvolgere l'individuo sul piano organico, muscolo-scheletrico, psichico e/o sociale.

Dati epidemiologici mostrano che stress di natura diversa e relativi, per esempio, al lavoro, a impegno fisico o mentale, a condizioni psicosociali ecc., e che sono caratterizzati da una iperattività simpatica, possono essere considerati come co-fattori nell'insorgenza della sindrome dolorosa cronica che riguarda il sistema muscolo-scheletrico (Nilsen et al.; Larsson et al.).

L'interazione tra SNS e sistema motorio è stato ed è attualmente al centro di numerosi studi in ambito neurofisiopatologico.

Le più recenti ricerche sperimentali condotte su animali suggeriscono che l'incremento nell'out-flow simpatico induca:

- Riduzione della perfusione sanguigna, che è un fattore inseparabile del dolore muscolare, attraverso la vasocostrizione delle arteriole e degli sfinteri precapillari
- Variazioni nella contrattilità delle fibre muscolari, accrescendo la forza contrattile nelle fibre muscolari veloci ed esercitando una azione affaticante in quelle lente
- Riduzione della qualità delle informazioni propriocettive dei recettori fusali
- Alterazioni delle informazioni nocicettive

Non bisogna dimenticare che queste reazioni si aggiungono al già noto coinvolgimento del SNS da parte di stimoli chimici e meccanici provenienti dai muscoli attivi e relativi al dolore e fatica (riflesso somato-simpatico).

Da questi risultati emerge che il SNS è potenzialmente in grado di influenzare la funzione motoria poiché i fusi muscolari giocano un ruolo rilevante nel controllo e nella coordinazione dei

movimenti in atto, della postura così come nella programmazione dei movimenti.

Sebbene resti da verificare questa influenza nell'uomo, si potrebbe considerare il disturbo sulla funzione muscolare e sul controllo motorio causato da stress come un possibile meccanismo nelle sindromi dolorose muscolari croniche.

CAPITOLO II

“Influenza del SNS sulla circolazione: la riduzione del flusso sanguigno attraverso la vasocostrizione delle arteriole e degli sfinteri precapillari”

L'irrorazione sanguigna dei muscoli scheletrici attivi è regolata da due meccanismi antagonisti. L'attivazione del SNS, attraverso un comando centrale o azioni riflesse, induce una vasocostrizione generalizzata delle arteriole e degli sfinteri precapillari ma questa azione viene antagonizzata e superata dalla vasodilatazione metabolica (Passatore e Roatta).

Per questo motivo la diminuzione del flusso ematico cutaneo delle dita è utilizzata clinicamente e sperimentalmente come indicatore dell'incremento dell'out-flow simpatico in condizioni di stress.

In uno studio sugli effetti di stress psicofisico sul m. trapezio (Larsson et al.) durante l'esecuzione di un compito motorio con carico costante, la diminuzione della perfusione cutanea delle dita associato all'aumento della frequenza cardiaca (altro indicatore di stress) segnalavano l'evidente attivazione del SNS in situazione di stress mentale. Gli autori ipotizzano che questi risultati possano implicare una relazione tra le situazioni lavorative caratterizzate da carichi statici e ripetitivi a livello dei m. delle spalle e stress psicologico.

In un altro studio (Nielsen et al.) sulle risposte autonome e muscolari in soggetti sani sottoposti in laboratorio ad uno stress mentale per 60 minuti, è stato osservato che le risposte simpatiche di innalzamento della P sanguigna e di riduzione del flusso cutaneo nelle dita si protraggono nel tempo più a lungo degli altri indicatori di stress considerati.

Quando c'è uno squilibrio nella perfusione ematica dovuto o ad una eccessiva vasocostrizione simpatica o ad una insufficiente vasodilatazione metabolica, la riduzione del flusso sanguigno causa ipossia ed effetti tossici per l'inadeguato smaltimento dei rifiuti (Passatore e Roatta).

In questa situazione vengono prodotti radicali liberi il cui stress ossidativo intracellulare potrebbe essere responsabile della infiammazione, danno e dolore cronico muscolare durante i movimenti.

Inoltre una condizione persistente di stress ossidativo provoca il deposito di tessuto connettivo sottoposto a degenerazione fibrotica in numerosi tessuti e organi compresi i muscoli, come osservato nella fibromialgia.

Un altro fattore da non sottovalutare è la pressione intramuscolare conseguente all'attività contrattile che, comprimendo i piccoli e grandi vasi, può ridurre il flusso ematico aggravando la condizione di anossia nel muscolo.

Questo fenomeno è stato osservato in tutti i muscoli quando avvengono contrazioni che solo in piccola parte appartengono a sforzi volontari massimali e che variano in relazione alla forma e massa muscolare, al tipo di contrazione, alla posizione degli arti e ai carichi esterni.

Queste osservazioni diventano particolarmente rilevanti nel caso di contrazioni mantenute a lungo nel tempo come quelle richieste per il mantenimento posturale.

Dati clinici e sperimentali tratti da modelli animali suggeriscono una relazione di causa effetto tra le condizioni di ipossia/ischemia e la mialgia cronica.

Larsson et al. hanno registrato la microcircolazione in pazienti con mialgia cronica del m.trapezio (sindrome dolorosa cervico-

brachiale) e hanno trovato nel lato più doloroso una significativa riduzione del flusso sanguigno e una elevata tensione muscolare. Il gruppo di Thornell, che ha eseguito biopsie muscolari su pazienti con mialgia cronica del m. trapezio lavoro-dipendente, ha fornito in questo contesto dati morfologici rilevanti di carattere morfologico; in questo muscolo si possono verificare dei cambiamenti strutturali in relazione allo squilibrio tra il rifornimento vascolare e l'area cross-sectional delle fibre muscolari sia di tipo I che IIa.

Come già accennato, questo disturbo nella microcircolazione può causare un ostacolo nella diffusione delle sostanze nutritive, nella distribuzione dell' O₂, nella rimozione di sostanze metaboliche infiammatorie e CO₂ e questa condizione, se mantenuta nel tempo, può esitare in processi degenerativi e indurre e/o mantenere il dolore muscolare.

Inoltre l'alterata concentrazione di metaboliti nell'interstizio intercellulare può attivare le afferenze muscolari chemosensibili del gruppo III e IV, nelle quali sono incluse quelle dolorifiche. Queste afferenze esercitano complesse azioni riflesse sui neuroni spinali dando origine ai cosiddetti "positive feedback loops", circoli viziosi che, a loro volta, conducono ad una alterazione sia della coordinazione intra e intermuscolare sia dei meccanismi nocicettivi centrali (Passatore e Roatta).

E' interessante notare che, in situazione di stress, non tutti i muscoli si comportano nella stessa maniera.

Per esempio in soggetti umani sani sottoposti ad un compito mentale stressante, la risposta emodinamica indotta dal simpatico variava molto nei diversi muscoli della mascella e il m. massetere appare più coinvolto del m. temporale dalla riduzione del flusso ematico.

Se ciò fosse confermato anche su altri muscoli, si potrebbe giustificare su questa base la diversa disposizione presentata dai muscoli alla fatica e alla mialgia.

CAPITOLO III

“Influenza del SNS sul sistema motorio: variazioni della contrattilità delle fibre muscolo-scheletriche”

Il SNS potrebbe riguardare la produzione di forza e l'affaticabilità muscolare attraverso la modulazione diretta del meccanismo contrattile intracellulare. L'azione tardiva differisce nei differenti tipi di fibre (Passatore e Roatta).

A questo proposito conosciamo da tempo l'effetto delle catecolamine sulla forza sviluppata dalla contrazione delle fibre muscolari, effetto ben visibile nelle modificazioni del twitch (risposta muscolare ad un singolo impulso elettrico): nelle fibre muscolari a contrazione veloce si osserva un incremento nello sviluppo della forza contrattile e una durata maggiore, viceversa in quelle a contrazione lenta si osserva una sua diminuzione e una durata minore (Passatore e Roatta).

Al momento vi è incertezza nell'attribuire un significato fisiologico al potenziamento delle fibre a contrazione veloce. Questo effetto è stato osservato: nei muscoli masticatori di coniglio dove era in parte mediato dalla noradrenalina co-transmitter NPY; nei muscoli degli arti quando venivano iniettate alte dosi di adrenalina o quando lo splancnico simpatico veniva stimolato con alte frequenze.

Al contrario, l'effetto inibitore sulle fibre muscolari a contrazione lenta poteva essere evocato iniettando dosi più basse di adrenalina oppure con l'attivazione simpatica riflessa ottenuta con uno stimolo ipossico e si può quindi pensare che ciò possa avere una ricaduta clinicamente significativa in condizioni fisiologiche.

Nei muscoli composti da unità motorie “miste”, le unità motorie sono reclutate in un certo ordine basato sul “size principle” di Henneman (1957). In generale le piccole unità motorie di tipo I sono reclutate per prime (a bassa forza di contrazione) e sono perciò coinvolte in tutti gli atti motori, indipendentemente dalla forza della contrazione, rimangono attive a lungo nel tempo ed hanno meno tempo per riposare (“Cinderella fibres”). L’effetto “affaticante” dell’attività simpatica sulle fibre di tipo I peggiora le loro condizioni di lavoro e la performance.

Questo effetto è stato ben studiato in modelli sperimentali in vivo e in vitro e sembra essere particolarmente potente nei muscoli della mascella se confrontato con quelli degli arti.

In esperimenti più recenti condotti su preparati in vitro di muscoli diversi confermano gli effetti sopra menzionati delle catecolamine sulla contrattilità muscolare osservata in vivo, ad eccezione dell’incremento dell’ampiezza del twitch che, occasionalmente, è riportato anche nelle fibre a contrazione lenta.

Questa discrepanza è stata attribuita alla differenza tra i modelli sperimentali in vivo e in vitro e cioè ai possibili effetti dell’anestetico, degli ormoni circolanti e dei livelli basali diversi dei mediatori intracellulari coinvolti.

Sembra che vi sia una differenza anche per i relativi recettori nei differenti muscoli e specie.

I beta2-adreno recettori sono i più coinvolti e la modulazione adrenergica della contrattilità muscolare riveste un ruolo particolare perché questi recettori sono presenti diffusamente sul sarcolemma, in particolare delle fibre muscolari a contrazione lenta che costituiscono la maggior parte dei muscoli antigravitari. Ciò è particolarmente rilevante in questo contesto perché l’effetto di riduzione del twitch che il simpatico ha su queste fibre implica

una riduzione della forza sviluppata durante le contrazioni subtetaniche, che sono poi quelle utilizzate normalmente dai muscoli scheletrici attivi.

Di conseguenza vi è un incremento nei comandi motori ai motoneuroni alfa che innervano le unità muscolari lente perché i muscoli sviluppino la stessa forza per mantenere la corretta postura e ciò è in accordo con le osservazioni cliniche di debolezza muscolare avvertita a livello dei muscoli antigravitari in soggetti umani durante situazioni di stress.

CAPITOLO IV

“Influenza del SNS sul sistema senso- motorio: riduzione della qualità delle informazioni propriocettive dei recettori dei fusi muscolari”

In una overview del 2007 sulla interazione tra SNS e funzione scheletromotrice, i ricercatori italiani Roatta e Passatore riportano i risultati di uno studio condotto sui muscoli della mascella di coniglio. In questo studio sono stati utilizzati tre protocolli sperimentali nei quali è stato misurato l'effetto della stimolazione di nervi simpatici cervicali (CSN) sulla scarica afferente fusale, sul riflesso di allungamento evocato negli stessi muscoli e sul ritmo masticatorio indotto dalla stimolazione della corteccia masticatoria cerebrale.

Questi esperimenti mostrano che la stimolazione CSN produce una considerevole riduzione dei riflessi, una alterazione dei movimenti masticatori e un disturbo nell'adattamento alle perturbazioni.

Tutti questi effetti sono stati attribuiti alla depressione indotta dal simpatico nella sensibilità dei recettori fusali, osservata nelle afferenze di tipo I e II.

Questi dati sono supportati da studi morfologici che riportano un'alta densità di recettori adrenergici non vascolari nelle fibre intrafusali della mascella di coniglio (Bombardi); Barcker e Saito descrivono terminali adrenergici nella capsula fusale che non sono associati a vasi sanguigni intracapsulari ma sono adiacenti ai terminali sensoriali o in associazione neuroeffettiva con le fibre intrafusali e infine è stata rilevata la presenza di NPY co-transmitter di noradrenalina nelle fibre intrafusali dei m. lombricali umani (L.E. Thornell, comunicazione personale).

Per entrare più nel dettaglio dei meccanismi attraverso i quali l'attivazione del SNS sembri operare questo controllo diretto sui fusi muscolari accennerò ad alcuni studi sperimentali particolarmente interessanti in questo senso e colgo questa occasione per comunicare anche il senso di "orgoglio" con il quale ho scoperto come le ricerche condotte dai nostri ricercatori italiani, Roatta e Passatore, rivestano un ruolo e godano di un meritato prestigio a livello internazionale.

Alcuni ricercatori (Hellstrom et al) hanno investigato le influenze simpatiche sui m. trapezio e splenio di gatti anestetizzati perché questi muscoli sono frequentemente coinvolti nel dolore muscolare cronico umano. La stimolazione elettrica dei nervi simpatici cervicali (CSN) a 10Hz deprimeva la velocità di scarica della maggior parte dell'attività AFF dei fusi muscolari (MSAs) del m. trapezio e splenio e coinvolgeva la sensibilità della MSAs ai cambiamenti sinusoidali della lunghezza muscolare.

Questo studio, oltre a mostrare l'influenza dell'out-flow simpatico sulle MSAs presenta anche due approfondimenti interessanti:

- il blocco della giunzione neuromuscolare con pancuranium non induceva cambiamenti nelle risposte delle MSAs alla stimolazione CSN mostrando che queste risposte non dipendevano da variazioni nelle attività extrafusali o fusimotorie
- l'interruzione completa del flusso ematico nei m. testati (l'arteria subclavicolare era stata clampata), non ha coinvolto la scarica MSA in sé, né ha ridotto la latenza dell'effetto indotto dal simpatico né ha impedito il ritorno della scarica fusale al valore di controllo quando l'arteria era ancora chiusa e il flusso ematico a 0, di conseguenza l'ipossia/anossia muscolare non è una tra le cause maggiori degli effetti simpatici osservati sulla scarica fusale mentre si rafforza l'ipotesi di una azione diretta del simpatico sul fuso.

In un altro studio (Passatore e Roatta 2007) è stata investigata la modulazione operata dal SNS sui riflessi della mandibola e i movimenti masticatori nei conigli. Anche in questo caso venivano stimolati elettricamente i nervi simpatici cervicali (CSN) e le afferenze fusali del m.mandibolare erano registrate extracellularmente dal nucleo trigeminale mesencefalico. I risultati hanno evidenziato una generale riduzione della velocità basale di scarica e una notevole decrescita nella grandezza del riflesso semplice (soprattutto miotattico) e del riflesso tonico di vibrazione. Una ulteriore stimolazione, nello stesso modello animale, dell'area masticatoria corticale (CRjMs: movimenti ritmici mascellari evocati corticalmente), evocava un pattern basale coordinato masticatorio alterato e una diminuita efficacia nell'aggiustamento masticatorio a perturbazioni imposte dall'esterno. Questo risultato suggerisce che il SNS potrebbe mediare un disturbo nel controllo a feed-back del movimento, per esempio nella correzione di perturbazioni impreviste.

Ma i ricercatori, partendo dal concetto che il contributo della attività dei fusi muscolari al controllo motorio non è limitato al riflesso di aggiustamento della lunghezza muscolare ma concerne anche funzioni di più alto livello (apprendimento motorio, calibrazione dello schema corporeo, controllo motorio feed-forward ecc.), hanno studiato se la depressione indotta dal simpatico sulla MSA può riguardare anche l'aspetto più sofisticato del controllo motorio.

Con un ingegnoso e sofisticato meccanismo hanno interrotto per un certo numero di cicli la fase di chiusura della mandibola pochi mm prima della sua chiusura per evitare il coinvolgimento, durante l'esperimento, dei meccanocettori peridontali nei riflessi mandibolari e nell'attivazione anticipatoria del massetere, come accade normalmente quando, mangiando, i denti incontrano il

bolo da masticare. I risultati preliminari indicano che entrambe le componenti, riflessa e anticipatoria, sono attenuate dalla stimolazione simpatica.

Tutte queste osservazioni funzionali puntano verso un controllo diretto operato dal SNS sui fusi muscolari e sono supportati dai dati recenti ottenuti da Bombardi et al. che, con tecniche immunoistochimiche sui muscoli masticatori dei conigli, confermano la presenza di una innervazione simpatica non vascolare in stretta associazione con le fibre intrafusali nell'88,1% dei fusi muscolari testati. Inoltre hanno anche evidenziato adrenorecettori alfa 1° nella regione polare delle fibre intrafusali, sia di quelle a borsa nucleare che di quelle a catena nucleare, ciò suggerisce che il mediatore simpatico modula la scarica afferente fusale modificando il meccanismo di entrambi i tipi di fibre intrafusali.

Anche le osservazioni preliminari di Thornell (comunicazione personale) che indicano la presenza di siti che liberano NPY e recettori in un gran numero di fibre intrafusali, a borsa e a catena, nei m.lombricali umani vanno in questa direzione.

Tutti i ricercatori comunque commentano che sono necessari ulteriori studi per provare o meno questi risultati e che, anche se resta ancora da stabilire questa influenza nell'uomo, si potrebbe considerare il disturbo sulla funzione muscolare e sul controllo motorio derivato da stress come un possibile meccanismo nell'insorgenza e/o nel mantenimento del dolore muscolare cronico.

CAPITOLO V

“Influenza del SNS sulla sensibilità nocicettiva: l’alterazione delle afferenze nocicettive”

Già dal 1898 Ruffini ipotizzò l’esistenza di innervazione simpatica dei fusi muscolari. Negli anni ’60 le registrazioni extracellulari su cellule che rispondevano all’input fusale muscolare, mostrarono che la frequenza della scarica fusale aumentava durante la stimolazione del tronco simpatico lombare di gatto ma non si sapeva, allora, se questo era un effetto dato dalla vasocostrizione o dalle efferenze simpatiche sui fusi.

Le evidenze di una connessione tra SNS e sist. somatico vengono più tardi, quando furono trovati terminali adrenergici dentro la capsula fusale e gli studi successivi hanno mostrato che il SNS può modulare l’informazione sensoriale agendo sia sui recettori che lungo i canali di trasmissione degli stimoli. In condizioni fisiologiche queste azioni non sono rilevanti nel modificare l’informazione nocicettiva. Diventano invece potenti quando, in condizioni patologiche, interviene un fattore scatenante come la lesione di un nervo periferico da trauma o compressione, il trauma del tessuto molle, processi infiammatori o l’antecedente sensibilizzazione dei relativi recettori. Per esempio il colpo di frusta, che contempla molte di queste condizioni, può essere uno dei possibili fattori scatenanti. Sono molte le forme di dolore cronico regionale che presentano sintomi autonomici come sudore e disregolazione nell’area interessata.

In queste sindromi il dolore è mantenuto dall’innervazione simpatica efferente o dalle catecolamine circolanti ed è mitigato dal blocco del simpatico, per questo motivo viene chiamato SMP (sympathetically-maintained pain).

E' stato osservato che uno stress acuto induce dolore in pazienti con varie sindromi dolorose croniche e che questo effetto è generalmente indipendente dalle variazioni dell'attività EMG nei muscoli relativi (Nilsen).

Koltzenburg suggerisce che il SMP possa essere un sintomo di numerosi disturbi e che l'intensità del SMP e del dolore non simpatico-dipendente possano variare nei diversi disturbi così come nelle diverse fasi dello stesso disturbo.

L'azione del simpatico è esercitata particolarmente sulle fibre di tipo III mielinizzate e di tipo IV non mielinizzate, che trasportano informazioni relative alla nocicezione e allo stato chimico-metabolico del muscolo..

Uno tra i meccanismi, trovati negli animali, con i quali il SNS può alterare l'informazione nocicettiva riguarda la sofferenza del nervo periferico. Questa noxa può causare una perdita del normale isolamento elettrico nelle fibre afferenti, rendere questi neuroni più accessibili alle sostanze diffuse e stimolare la produzione di alfa-adrenocettori sulla membrana dei neuroni afferenti primari.

In queste condizioni, sia la noradrenalina rilasciata dai terminali simpatici, sia le catecolamine rilasciate in circolo dalle ghiandole adrealiniche, possono evocare il dolore eccitando un certo numero di nocicettori cutanei e/o accrescendo la loro reattività agli stimoli nocicettivi.

Le fibre colpite potrebbero sviluppare proprietà elettriche di membrana anomale che si sommano alla perdita dell'isolamento elettrico normale.

Ciò potrebbe condurre ad una sinapsi "ephaptic" (tipo di accoppiamento elettrico tra due neuroni contigui che implica un trasferimento diretto di corrente), fra neuroni appartenenti a classi diverse.

Questo meccanismo potrebbe generare il dolore e sensazioni aberranti come l'iperalgesia meccanica (basata sulla sensibilizzazione sia periferica che centrale) nella zona lesa e l'allodynia tattile (dovuta alla facilitazione centrale) nelle aree adiacenti.

E' interessante annotare che ciascuno dei meccanismi coinvolti nell'iperalgesia è soggetto o è l'espressione della plasticità neuronale e cioè della capacità dei neuroni di cambiare la loro funzione, il profilo chimico, la struttura così come il circuito sinaptico e le connessioni nella corda spinale.

In un modello sperimentale di topo, l'insulto delle faccette articolari si associa a cambiamenti fenotipici nei neuroni nei gangli delle radici dorsali che innervano C5/C6 e a sensazioni di dolore nel rachide cervicale. In particolare le capsule delle faccette articolari contengono piccole fibre nervose non mielinizzate immunoreattive al CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina, un neurotrasmettitore rilasciato dalle fibre afferenti dei nocicettori che induce, nella zona adiacente a quella direttamente lesa, vasodilatazione, edema e liberazione da parte dei mastociti di istamina, la quale può stimolare i nocicettori polimodali e sensibilizzare i nocicettori silenti). Dopo lesioni della faccetta articolare, una sottopopolazione di grandi neuroni mielinizzati nei gangli delle radici dorsali, che sono di solito sensibili agli stimoli meccanici e non a quelli dolorosi e che normalmente non producono il peptide correlato al gene della calcitonina, iniziano a produrlo.

Dagli esperimenti di Woolf et al. sul territorio lombare derivano altre importanti acquisizioni sui cambiamenti fenotipici che avvengono dopo un insulto nervoso periferico nelle fibre sensoriali A, che sono il correlato morfologico di una riorganizzazione centrale e di un processo sensoriale alterato.

Terminali di fibre A germogliano dai loro profondi siti delle lamine del corno posteriore (lamine III-IV dove sono elaborati stimoli non nocicettivi), si dirigono dove di solito terminano le piccole fibre C nocicettive (lamine I-II) e fanno contatti sinaptici funzionali con le fibre C. Come sottolineano Woolf e Salter, i cambiamenti che risultano a livello del tessuto connettivo potrebbero essere un fattore nella natura di molte neuropatie dolorose intrattabili.

Una condizione di “ipersensibilizzazione centrale” potrebbe spiegare, almeno in parte, la presenza di dolore in assenza di un danno percepibile nel tessuto come si ha spesso nel colpo di frusta, nella cervicalgia cronica e nella fibromialgia.

A ciò si aggiungono dati morfologici sullo sprouting delle fibre simpatiche postganglionari intorno alle cellule somatiche nei gangli delle radici posteriori e che formano strutture “basket-like”.

Questo contatto stretto con i neuroni sensitivi potrebbe causare la loro eccitabilità, incrementare la loro attività spontanea e/o attivare neuroni silenti.

In un modello di lesione del nervo sciatico nel topo, questo “baskets” catecolaminergico inizia ad apparire 4 settimane dopo la lesione e accresce nel numero dopo 8 mesi. Tuttavia in questo modello non è ancora stabilito a quale grado il sintomo doloroso mostri lo stesso corso di questi cambiamenti morfologici.

Inoltre sulle fibre efferenti simpatiche si possono generare delle “varicosità” ed essere prodotti alfa-adrenocettori sulla membrana plasmatica di neuroni afferenti assotomizzati.

In lavori recenti è stata eseguita in un topo la compressione costante della innervazione del labbro inferiore (Grelik et al.) e delle zampe posteriori (Yen et al.). Gli autori hanno osservato uno sprouting simpatico significativo, rispettivamente temporaneo e permanente, nelle aree del derma superficiale che di solito non

contiene fibre simpatiche. Inoltre queste fibre simpatiche ectopiche non innervano vasi sanguigni ma formano un nuovo arrangiamento delle fibre che sono avvolte intorno allo sprouting delle fibre nocicettive peptidergiche.

Yen et al. ipotizzano che questo nuovo sviluppo delle fibre dopo una lesione nervosa potrebbe giocare un ruolo importante nella insorgenza e mantenimento dell' SMP dopo lesioni parziali di nervo.

La sensibilizzazione alla noradrenalina si può anche verificare in afferenze primarie intatte come conseguenza della infiammazione tissutale. Levine ipotizza che questa sensibilizzazione non sia dovuta all'azione diretta della noradrenalina sulle fibre sensoriali, ma sia mediata dal rilascio di prostaglandine dai recettori alfa2 adrenergici sui terminali simpatici. I terminali simpatici sembrano essere coinvolti nella sensibilizzazione nocicettiva indotta dalla bradichinina e dall'NGF (nerve growth factor), entrambi sostanze rilasciate in tessuti danneggiati o infiammati. Casualmente lo stesso meccanismo potrebbe contribuire allo stravasamento di plasma sinoviale che dipende dalla presenza di neuroni simpatici postganglionari intatti, anche quando questi non sono attivi.

In condizioni di dolore cronico, il quadro si può complicare per le proprietà plastiche intrinseche del SNS e per la sua influenza sul trofismo e sul fenotipo delle cellule vicine.

Nelle condizioni di SMP, il dolore e l'allodinia meccanica possono essere in genere alleviati dalla simpatectomia chimica o chirurgica in un certo numero di modelli umani e animali mentre i sintomi possono essere riprodotti in soggetti asintomatici con la somministrazione locale di catecolamine anche se questo non si verifica in tutti gli stadi della malattia.

Da questi dati emerge chiaramente che l'iperattività simpatica indotta da stress e in presenza di un fattore scatenante, potrebbe influenzare l'insorgenza, il mantenimento e la percezione del dolore.

Una osservazione importante è che tra i numerosi meccanismi che contribuiscono al dolore neuropatico, alcuni agiscono molto velocemente poiché contano su variazioni fisiologiche mentre altri, che richiedono lo sviluppo di nuove strutture anatomiche (nuove fibre o connessioni nervose, nuovi vasi sanguigni), potrebbero apparire più tardi.

CAPITOLO VI

“Influenza del SNS sulla sensibilità sensomotora: gli studi su soggetti umani”

Per quanto sia ben documentata la modulazione del SNS sull'attività afferente fusale, è attualmente molto discussa la sua rilevanza nell'uomo.

Numerosi gruppi di ricerca hanno investigato in uomini sani le possibili alterazioni nella propriocezione o nel controllo motorio a seguito di un incremento acuto dell'out-flow simpatico provocato da stimoli di diversa tipologia.

Matre e Knardahal hanno ad esempio espresso dei dubbi sulle implicazioni funzionali di questo potenziale ponte tra SNS e sist. somato-motore perché tutte le ricerche fin qui menzionate sono state condotte su conigli, gatti o topi anestetizzati o decerebrati. Hanno perciò condotto uno studio su umani sani con lo scopo di determinare se una attività simpatica elevata (MSA) può alterare la propriocezione. Hanno selezionato 8 soggetti sani (6 femmine e 2 maschi tra i 25/43 anni) nei quali è stata misurata la soglia di percezione del movimento di flessione/estensione a livello della articolazione della caviglia destra prima e durante due condizioni sperimentali note per incrementare l'attività simpatica muscolare: il Cold Pressor Test (CPT) e l'ingestione orale di Glucosio (GLUC).

I risultati riportano che durante il CPT c'era un significativo incremento della noradrenalina nel sangue e della pressione arteriosa rispetto al gruppo di controllo, mentre la soglia di percezione del movimento non subiva variazioni.

Anche dopo il GLUC il plasma e la pressione arteriosa aumentavano mentre la soglia di percezione della flessione diminuiva e quella di estensione non variava.

Poiché il picco massimo di incremento del sodio nel plasma corrispondeva all'abbassamento della soglia percettiva, gli autori ipotizzano che ciò corrisponda ad un innalzamento della soglia fusale ma che, con i metodi attuali, non è possibile capire se ciò sia l'effetto dell'azione diretta del SNS sui fusi o, piuttosto, l'effetto secondario di variazioni vasomotorie.

Non è comunque possibile confrontare questi dati su umani svegli e sottoposti a manovre naturali per più di 30 minuti, con quelli ottenuti su animali anestetizzati o decerebrati nei quali la stimolazione simpatica dura per 90 secondi senza sottovalutare inoltre nel confronto le differenze significative esistenti nella morfologia e funzione dei vari muscoli e comunque, concludono gli autori, il loro studio non conferma nell'uomo la riduzione della sensibilità propriocettiva durante l'incremento dell'out-flow simpatico.

A conclusioni simili sono giunti Macefield et al. che, durante prove di massima apnea forzata in inspirazione ed espirazione (manovre che incrementano l'attivazione simpatica muscolare), non hanno rilevato con la microneurografia del muscolo estensore della caviglia nessuna variazione nella attività MSA.

Dall'altra parte Christou et al. rilevano un incremento nelle fluttuazioni di forza nella presa a pinza con una diminuzione di forza muscolare quando i soggetti vengono stressati con stimoli elettrici dolorosi.

Ultimamente studi condotti sull'effetto di stressor hanno evidenziato l'associazione tra l'esecuzione di compiti mentali stressanti e il significativo aumento della concentrazione nel

sangue degli ormoni dello stress oppure l'iper-riflessia all'allungamento nel muscolo soleo (Hjotskoy et al.).

In altri studi si è visto che stressor di diversa qualità e intensità disturbano le performances motorie umane con effetti differenti che dipendono dall'intensità e dalla condizione di base di ansietà del soggetto (Noteboom et al.; Sade et al.)

La variabilità dei risultati negli studi condotti sugli uomini potrebbe dipendere da tre principali ragioni:

- Gli stimoli utilizzati producono cambiamenti nel circuito centrale senso-motore compresi quelli nell'attività gamma fusimotoria che è difficile da controllare in soggetti umani svegli
- E' difficile "stressare" efficacemente soggetti che si sono volontariamente prestati all'esperimento
- Si sa che il SNS interessa in modo diverso i suoi differenti bersagli in base alla diversità degli stimoli (Janig W. e Habler HJ.) e non conosciamo ancora qual è lo stimolo in grado di attivare i circuiti simpatici dei fusi muscolari

CAPITOLO VII

“SNS e Trigger Points miofasciali”

L'azione del SNS sui fusi muscolari potrebbe essere coinvolta nei meccanismi fisiopatologici che sottendono ai Trigger Points miofasciali (MTPs) e poiché i MTPs sono la principale manifestazione della sindrome dolorosa miofasciale ma sono anche spesso presenti in numerosi altri disordini muscolo-scheletrici, ritengo che la loro relazione con il SNS meriti una brevissima nota di approfondimento.

In un articolo pubblicato quest'anno Simons sottolinea l'importanza dei risultati di due recenti studi la cui integrazione rappresenta, ad oggi, l'ipotesi più credibile e completa sulla eziologia dei MTPs.

Il primo lavoro di Shah JP. et al. è condotto in vivo ed esamina con tecnica microanalitica l'ambiente biochimico del m.trapezio superiore in 9 volontari sani che hanno MTPs attivi (cervicalgia e MTP), latenti (senza cervicalgia ma con MTP) o assenti (senza cervicalgia e senza MPT), confronta poi questi dati tra loro e con quelli ricavati dal m.gastrocnemio. Non mi addentrerò oltre in questa ricerca perché non riguarda direttamente questa tesi mentre accenno ai risultati perché sono comunque interessanti. Gli autori infatti hanno trovato nei soggetti con MPTs attivi nel m.trapezio un ambiente biochimico con mediatori infiammatori specifici, neuropeptidi, citochine, e catecolamine differenti dai soggetti con MTPs latenti o assenti e queste concentrazioni differiscono quantitativamente da quelle nel sito lontano e non coinvolto del m.gastrocnemio.

Il secondo lavoro di Chen Q. et al. invece, utilizzando una tecnica particolare di imaging, la Risonanza Magnetica Elastografica

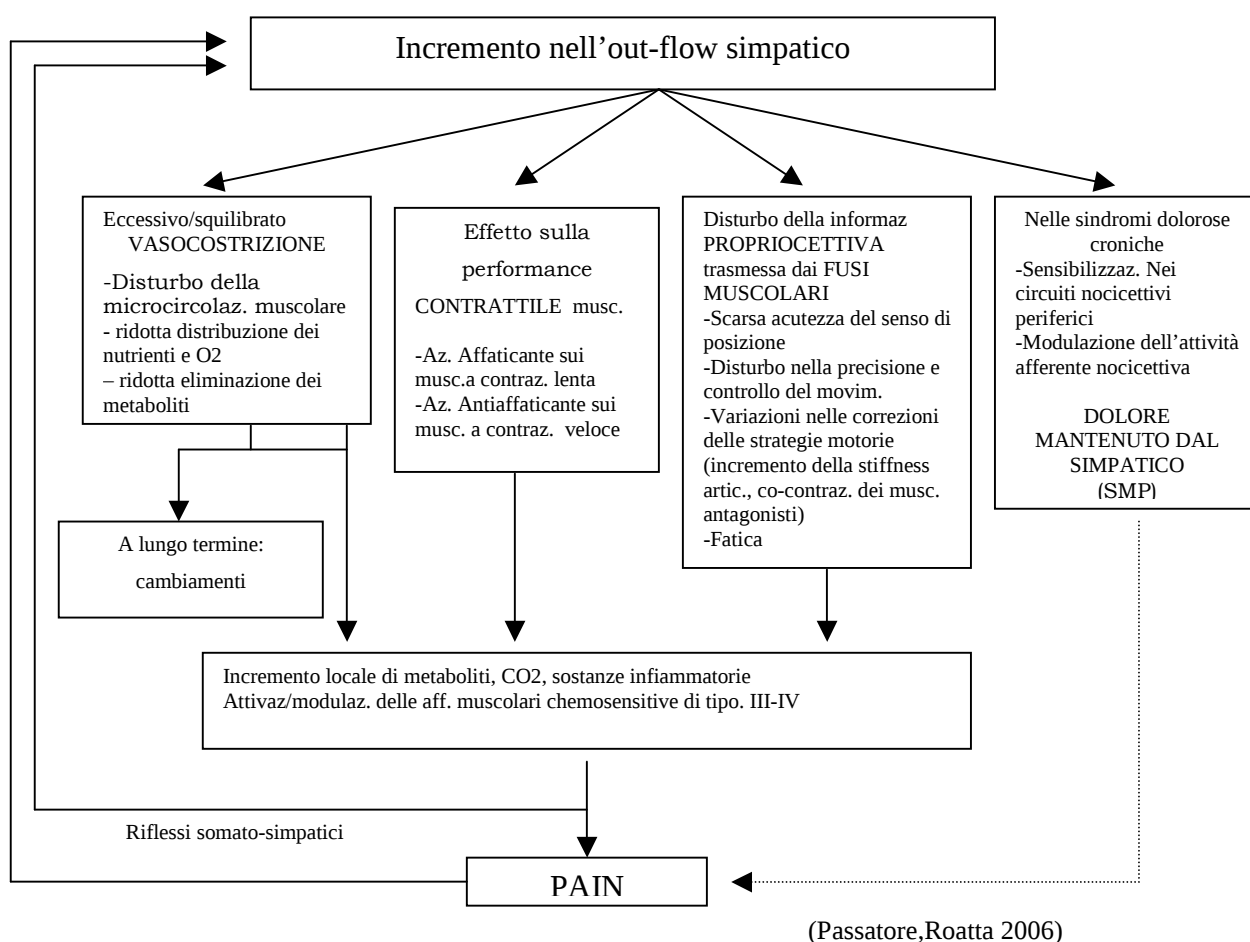
(MRE), ha reso visibile e quantificabile in una paziente con dolore miofasciale la bandelletta contratta dei MTPs la cui stiffness, in questo caso, era superiore del 50% a quella del tessuto circostante.

Le prime ipotesi sul coinvolgimento del SNS nei meccanismi fisiopatologici che sottendono i MTPs provengono dalle ricerche sperimentali di Hubbard e Berkoff. Questi ricercatori hanno registrato con EMG ad ago l'attività elettrica all'interno di MTPs nel m. trapezio e nelle fibre adiacenti non MTP in pazienti mialgici e sani. Il confronto dei dati ha evidenziato la presenza di attività EMG spontanea all'interno di tutti i MTPs che era invece assente nei non-MTPs, inoltre questa attività elettrica subiva un incremento sotto stress e cessava quando veniva effettuato un blocco alfa-adrenergico.

Questi risultati sono favorevoli all'ipotesi che una delle cause dei MPTs vada ricercata nella contrazione intrafusale sostenuta dal SNS, ipotesi supportata da osservazioni cliniche e sperimentali ma ancora ampiamente discussa.

CAPITOLO VIII

CONCLUSIONI



Questo schema riassume chiaramente quanto è stato descritto in questa tesi sugli effetti della iperattività simpatica sulle funzioni del sistema muscoloscheletrico e sul suo possibile coinvolgimento nei meccanismi che sono alla base dell'insorgenza e del passaggio del dolore dalla fase acuta a quella cronica, quando lo stesso dolore, mantenuto dall'innervazione afferente simpatica o dalle catecolamine in circolo, può a sua volta in condizione di stress attivare il SNS dando così origine ad uno feedback positivo aggiuntivo.

Occorre comunque sempre ricordare che non solo alcuni di questi meccanismi sono ancora in gran parte sconosciuti e altri ampiamente discussi ma anche che molti dati sono stati ricavati in condizioni di attivazione “acuta” di circuiti simpatici in modelli animali o umani sani e perciò non direttamente applicabili al dolore cronico e/o condizioni di stress. Queste due ultime condizioni infatti differiscono tra loro perché il dolore cronico induce cambiamenti plastici nei tessuti coinvolti e la sensibilizzazione di schemi nocicettivi periferici e centrali, lo stato di stress invece comprende anche l’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrenale che interessa praticamente tutte le funzioni organiche.

Ma poiché studi epidemiologici suggeriscono la frequente associazione dei disturbi muscoloscheletrici alla condizione di fatica muscolare e stress, è ragionevole considerare lo stress un fattore di rischio nello sviluppo di stati dolorosi cronici indipendentemente dalla loro origine non traumatica (per es. le mialgie lavoro-dipendenti) o traumatica (per es. il colpo di frusta) e in questo contesto acquista sempre più rilevanza l’influenza dell’attivazione simpatica sulla funzione motoria.

In termini più generali, la conoscenza dei meccanismi multifattoriali coinvolti nel dolore, così come la durata di ciascuno di essi e la reciproca relazione, potrebbe essere di grande importanza per intervenire con misure terapeutiche in tempi opportuni, con l’obiettivo non solo di passare dal controllo del sintomo al trattamento efficace dei meccanismi specifici del dolore, ma anche di attuare programmi preventivi applicabili a quei soggetti e/o condizioni sottoposte a rischio.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Barker e Saito: “Autonomic innervation of receptors and muscle fibres in cat skeletal muscle”, 1981
- Binder W. et al.: “Sympathetic activation triggers endogenous opioid release and analgesia within peripheral inflamed tissue”, 2004
- Bombardi et al.: “Immunohistochemical localization of α -adrenoceptors in muscle spindles of rabbit masseter muscle”, 2006
- Chen Q. et al.: “Identification and quantification of myofascial taut bands with magnetic resonance elastography”, 2007 Chen Q. et al.
- Christou et al.: “The 1 to 2 Hz oscillations in muscle force are exacerbated by stress, especially in older adults”, 2004
- Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell: “Principi di Neuroscienze”, terza edizione, Casa Editrice Ambrosiana
- Grelik et al.: “Autonomic fibre sprouting and changes in nociceptive sensory innervation in the rat lower lip skin following chronic constriction injury”, 2005
- Hellstrom F. et al.: “Responses of muscle spindles in feline dorsal neck muscles to electrical stimulation of the cervical sympathetic nerve”, 2005
- Hjotskoy et al.: “Sympathetic out-flow enhances the stretch reflex response in the relesed soleus muscle in humans”, 2005
- Hubbard DR, Berkoff GM.: “Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity”, 1993
- Janig W. e Habler HJ.: “Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural

regulation of homeostatic and protective body functions”, 2000

- Koltzenburg M.: “The symphatetic nervous system and pain”, 1997
- Larsson SE. et al.: “Effects of psycophysiological stress on trapezius muscles blood flow and electromyography during static load”, 1995
- Macefield et al.: “Restino discharge of human muscle spindles is not modulated by increases in sympathetic drive”, 2003
- Matre e Knardahal: “Sympathetic nerve activity does not reduce proprioceptive acuity in humans”, 2003
- Nilsen et al.: “Autonomic activation and pain in response to low-grade mental stress in fibromyalgia and shoulder/neck pain patients”, 2007
- Nilsen et al.: “Autonomic and muscular responses and recovery to one-hour laboratory mental stress in healthy subjects”», 2007
- Noteboom et al.: “Activation of the arousal response and impairment of performance increase with anxiety and stressor intensity”, 2001
- Passatore e Roatta: “Influence of symathetic nervous system on sensimotor function: whiplash associated disorders (WAD) as a model”, 2006
- Passatore e Roatta: “Modulation operated by the sympathetic nervous system on jaw reflexes and masticatory mevement”, 2007
- Passatore e Roatta: “Overview somato-vegetative interaction in skeletomotor function: overview e update”, 2007

- Sade et al.: “Anxiety, self-control and shooting performance”, 1990
- Shah JP. et al.: “Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote active myofascial trigger points”, 2008
- Simons David: “New views of Myofascial Trigger Points: etiology and diagnosis”, 2008
- Woolf et al.: “Neuronal plasticity: increasing the gain in pain”, 2000
- Yen el al.: “Noradrenaline hiperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors”, 1986
- Yen el al.: “Sympathetic sprouting and changes in nociceptive sensory innervation in the glabrous skin of the rat hind paw following partila peripheral nerve injury”, 2006