



Università degli Studi  
di Genova



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

*MASTER IN RIABILITAZIONE DEI DISTURBI MUSCOLOSCHIELETRICI*

in collaborazione con la libera Università di Bruxelles

---

**IL MODELLO BIOPSIOSOCIALE**

**DEL DOLORE SOMATICO:**

**IMPLICAZIONI VALUTATIVE E TERAPEUTICHE**

*RELATORE:*

*Ft OMT Aldo Ciuro*

*CANDIDATO:*

*Ft Clarissa Bruno*

---

ANNO ACCADEMICO 2007 – 2008

## INDICE

ABSTRACT.....	- 3 -
INTRODUZIONE .....	- 4 -
MATERIALI E METODI.....	- 6 -
RISULTATI .....	- 7 -
BASI ANATOMICHE E FISIologiche .....	- 15 -
ASPETTI COMPORTAMENTALI .....	- 31 -
DISCUSSIONE.....	- 37 -
BIBLIOGRAFIA.....	- 46 -

## ABSTRACT

**OBIETTIVI:** Lo scopo principale che questa revisione si prefigge è quello di individuare le strategie più adeguate di valutazione e trattamento del dolore somatico cronico nei pazienti con disturbi muscolo-scheletrici.

**MATERIALI E METODI:** Per questo lavoro è stata effettuata una revisione della letteratura attraverso la banca dati elettronica MEDLINE, ricercando gli articoli con le parole chiave: “nociceptor”, “primary hyperalgesia”, “secondary hyperalgesia”, “gate control”, “referred pain”, “referred muscle pain”, “coping strategy” AND “pain”, “psychological factor” AND “pain”.

**RISULTATI:** La ricerca inizialmente ha prodotto 981 articoli, attraverso la lettura degli abstract 919 articoli sono stati esclusi, in quanto non pertinenti con l’oggetto del nostro studio.

Dagli articoli restanti altri 45 sono stati scartati perché, gli aspetti descritti erano i medesimi e i riferimenti bibliografici identici; e inoltre indagavano un’area i cui aspetti riferiti al dolore, erano puramente chimici e di pertinenza farmacologica.

**CONCLUSIONI:** L’attuale visione del dolore sembra includere una varietà di aspetti che sono riassunti in quello che è il paradigma del Modello Biopsicosociale. Secondo il modello biopsicosociale, la disabilità è concepita e valutata come una variazione delle tre dimensioni definite come *deficit (organico o psichico)*, *limitazioni nell’attività* e *limitazioni nella partecipazione*.

Attraverso questa revisione abbiamo compreso come gli aspetti biologici, psicologici, comportamentali e sociali apportino un proprio contributo al dolore muscolo-scheletrico. L’integrazione di questi livelli in campo riabilitativo potrebbe apportare dei risultati migliori nella gestione del paziente.

Le ricerche future dovranno dare delle risposte più approfondite sia nell’ambito fisiologico, che psicologico proponendo studi di più alta qualità metodologica.

Per cui la sfera biologica, come anche quella psicologica devono fornire ulteriori risposte, spiegando in maniera più approfondita, i meccanismi alla base del dolore, per poter garantire degli strumenti sempre attuali per la gestione del dolore.

## INTRODUZIONE

Nel corso dei secoli molti hanno cercato di dare numerose definizioni e collocazioni al dolore, passando dalla definizione di Aristotele a quella di Patrick Wall, fino a giungere alla definizione della IASP (International Association of Study on Pain), definendo il dolore come: “un’esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata ad un danno tessutale potenziale o in atto, o descritta in termini di tale danno”(‘94).

Questa definizione si colloca all’interno di un modello biopsicosociale, in quanto al suo interno risiedono aspetti biologici e psicologici. Il dolore differisce dalla nocicezione in quanto quest’ultima si colloca unicamente in un modello biologico; per contro il dolore deriva dall’integrazione ai livelli superiori[16,7,10].

L’esperienza del dolore, pur essendo comune a tutto il genere umano, viene vissuta in maniera fortemente soggettiva da ciascun individuo, poiché nonostante i meccanismi nervosi del dolore siano i medesimi in tutti noi, l’elaborazione psicologica della sensazione dolorosa è notevolmente influenzata dalla storia personale di ciascuno di noi.

Le cause del dolore venivano, nei passati secoli, attribuite a cause esterne, con la conoscenza dell’anatomia e della fisiologia, nel primo periodo rinascimentale, si attribuì la causa del dolore all’interno del corpo stesso. Ma a causa del forte condizionamento di errori teorici ed interpretativi della concezione di mente e corpo come due entità separate, si era ancora ben lontani da ciò che oggi viene descritto.

Oltre la metà del ‘900 i medici partivano dal presupposto che il sistema nervoso fosse un meccanismo, seppur complicato, di scambi nervosi e che per bloccare la sensazione dolorosa bastasse interrompere farmacologicamente o chirurgicamente la trasmissione della sensazione stessa. Non era stato ancora preso in considerazione, il fatto che la psiche umana integri tutti i processi sensitivi, incluso quello doloroso e ne sia influenzata, elaborando percezioni rivestite di contenuti emotivi e di valenze affettive.

La successiva scoperta di una importante attività di controllo discendente, esercitata dai centri superiori del cervello sulle vie nervose afferenti di trasmissione del dolore, costituì un’importante conseguenza positiva.

In anni recenti, la nuova visione condusse a descrivere la funzione del dolore negli organismi viventi, come un meccanismo di allarme, utile ad allontanarsi dalla fonte di un danno o da una situazione minatoria per la sopravvivenza[19,16,1].

Ci sono pertanto, delle componenti emozionali, comportamentali e culturali, che spiegano anche differenze tra un paziente ed un altro a partire da uno stesso problema, con differente estrazione sociale, culturale e razziale[19,16,8,7,14,15].

L'obbiettivo di questo elaborato è effettuare una revisione della letteratura sulle basi anatomiche, fisiologiche, psicologiche e comportamentali del dolore somatico o locale e riferito.

Lo scopo principale che si prefigge, è quello di individuare strategie più adeguate di valutazione e trattamento del dolore somatico cronico nei pazienti con disordini muscolo-scheletrici.

## MATERIALI E METODI

Per questo lavoro è stata effettuata una revisione della letteratura attraverso la banca dati elettronica MEDLINE, ricercando gli articoli con le parole chiave: “nociceptor”, “primary hyperalgesia”, “secondary hyperalgesia”, “gate control”, “referred pain”, “referred muscle pain”, “coping strategy” AND “pain”, “psychological factor” AND “pain”.

Nell'impostazione delle ricerche sono state aperte diverse aree per indagare l'argomento, includendo aspetti fisiologici, anatomici e aspetti comportamentali legati al dolore.

È stata utilizzata la funzione “Limits” per restringere il campo di ricerca: l'articolo non doveva far riferimento ad un periodo precedente a 10 anni; l'articolo doveva essere in lingua inglese o italiana, escludendo articoli in altra lingua; gli studi dovevano essere effettuati su umani e non su animali.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: l'articolo non mostrava l'abstract; l'articolo non trattava il dolore somatico; il dolore descritto mostrava carattere di natura tumorale o da disturbo neurologico.

Per la scelta degli articoli come oggetto di studio i parametri inclusivi sono stati i seguenti: aspetti fisiologici e anatomici del dolore, dalla trasduzione alla sua modulazione; dolore di natura somatica locale e riferito e i suoi meccanismi fisiologici; aspetti comportamentali ad una condizione di dolore persistente e modificazioni strutturali conseguenti.

## RISULTATI

La ricerca inizialmente ha prodotto 981 articoli, attraverso la lettura degli abstract 919 articoli sono stati esclusi in quanto non pertinenti con l'oggetto del nostro studio.

Dalla lettura integrale dei 62 articoli 45 sono stati scartati perché, gli aspetti descritti erano i medesimi e i riferimenti bibliografici identici; e inoltre indagavano un'area i cui aspetti riferiti al dolore, erano puramente chimici e di pertinenza biologica e farmacologica.

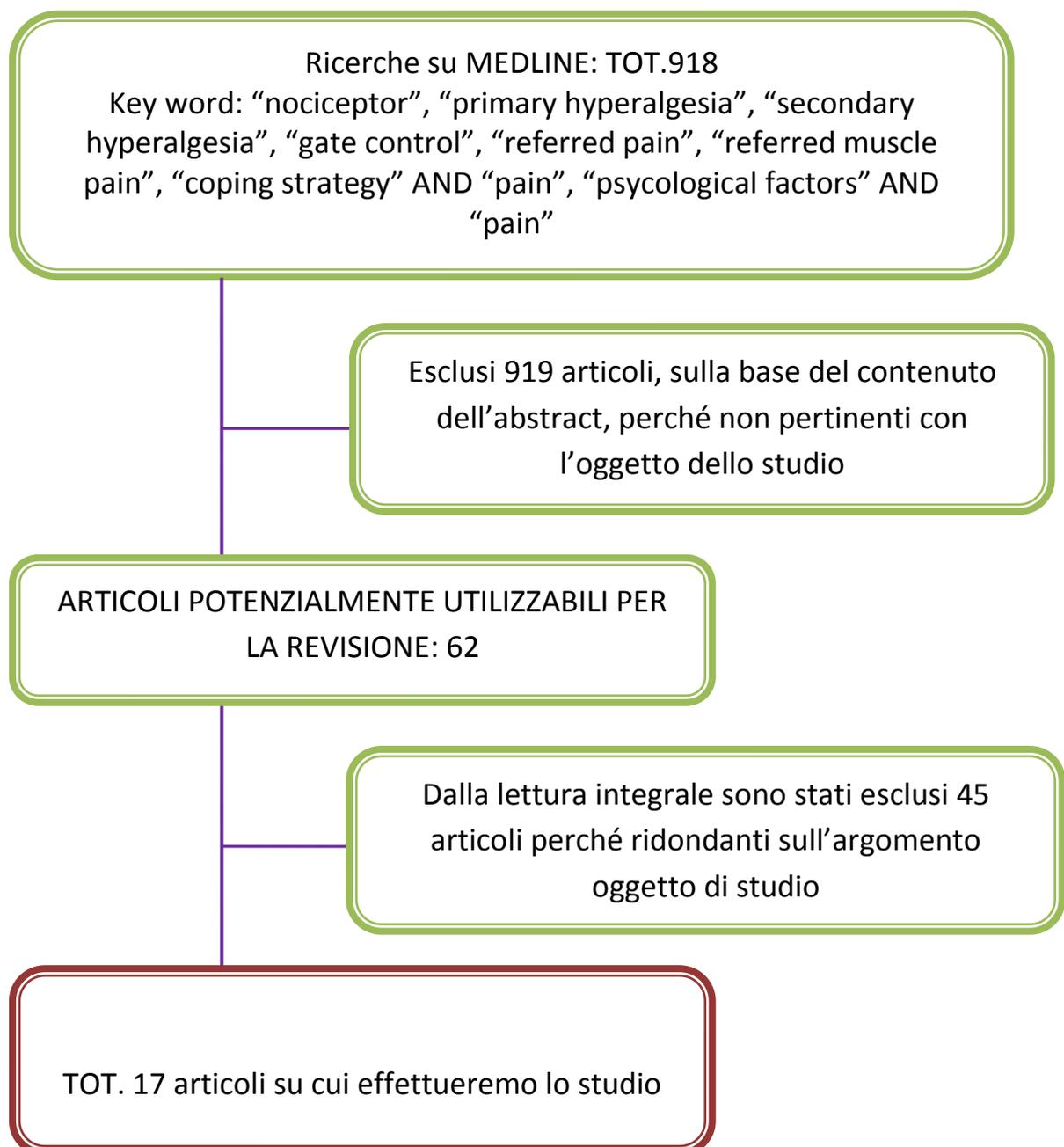


Tabella sinottica delle pubblicazioni incluse nella revisione

<i>AUTORE, NOME ARTICOLO E ANNO</i>	<i>RIFERIMENTO IN BIBLIOGRAFIA</i>	<i>OBIETTIVO DELLO STUDIO</i>	<i>MATERIALI E METODI</i>	<i>RISULTATI</i>
<p>Cheng JK, Ji RR</p> <p>Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain</p> <p>2008</p> <p>Revisione narrativa</p>	1	<p>Studio dei segnali intracellulari nei neuroni primari sensitivi e le vie di segnalazione nella condizione di dolore persistente.</p>	non specificati	<p>Il dolore cronico è inizialmente evocato da una sensibilizzazione periferica nel neurone primario. L'inibizione di alcune vie dolorose con molteplici inibitori, ha mostrato attenuare il dolore persistente, senza influire sulla percezione del dolore basale.</p>
<p>Katz WA, Rothenberg R</p> <p>Section 3: The nature of pain: pathophysiology</p> <p>2005</p> <p>Revisione narrativa</p>	2	<p>Studiare la fisiopatologia del dolore associato al concetto di neuro plasticità.</p>	non specificati	<p>Il mancato controllo dei pazienti del proprio dolore, può causare cambiamenti all'interno del SN portando a una condizione di dolore cronico.</p>
<p>Bennett GJ</p> <p>Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor</p> <p>2000</p> <p>Revisione narrativa</p>	3	<p>Studio del ruolo dei recettori NMDA</p>	non specificati	<p>Conoscere Il ruolo dei recettori NMDA ha portato ad utilizzare antagonisti di questi recettori, per la riduzione della sensibilizzazione centrale.</p>

<p>Giamberardino MA.</p> <p>Referred muscle pain/ hyperalgesia and central sensitization</p> <p>2003</p> <p>Revisione narrativa</p>	<p>4</p>	<p>Studiare il dolore muscolare riferito, risultato da condizioni algogene nei visceri o in altre strutture somatiche profonde e comprendere la loro relazione con l'iperalgesia secondaria.</p>	<p>non specificati</p>	<p>Il dolore proveniente dai visceri è dovuto alla sensibilizzazione centrale di neuroni convergenti, il dolore riferito proveniente da strutture somatiche è spiegato dal meccanismo dell'ipereccitabilità centrale.</p>
<p>Ge HY, Madeleine P, Cairns BE, Arendt-Nielsen L.</p> <p>Hypoalgesia in the referred pain areas after bilateral injections of hypertonic saline into the trapezius muscles of men and women: a potential experimental model of gender-specific differences</p> <p>2006</p> <p>Studio osservazionale</p>	<p>5</p>	<p>Lo studio è stato quello di valutare l'intensità del dolore locale, in aree di dolore riferito, e le variazioni nella soglia di dolore alla pressione, delle aree di dolore locale e riferito in seguito ad iniezione bilaterale di soluzione salina ipertonica nel muscolo trapezio, e di delineare le differenze legate al sesso nel profilo doloroso e l'eventuale modulazione delle soglie di dolore alla pressione.</p>	<p>Studio condotto su 15 uomini e donne sani. L'intensità e le aree di dolore sono state valutate dopo iniezioni bilaterali.</p>	<p>I pazienti hanno esibito una distribuzione delle aree di dolore simmetriche e bilaterali. Le iniezioni bilaterali hanno elevato le soglie del dolore. Si è riscontrato un meccanismo di controllo inibitorio più potente negli uomini rispetto alle donne.</p>

<p>Arne May</p> <p>Chronic pain may change the structure of the brain</p> <p>2008</p> <p>Revisione narrativa</p>	6	<p>Studiare le modificazioni cerebrali conseguenti a dolore cronico.</p>	non specificati	<p>Sono stati osservati cambiamenti della sostanza grigia conseguenti a frequenti input nocicettivi.</p>
<p>Wiech K, Ploner M, Tracey I.</p> <p>Neurocognitive aspects of pain perception</p> <p>2008</p> <p>Revisione narrativa</p>	7	<p>Studio dei meccanismi neuronali, che sottolineano le modulazioni cognitive più complesse sulla percezione del dolore.</p>	non specificati	<p>I tre meccanismi modulatori cognitivi: attenzione, aspettativa, e rivalutazione del dolore, contribuiscono a produrre una analgesia placebo.</p>
<p>Boothby JL, Thorn BE, Overduin LY, Ward LC.</p> <p>Catastrophizing and perceived partner responses to pain</p> <p>2004</p> <p>Studio osservazionale</p>	8	<p>Lo studio ha esaminato la relazione tra catastrofizzazione e le risposte percepite dal partner sul comportamento al dolore del paziente.</p>	<p>Un totale di 62 pazienti con dolore cronico (42 donne e 20 uomini) che hanno ricevuto un intervento di gestione del dolore di tipo psicosociale e risposto conseguentemente ad un'intervista</p>	<p>Inizialmente l'atteggiamento di catastrofizzazione potrebbe essere rafforzato dagli atteggiamenti di incoraggiamento del partner. Nel corso del tempo la catastrofizzazione può produrre ridotte preoccupazioni e aumentati atteggiamenti punitivi da parte del coniuge.</p>

<p>Börsbo B, Peolsson M, Gerdle B.</p> <p>Catastrophizing, depression, and pain: correlation with and influence on quality of life and health - a study of chronic whiplash- associated disorder</p> <p>2008</p> <p>Studio osservazionale descrittivo</p>	<p>9</p>	<p>Individuare dei sottogruppi a seconda del grado d'intensità del dolore, depressione, catastrofizzazio- ne, e distribuzione e successivamente fare delle correlazioni con le influenze sulla qualità della vita e sulla salute.</p>	<p>Un totale di 275 pazienti con WAD cronico sono stati sottoposti a un trattamento in ospedale universitario</p>	<p>I sottogruppi individuati hanno caratteristiche specifiche in base alla salute percepita, alla qualità della vita, e il grado di depressione (fattore più influyente).</p>
<p>George R. Hansen, MDa, Jon Streltzer, MDb</p> <p>The Psychology of Pain</p> <p>2005</p> <p>Revisione narrativa</p>	<p>10</p>	<p>Studiare la psicologia legata al dolore e individuare il miglior approccio terapeutico.</p>	<p>non specificati</p>	<p>Problemi emotivi e di valutazione sono importanti nella valutazione e nel trattamento del dolore. L'impatto della paura, delle aspettative, e dell'attenzione può aiutare gli operatori sanitari ad affrontare in modo più efficace il dolore, dando al paziente appropriate indicazioni di approccio psicologico e multidisciplinare.</p>

<p>Perry N. Fuchs, PhD, and Yuan Bo Peng, MD, PhD</p> <p>Psychophysical Evidence That Central Sensitization Contributes to Secondary Mechanical Hyperalgesia in Human Subjects</p> <p>2003</p> <p>Revisione narrativa</p>	<p>11</p>	<p>Studiare la sensibilizzazione centrale e il suo contributo nel determinare l'iperalgia secondaria meccanica nell'uomo.</p>	<p>non specificati</p>	<p>L'iperalgia secondaria meccanica è dovuta alla sensibilizzazione dei neuroni del midollo spinale ed è gestita da una classe di nocicettori di fibre A mecano-sensibili e termiche insensibili.</p>
<p>H. Clare Daniel, Jane Narewska, Michael Serpell, Barbara Hoggart, Robert Johnson, Andrew S.C. Rice</p> <p>Comparison of psychological and physical function in neuropathic pain and nociceptive pain: Implications for cognitive behavioral pain management programs</p> <p>2007</p> <p>Studio osservazionale</p>	<p>12</p>	<p>Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare una condizione di dolore neuropatico (neuralgia post-erpetica), con una persistente di dolore nocicettivo (lombalgia) e stabilire se esistono differenze di: (1) funzione fisica e psicologica; (2) i fattori che aumentano la difficoltà; (3) le risposte al dolore; (4) convinzioni sul dolore e (5) problemi riscontrati.</p>	<p>Un totale di 298, di cui 190 con LBP e 108 con neuralgia post-erpetica. I partecipanti da 18 anni in su, sono stati reclutati da 5 cliniche, per la gestione del loro dolore.</p>	<p>I risultati suggeriscono che le differenze tra i due gruppi sono sui fattori che possono aumentare il dolore, le risposte al dolore, le convinzioni sulla diagnosi e la causa del dolore, e i problemi che hanno segnalato come risultato di un'esperienza dolorosa.</p>

<p>Christian D Mallen, George Peat, Elaine Thomas, Kate M Dunn and Peter R Croft</p> <p>Prognostic factors for musculoskeletal pain in primary care: a systematic review</p> <p>2007</p> <p>Revisione sistematica</p>	<p>13</p>	<p>Individuare gli indicatori prognostici per i pazienti con dolore muscolo-scheletrico nelle prime cure.</p>	<p>Sono stati inclusi 45 studi basati su: una coorte di pazienti che si appresta alle cure primarie, studi pubblicati in inglese, e contenenti informazioni sugli indicatori prognostici per patologie muscolo-scheletriche.</p>	<p>I fattori prognostici correlati al dolore muscolo-scheletrico sono: la gravità del dolore, un dolore di lunga durata, più zone di dolore, precedenti episodi di dolore, ansia e/o depressione, elevata disabilità, percezioni di angoscia elevate, negative strategie di coping, basso supporto sociale, l'età e una restrizione di movimento maggiore.</p>
<p>Asghari A, Nicholas MK.</p> <p>Personality and pain-related beliefs/coping strategies: a prospective study</p> <p>2006</p> <p>Studio osservazionale prospettico</p>	<p>14</p>	<p>Esaminare gli effetti di 5 dimensioni di personalità (neuroticismo, estroversione, pazienza di larghe vedute, amabilità, scrupolosità) e confrontarle con le convinzioni correlate al dolore e alle strategie di coping dopo un periodo di 9 mesi.</p>	<p>145 pazienti con dolore cronico hanno completato il NEO –PI-R, la scala di catastrofizzazione, il questionario di coping strategy, e la scala da 0 a 10 del dolore.</p>	<p>Il neuroticismo è un significativo predittore delle convinzioni legate al dolore e alle strategie di coping utilizzate.</p>

<p>Luis F. Buenaver, Robert R. Edwards, Jennifer A. Haythornthwaite</p> <p>Pain-related catastrophizing and perceived social responses: Inter-relationships in the context of chronic pain</p> <p>2006</p> <p>Studio osservazionale descrittivo</p>	15	<p>indagare il rapporto tra la catastrofizzazione e i risultati correlati al dolore in modo tale da integrarle con le risposte di incoraggiamento e punitive provenienti dagli altri come mediatori, e la durata del dolore e il sostegno sociale percepito come moderatori di tali rapporti.</p>	1365 pazienti con dolore divisi in tre programmi di trattamento del dolore multidiscipli- nare	<p>Le risposte sociali avvertite dal paziente svolgono un piccolo ruolo nel mediare il rapporto tra la catastrofizzazione e gli outcome correlati al dolore; i meccanismi interpersonali non possono costituire il primo modo in cui la catastrofizzazione esercita i suoi effetti negativi sulle risposte al dolore.</p>
<p>Craig AD.</p> <p>Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing.</p> <p>2003</p> <p>Revisione narrativa</p>	16	<p>Indagare i meccanismi alla base della sensazione dolorosa attraverso due differenti visioni: "labeled lines" e sistema convergente nella elaborazione centrale del dolore.</p>	non specificati	<p>Lo studio sostiene che il dolore sia una integrazione tra un'attività convergente sوماتосensoriale della teoria del "gate control" e il percorso che segue uno stimolo partendo da una recettore specializzato, lungo vie particolari, verso specifiche regioni della corteccia cerebrale.</p>
<p>Arendt-Nielsen L, Svensson P.</p> <p>Referred muscle pain: basic and clinical findings.</p> <p>2001</p> <p>Revisione narrativa</p>	17	<p>Indagare i meccanismi di origine del dolore riferito.</p>	non specificati	<p>Sono state proposte, diverse teorie neuroanatomiche e fisiologiche e la teoria che ha più validità è la teoria dell'ipereccitabilità centrale.</p>

## BASI ANATOMICHE E FISIOLOGICHE

Essere capaci di evitare situazioni pericolose è assolutamente essenziale per la sopravvivenza degli animali e degli esseri umani. Questa capacità si acquisisce durante l'evoluzione attraverso lo sviluppo di apparati specializzati per percepire l'ambiente e per proteggere se stessi da potenziali danni pericolosi. Questo speciale apparato è chiamato nocicettore. Intense stimolazioni dei nocicettori provocheranno una sensazione di dolore, che a partire da un potenziale d'azione generato nelle terminazioni periferiche, darà origine alla ascensione del dolore nella corteccia cerebrale. Questo segnale doloroso è condotto attraverso le fibre amieliniche C e le fibre mieliniche A- $\delta$  di neuroni primari, a neuroni di secondo ordine nelle corna dorsali del MS che giungono infine alla corteccia per mezzo di una trasmissione nel talamo [1,3, 16].

Le terminazioni libere nocicettive (TNL) localizzate nel sottocutaneo, rispondono a degli stimoli sia termici che meccanici. Le TNL trasducono il segnale e lo trasformano da segnale termico, chimico e meccanico in elettrico, ed attraverso il neurone di 1° ordine, questo stimolo viene poi trasmesso al II° neurone sensitivo, che si trova nelle corna posteriori del midollo spinale (MS) e da qui poi segue il tratto spino-talamico e giunge ai centri superiori. Le fibre le cui TNL trasducono il segnale meccanico, termico, chimico in elettrico, sono fibre C che sono amieliniche e le fibre A- $\delta$  che sono invece mieliniche. I nocicettori A- $\delta$  sono solo sensibili a stimoli meccanici, conducono ad una velocità di 5-25m/sec, e trasducono il segnale dando sensazioni ben determinate di dolore o di tipo trafittivo, che causano il ritiro dell' organismo dalla fonte dolorosa. I nocicettori C sono polimodali, perché rispondono a stimoli termici nocicettivi, meccanici, chimici; conducono ad una velocità inferiore a 2m/sec, e trasmettono i messaggi generati da danni tessutali, che causano l' immobilizzazione dell'organismo. I nocicettori di solito hanno un'elevata soglia di attivazione, ma in seguito a stimolazioni di intensità e di durata adeguate (come un trauma chirurgico o da altri stimoli tossici attraverso una risposta infiammatoria neuroumorale), vanno incontro a *sensibilizzazione periferica* con una riduzione di tale soglia. Contenuti intracellulari di cellule danneggiate e cellule infiammatorie quali macrofagi, linfociti e mastociti

(K<sup>+</sup>, prostaglandine, bradichinina), aumentano la sensibilità dei nocicettori nel sito danneggiato.

Questo porta a un aumento della risposta a stimoli che di solito non sono dolorosi (*iperalgia primaria*), nel sito del trauma. Inoltre un riflesso assonale che invia impulsi non solo verso il midollo spinale, ma anche verso altre branche periferiche di nocicettori, rilascia neuropeptidi (sostanza P, peptide correlato al gene della calcitonina), che inducono vaso-dilatazione e degranolazione dei mastociti con la conseguente liberazione di istamina e serotonina. Questa è l'infiammazione neurogena che sensibilizza adiacenti nocicettori A- $\delta$  e C portando ad iperalgesia immediatamente circostante al sito del danno. Questa iperalgesia a causa della sensibilizzazione periferica dei nocicettori, è denominata *iperalgia primaria*. La componente neurogena non è essenziale per la risposta infiammatoria, ma probabilmente ne accelera il suo sviluppo. Un importante risultato è stato che molti nocicettori (i cosiddetti "sleeping nociceptors"), non possono essere normalmente attivati e diventano eccitabili solo in condizioni patologiche come l'infiammazione[16,3,1].

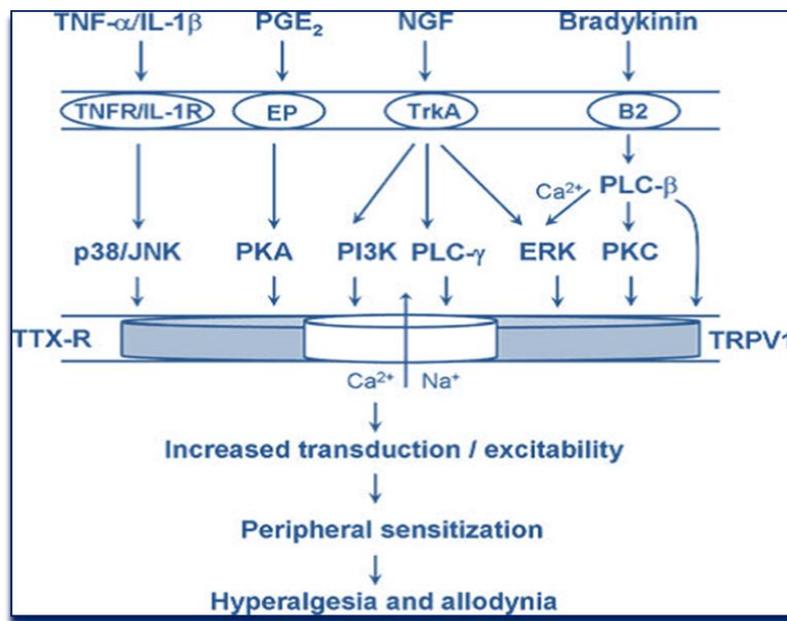


Figura 1: Sensibilizzazione periferica. Lesioni dei tessuti periferici o danni ai nervi portano alla produzione di vari mediatori infiammatori, come il TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, bradichinina, e NGF. Questi mediatori vengono rilasciati e stimolano i corrispondenti recettori sulle terminazioni, sugli assoni, o corpi cellulari dei neuroni nocicettivi sensoriali primari. L'attivazione dei differenti recettori produce l'attivazione di più vie protein-chinasi, portando a una rapida regolazione post-trascrizionale di canali TRPV1 e TTX R-Na<sup>+</sup>. L'iperattività dei canali TRPV1 e dei TTX-R Na<sup>+</sup> inducono la sensibilizzazione periferica e l'iperalgia[1].

In queste aree gli stimoli dolorosi vengono percepiti più dolorosi (iperalgisia), ma anche stimoli innocui ad esempio termici vengono percepiti come dolorosi (allodinia primaria). Questo processo nella prima fase dell'infiammazione è funzionale per la guarigione, questa iperattivazione è chiamata *aurosal aspecifico*, ed è un'iperattivazione centrale come risposta ad uno stress fisico, ma anche chimico[3].

I corpi cellulari di entrambi i tipi di nocicettori (insieme di corpi cellulari di altri recettori sensoriali, cioè recettori A-β) si trovano nel ganglio della radice dorsale (DRG) e l'informazione afferente è trasmessa al midollo spinale attraverso i loro assoni. Dopo l'ingresso nel midollo spinale, i nocicettori possono salire o scendere in diversi segmenti del tratto di Lissauer, prima di fare sinapsi con i neuroni di secondo ordine principalmente nelle lamine I, II (sostanza gelatinosa) e V del corno dorsale. Ci sono due principali classi di neuroni di secondo ordine: i neuroni nocicettori specifici o ad elevata soglia e i neuroni dinamici ad ampio spettro dinamico (WDR). Essi possono anche fare sinapsi con interneuroni profondi che possono facilitare o inibire la trasmissione.

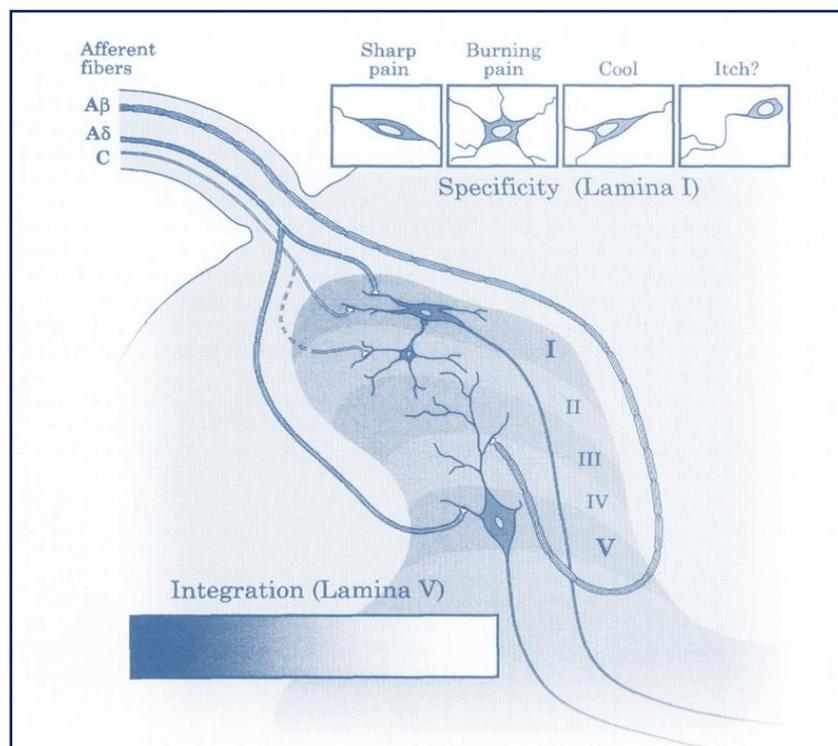


Figura 2: Diagramma riassuntivo che rappresenta il percorso di input afferenti a cellule specifiche della lamina I e a cellule integrate della lamina V[16].

Il principale trasmettitore utilizzato dai nocicettori, che fanno sinapsi nel corno dorsale, è il glutammato. Il fenomeno della sensibilizzazione centrale porta ad un aumento della reattività a stimoli meccanici normalmente innocui (allodinia) in una zona di *iperalgia secondaria* nel tessuto non danneggiato circostante il sito di lesione. La maggior parte dei recettori coinvolti nella sensazione di dolore acuto, sono i recettori AMPA (alfa-ammino-3-idrossi-5-metil-isoxazole-4-acido propionico). Questo fenomeno è iniziato dopo l'attivazione dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato), normalmente non funzionanti, dopo che vi è stato un blocco prolungato di impulsi di fibra C che rilasciano grandi quantità di glutammato e neuropeptidi (in particolare la sostanza P). La stimolazione dei recettori AMPA e neurochinina-1 da parte dei neurotrasmettitori, portano all'attivazione del recettore NMDA, che ora reagisce anche al glutammato producendo un aumento di risposta che viene indicato come "*wind up*". Il "*wind up*" è una situazione sperimentale, ma in vivo può essere dimostrato dalla sommazione temporale degli stimoli dolorosi. Altri cambiamenti che si verificano nel corno dorsale in seguito ad una sensibilizzazione sono: l'espansione delle dimensioni del campo recettivo del neurone del midollo spinale, un aumento della portata e della durata della risposta a stimoli al di sopra della soglia, e ad una riduzione della soglia del dolore[16,1,3].

La grande lista di neurotrasmettitori e recettori individuati nel midollo spinale indicano che ci possono essere molte possibilità terapeutiche del controllo farmacologico della trasmissione nelle informazioni nocicettive che giungono al cervello come l'utilizzo del destrometorfano, che può sopprimere le risposte cellulari agli stimoli dolorosi e ridurre la sensibilizzazione centrale agli agonisti di recettori oppioidi[3].

L'aumento della sensibilità al dolore nel tessuto circostante al danno viene indicato, come già detto, *iperalgia secondaria*. Secondo uno studio di Fuchs[11] nella maggior parte dei modelli sperimentali di lesioni dei tessuti, l'*iperalgia secondaria* è caratterizzata fisiologicamente da un aumento al dolore meccanico, ma non a stimoli di calore. È generalmente accettato che i meccanismi legati al fenomeno neurofisiologico della sensibilizzazione centrale corrispondono al fenomeno dell'*iperalgia*. Vi sono due sottotipi di *iperalgia secondaria*, che sono stati individuati dopo aver fatto sperimentazioni sui tessuti danneggiati. Un tipo, denominata *iperalgia "stroking"* (o allodinia), che è caratterizzata da dolore ad un tocco leggero

o ad una carezza della pelle mediante l'utilizzo di batuffoli di cotone; l'altro tipo di iperalgesia, denominata iperalgesia meccanica, si caratterizza con un dolore evocabile ad esempio attraverso l'utilizzo di aghi appuntiti o dal monofilamento di von Frey. Rispetto all'iperalgesia "stroking", l'iperalgesia meccanica è più facilmente individuabile, perché, più frequente, più duratura e localizzata in un'area più ampia. Tuttavia, le diverse caratteristiche delle due forme di iperalgesia suggeriscono che hanno diversi meccanismi centrali. L'iperalgesia secondaria "stroking" è probabilmente mediata da fibre A- $\beta$ , meccanorecettori a bassa soglia che normalmente trasducono la sensazione al tatto e che proiettano a neuroni spinali sensibilizzati. Tuttavia, ulteriori elementi apportati dagli studi, suggeriscono che l'iperalgesia secondaria meccanica, è in realtà dovuta a una sensibilizzazione centrale come per l'iperalgesia "stroking" (allodinia). Studi psicofisici umani effettuati hanno indicato che l'iperalgesia secondaria meccanica è dovuta alla sensibilizzazione dei neuroni del midollo spinale e che l'iperalgesia è gestita da una classe di nocicettori di fibre A meccano-sensibili e insensibili al calore. Prove elettrofisiologiche suggeriscono fortemente che i determinanti centrali dell' iperalgesia divisa tra stimoli meccanici e al calore, si trovano a livello delle cellule di proiezione spino-talamiche del corno dorsale. Sebbene gli esatti meccanismi che stanno alla base di questa modulazione eterosinaptica di trasmissione spinale non sono noti con precisione.

Fuchs[11] ha proposto quattro distinti modelli di circuiti nelle corna dorsali, che potrebbero rispondere alle suddette ricerche. Il primo modello suggerisce che vi sia una regolazione pre-sinaptica tale che i nocicettori di fibre A meccano-sensibili sono legate a cellule di proiezione spino-talamiche, che ricevono input convergenti dai nocicettori polimodali. Le fibre collaterali che provengono dai nocicettori polimodali, che innervano le zone lesionate, hanno connessioni pre-sinaptiche con le terminazioni centrali dei nocicettori di fibre A, che contribuiscono a potenziare la trasmissione dell'impulso.

Sebbene l'input collaterale non influenzi la trasmissione di input provenienti da nocicettori polimodali, l'iperalgesia è presente solo per stimoli meccanici.

Il secondo modello è molto simile, ma suggerisce che vi siano degli interneuroni specifici, in modo che l'aumento di input meccano-sensitivi provenienti dai nocicettori di fibre A, siano il risultato di una sensibilizzazione di un interneurone che riceve input

dalle fibre A. I nocicettori polimodali sensibilizzano questi neuroni per mezzo di meccanismi post-sinaptici.

Il terzo modello suggerisce possibili neurotrasmettitori specifici tali che i nocicettori polimodali e i nocicettori mecano-sensibili specifici, utilizzino diversi trasmettitori per le connessioni spino-talamiche. Pertanto, la sensibilizzazione selettiva potrebbe derivare da queste differenze.

Il quarto modello suggerisce una specificità dendritica in modo che differenti parti di un dendrite, di neuroni spino-talamici, potrebbero essere specializzati nel ricevere input da diverse afferenze. Pertanto, le diverse parti della regione post-sinaptica potrebbe essere selettivamente sensibilizzata da input primari afferenti. Per chiarire i meccanismi che sono alla base dell'iperalgia secondaria, studi futuri dovrebbero esaminare connessioni differenziali nelle corna dorsali di differenti tipi di nocicettori sui livelli di analisi, anatomici, chimici e fisiologici. Tuttavia, gli esatti meccanismi centrali devono ancora essere chiariti.

### ***Vie del dolore centrali ascendenti***

Due grandi sistemi ascendenti sono stati individuati: il percorso neospinotalamico e il paleo-spino-reticolo-diencefalico. La sensazione meccanica (afferenza della fibra A- $\delta$ ) passa attraverso il classico percorso neospinotalamico fino a giungere nel giro postcentrale, mentre il dolore da danno ai tessuti (afferenza C), viaggia attraverso la via paleo-spino-reticolo-diencefalica lungo la formazione reticolare del tronco encefalo, e si proietta diffusamente a tutta la corteccia (soprattutto prefrontale), dopo aver fatto sinapsi nei nuclei intralaminari situati medialmente nel talamo. Entrambi i percorsi corrono insieme nella porzione antero-laterale del midollo spinale. La formazione reticolare contiene diversi nuclei, che producono un importante contributo per l'esperienza del dolore, e l'attività comportamentale associata. Uno di questi è il nucleo reticolare gigantocellulare, che, insieme al nucleo rafe magnus e i neuroni nel grigio periacqueduttale del mesencefalo (PAG), da cui riceve input eccitatori, costituisce la parte superiore del sistema inibitorio discendente. Il sistema limbico è costituito da un gruppo di strutture (ipotalamo, ippocampo, amigdala, e il fascio cingolato), raggruppate intorno al talamo, e le evidenze suggeriscono che tali strutture controllano le risposte motivazionali e comportamentali al dolore, insieme alle

risposte emotive. La corteccia frontale esercita un controllo sulla natura del dolore con le attività cognitive, come memoria dell' esperienze passate, lo stato d'animo, come pure quelle affettivo-motivazionale. Stimoli sensoriali, quindi, agiscono sui sistemi neurali, che sono già stati modificati da una nuova espressione genica, e l'output comportamentale è significativamente influenzato dalla 'memoria', di questi primi eventi[16,7,10].

Le vie di segnalazione sono molteplici, come le MAPK (protein-chinasi mitogenicamente attivata), che sono una famiglia di molecole che giocano un ruolo importante nella segnalazione cellulare. Queste vie unitamente ad altre sono implicate nella generazione e nel mantenimento della sensibilizzazione periferica. La conoscenza della funzione di queste vie permette di ricercare strategie per il trattamento del dolore, utilizzando inibitori in grado di attenuare il dolore persistente senza influire sulla percezione del dolore basale[1].

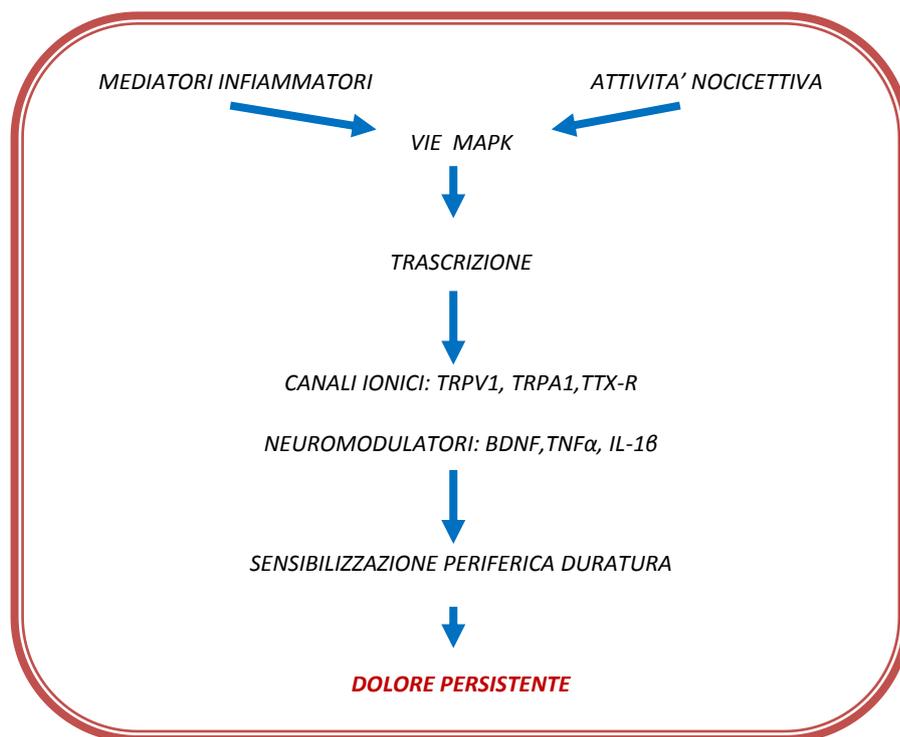


Figura 3: Mantenimento della sensibilizzazione dei nocicettori attraverso una regolazione trascrizionale. Modificato da[1]

### ***Teoria del gate control***

La teoria del “*Gate Control*” di Melzack e Wall, è stata il punto di svolta nella ricerca sul dolore e molti dei progressi nella comprensione del dolore negli ultimi 35 anni, sono il risultato di concetti basati su questa teoria. È dimostrato che, nella sostanza gelatinosa di ciascun corno dorsale del midollo spinale ci sia un meccanismo del “cancello” che inibisce o facilita il flusso di impulsi afferenti al midollo spinale, prima che sia evocata la percezione e la risposta al dolore.

Inizialmente l'apertura o la chiusura del cancello dipende dalla relativa attività delle fibre A-β (hanno un grande diametro, sono situate in profondità nella cute e sono dei meccanocettori che in particolari situazioni diventano nocicettori) e le fibre di piccolo diametro (A-δ e C); le prime tendono a chiudere la 'porta', mentre l'attività delle seconde tendono ad aprirla. Quindi, se gli input provenienti dalle fibre C superano gli input provenienti dalle fibre A-β, la porta è aperta e l'impulso doloroso ascende dal midollo spinale al cervello. Se gli input di fibra A-β superano gli input nocicettivi, il cancello è chiuso e il dolore si è fermato o diminuito a causa della azione inibitoria prodotta dai neurotrasmettitori. Successivamente la teoria ha incorporato il sistema discendente inibitorio del cervello che influenza il sistema del “gate”. Alcune modalità di trattamento hanno seguito questa teoria[16].

### ***Vie discendenti inibitorie***

L'osservazione dei soldati che non sentono dolore dopo aver riportato importanti ferite in guerra, inizialmente hanno portato a credere che esisteva nel corpo un meccanismo di difesa di modulazione del dolore. Il sistema discendente inibitorio sembra avere un effetto sul sistema spinale di “gate”, modificando l'apertura e la chiusura della "porta". La PAG nel mesencefalo, è stato il primo sito coinvolto nella modulazione del dolore. Essa contiene recettori ad oppiacei e recettori ad endorfine e significativi livelli di endorfine. Alcune porzioni del PAG, nonché il nucleo rafe magnus (NRM) del midollo Rostro-ventrale (RVM), contengono serotonina.

Vi è una connessione diretta tra il NRM e il midollo spinale, denominata funicolo dorso-laterale, che consente alla serotonina di agire come neuromodulatore inibitore spinale. Il funicolo dorso-laterale contiene anche recettori all'endorfina (oppioidi) che agiscono anche per inibire il dolore. Oltre oppioidi endogeni e serotonina, altri

neurotrasmettitori inibitori coinvolti nell' inibizione discendente, sono la noradrenalina e  $\gamma$ -ammino butirrico (GABA)[16,7].

### ***Dolore riferito***

Il dolore somatico non deriva principalmente da alterazioni che coinvolgono i vari tessuti biologici, ma possono anche derivare da condizioni algogene che si verificano in strutture distanti, sia viscerali che somatiche profonde (muscoli, articolazioni e tessuti periarticolari). Nella aree riferite, il sintomo è spesso accompagnato da iperalgesia secondaria e da cambiamenti trofici.

È un dolore percepito in un'area diversa da quella di origine, secondario ad una stimolazione delle strutture profonde quali i muscoli, il periostio, i legamenti, le articolazioni, e i dischi intervertebrali.

Ha una componente segmentale; sia la zona profonda, causa principale del dolore, che quella superficiale, sono correlate tra di loro dalla stessa innervazione metamERICA (la stimolazione nocicettiva profonda attiva connessioni neuronali normalmente latenti tra il I° neurone sensitivo delle strutture profonde, e il II° neurone sensitivo di strutture superficiali che afferiscono sullo stesso segmento midollare), per cui non dallo stesso nervo periferico. Ha una esordio ritardato rispetto alla stimolazione nocicettiva delle strutture trigger. Questo perché affinché il II° neurone sensitivo venga attivato, si deve generare una sommazione dello stimolo che produca in seguito dolore riferito. Il dolore riferito è stato per molto tempo oggetto di studio producendo nel tempo diverse teorie[17,16].

La teoria della "proiezione convergente" proposta da Ruch asserisce che le fibre afferenti provenienti da diversi tessuti convergono nei neuroni comuni del midollo spinale. L'attività dei nocicettori del midollo spinale è interpretata erroneamente come proveniente da altre strutture.

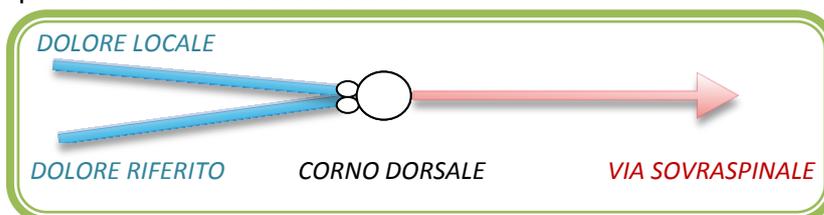


Figura 4: Teoria della proiezione convergente. Modificato da [17].

Questo potrebbe spiegare la natura segmentale del dolore riferito e l'aumento dell'intensità del dolore riferito quando il dolore muscolare locale è stato intensificato. Tuttavia, non spiega adeguatamente l'evidente ritardo nello sviluppo del dolore riferito dopo che vi sia stato dolore locale.

La teoria di "facilitazione convergente" proposta da MacKenzie riteneva che i visceri erano totalmente insensibili, il che partiva da un presupposto sbagliato; infatti la teoria non è stata riconosciuta anche se è stata utilizzata per giungere al concetto di sensibilizzazione centrale.

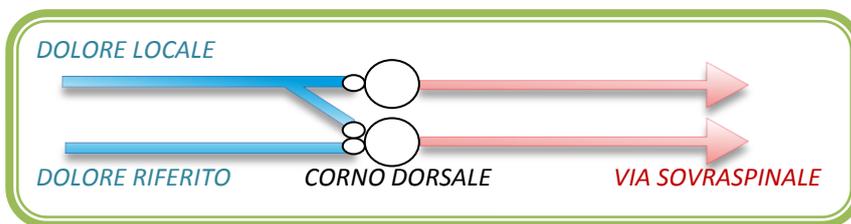


Figura 5: Teoria della facilitazione convergente. Modificato da [17].

La teoria del "riflesso assonale" ritiene che vi sia una biforcazione di afferenze provenienti da due diversi tessuti. La sensibilità proveniente dalla zona locale e dalla zona di dolore riferito sono trasmesse allo stesso neurone di secondo ordine. Per cui, un ritardo nella comparsa di dolore riferito, e l'iperalgia nelle aree di dolore riferito non possono essere spiegate da questa teoria.

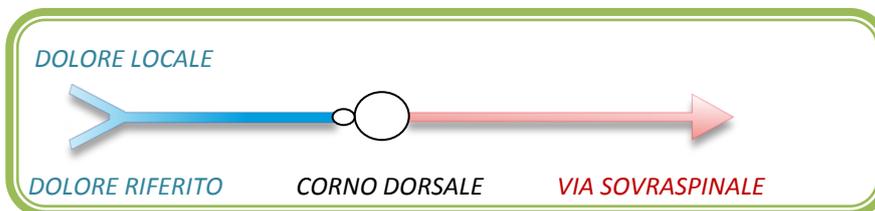


Figura 6: Teoria del riflesso assonale. Modificato da [17].

Theobald ha suggerito la teoria di “convergenza talamica” in cui il dolore riferito è apparso come una sommatoria di input provenienti da una zona lesionata e da aree di dolore riferito che giungono al talamo, e non nel midollo spinale.

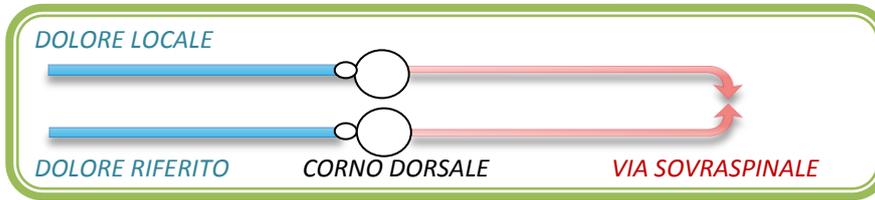


Figura 7: Teoria della convergenza talamica. Modificato da [17].

La teoria dell’ “ipereccitabilità centrale” proposta recentemente da Mense ha suggerito una nuova prospettiva riguardo al dolore riferito. Viene introdotto il nuovo concetto della “convergenza latente”, queste connessioni normalmente non sono funzionanti, nel momento in cui stimoli nocicettivi si sommano nel tempo queste connessioni cominciano a funzionare e vanno ad attivare neuroni silenti; le proiezioni convergenti aumentano d’intensità e superano quel limite con la convergenza latente. Recenti osservazioni hanno dimostrato che la sostanza P, rilasciata dalle terminazioni di afferenze primarie svolgono un ruolo nella connettività nel corno dorsale.

L’idea di questa teoria è in linea con molte delle caratteristiche del dolore riferito (dipendenza da uno stimolo e un ritardo nella comparsa di dolore riferito rispetto al dolore locale). La teoria dell’ ipereccitabilità si basa su studi condotti su modello animale, ma rimane tuttora quella più accreditata[17].

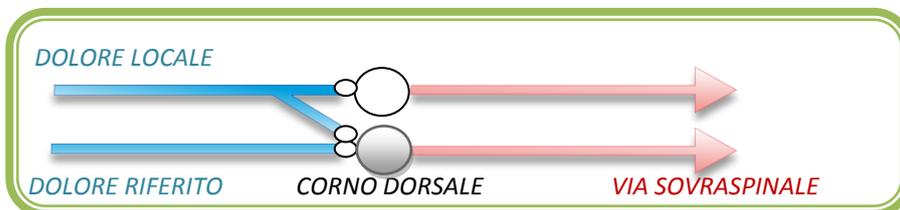


Figura 8: Teoria dell’ipereccitabilità centrale. Modificato da [17].

### *Dolore riferito di origine viscerale*

Il processo di generazione del dolore riferito si verifica costantemente in nocicettori viscerali. Dopo una fase transitoria in cui il dolore viscerale è infatti percepito come un sintomo diretto (accompagnato da marcati segni neurovegetativi e reazioni emotive), la sensazione è 'trasferita' ad aree somatiche del corpo che sono generalmente situate all'interno del campo metamero (segmenti omologhi) di organi interni colpiti. In queste zone, l'iperalgia secondaria può sorgere in assenza di dolore riferito. L'iperalgia più frequentemente coinvolge lo strato muscolare, dove è spesso accompagnato da uno stato di contrazione sostenuta, ma può spesso estendersi verso l'alto, coinvolgendo anche i tessuti sottocutanei e la pelle, nel caso di processi algogeni ripetuti e/o protratti nel tempo. L'iperalgia muscolare è stata documentata nelle aree di dolore riferito provenienti dai visceri con una diminuzione significativa della soglia di dolore, sia a stimoli muscolari meccanici che elettrici, in pazienti affetti da varie patologie viscerali (ad esempio coliche renali, coliche biliari, dismenorrea primaria). In aggiunta all'iperalgia, il muscolo nelle aree di dolore riferito da visceri è anche spesso il sito di cambiamenti trofici, soprattutto in termini di diminuzione dello spessore e della sezione dell'area (atrofia muscolare). Questo fenomeno è stato documentato attraverso delle procedure cliniche, ma anche attraverso la valutazione ecografica nei pazienti.

I meccanismi alla base del dolore riferito di origine viscerale non sono ancora completamente conosciuti, a dispetto di un aumento esponenziale di studi nel campo negli ultimi anni. A livello spinale, in particolare, i neuroni ricevono input convergenti dalle strutture somatiche profonde (compresi i muscoli) e le strutture viscerali appaiono localizzate in strati profondi del corno dorsale. Il dolore sarebbe stato direttamente riferito al muscolo, anziché al viscere, a causa di un fraintendimento, a favore di centri cerebrali superiori. Per quanto riguarda il dolore riferito in presenza dell'iperalgia, l'ipotesi più accreditata attribuisce il fenomeno a un processo di sensibilizzazione centrale che si svolge nel SNC, attivata da una stimolazione afferente viscerale denominata "afferent visceral barrage". Questo processo, che coinvolge l'iperattività e l'ipereccitabilità di neuroni convergenti viscero-somatici, faciliterebbe l'effetto centrale del normale input proveniente dal muscolo. Segni di sensibilizzazione

centrale, sono invece, stati trovati in studi elettrofisiologici su modelli animali di iperalgesia muscolare riferita di origine viscerale.

È stato suggerito che i recettori acido N-metil-D-aspartato (NMDA) svolgono un ruolo importante nella generazione di cambiamenti di ipereccitabilità centrale, mediando l'iperalgesia riferita proveniente dai visceri. La persistenza di iperalgesia, spesso al di là della presenza di centri viscerali periferici macroscopici, in clinica, è stata interpretata da alcuni autori come indicatore di cambiamenti di plasticità centrale, una volta stabilita, può persistere, diventando indipendente dall'evento primario. Cambiamenti centrali, tuttavia, non sono probabilmente l'unico meccanismo coinvolto nel fenomeno muscolare riferito, come suggerito dalla presenza di cambiamenti trofici nel muscolo.

L' "afferent visceral barrage" proveniente dall' organo interno è capace di attivare un certo numero di riflessi viscerosomatici verso la periferia, responsabili sia dell'aumento della sensibilità, che della modifica di spessore e consistenza dei tessuti della parete profonda del corpo. Per quanto riguarda il muscolo, in particolare, l'arco riflesso di attivazione, potrebbe promuovere la contrazione muscolare riflessa, e a sua volta, forse essere responsabile per la sensibilizzazione dei nocicettori a livello locale, il che potrebbe spiegare l'iperalgesia[4].

#### *Dolore riferito di origine somatica*

*Il dolore riferito muscolare.* Un tipico esempio clinico di dolore riferito da un muscolo ad un altro, è rappresentato da sindromi dolorose miofasciali sostenute da trigger point, definiti come, specifiche e ristrette aree muscolari la cui palpazione causa dolore acuto riferito anche ad una area muscolare adiacente, in genere riproducibile. Si rilevano spesso nell'ambito di una "fascia tesa", le quali mediano a livello locale uno spasmo delle fibre muscolari nell'ambito di un tipo specifico di palpazione (scatto) e danno luogo al dolore, a fenomeni autonomi così come disfunzioni in aree, di solito lontane dal loro sito, chiamate 'zone target'. In queste zone, l' iperalgesia muscolare accompagna il dolore spontaneo, come documentato da una significativa diminuzione della soglia del dolore a stimolazioni elettriche e alla pressione.

*Dolore riferito dalle articolazioni.* Un tipico esempio di dolore riferito proveniente dalle articolazioni, è la sintomatologia dolorosa nella osteoartrite del ginocchio. I muscoli scheletrici legati alle articolazioni sono tesi e indeboliti. Nei pazienti con osteoartrite

unilaterale del ginocchio, la soglia del dolore a stimolazioni pressorie (algometro Fischer) nelle zone periarticolari, è notevolmente più bassa nella zona affetta, rispetto alla zona non affetta a livello del muscolo vasto laterale, ma più del vasto mediale, che dimostrano essere strutture muscolari più coinvolte. Le soglie del dolore a stimolazioni elettriche del vasto mediale, nella stessa area, come provato con l'algometro, rivelano anche un notevole abbassamento dei loro valori sul lato colpito rispetto al lato opposto. L'area di sezione di questo stesso muscolo, esaminato da scansioni ecografiche, è più piccola sul lato affetto rispetto a quello non affetto. In posizione eretta, un'intensa attività elettromiografica del vasto mediale è vista nei pazienti, al contrario vi è una totale mancanza di attività, nei soggetti sani.

Analogamente a ciò che è stato descritto per i nocicettori viscerali, il dolore muscolare riferito da strutture somatiche (spesso accompagnato da iperalgesia riferita), è stato attribuito ai fenomeni di ipereccitabilità centrale, innescato dai centri algogeni primari. Gli studi sugli animali hanno fornito una buona prova, che i neuroni del corno dorsale diventano ipereccitabili in risposta a stimolazioni nocicettive dei tessuti profondi e che i recettori NMDA e i recettori neurochininici, sono probabilmente coinvolti in questo meccanismo. Riguardo al fenomeno di ipereccitabilità riferita, coinvolgerebbe i neuroni che ricevono input convergenti dal sito del danno e dalla zona riferita, mentre è noto che nei neuroni nel corno dorsale c'è poca convergenza proveniente dai tessuti profondi (sia tra i diversi muscoli, che tra muscoli e articolazioni). Così, il dolore riferito proveniente da strutture somatiche non è facilmente spiegato sulle basi della teoria della "facilitazione convergente" nella sua forma originale, ma è spiegato dalla teoria di Mense dell'"ipereccitabilità centrale". Registrosi provenienti dai neuroni delle corna dorsali hanno rivelato che stimoli nocicettivi provenienti da un muscolo, stimolato in via sperimentale, hanno generato in pochi minuti l'attivazione nel MS di nuove aree recettive alla stimolazione muscolare, distanti dal campo originale. Basato su questi dati, la spiegazione proposta è che le connessioni convergenti provenienti dai tessuti profondi dei neuroni delle corna dorsali non sono presenti fin dall'inizio, ma sono attivati da input nocicettivi, e si riferiscono a miotomi al di fuori della lesione, dovute alla diffusione della sensibilizzazione centrale ad adiacenti segmenti del midollo spinale[4,17].

È stato effettuato uno studio per valutare l'intensità del dolore locale, in pattern di dolore riferito, e le variazioni nella soglia di dolore alla pressione, delle aree di dolore locale e riferito in seguito ad iniezioni bilaterali di soluzione salina ipertonica, nel muscolo trapezio e di delineare le differenze legate al sesso dei soggetti, nel profilo doloroso e l'eventuale modulazione delle soglie di dolore alla pressione.

Sono stati sottoposti a questo studio quindici uomini e donne sani. L'intensità e le aree di dolore sono state valutate dopo iniezioni bilaterali. La soglia di dolore alla pressione nel trapezio e nei muscoli del collo posterolaterali (zone di dolore riferito) sono stati misurati prima a 7,5 minuti e poi a 15 minuti post-iniezione.

I pazienti hanno esibito una distribuzione delle aree di dolore simmetriche e bilaterali ed hanno suggerito un meccanismo di controllo inibitorio più potente negli uomini rispetto alle donne; per cui vi sono state delle differenze legate al sesso dei soggetti, nell'attività modulatrice discendente, infatti i maschi hanno mostrato un controllo inibitorio più potente rispetto alle donne[5,17].

### ***Plasticità neuronale***

La plasticità è il termine utilizzato per riferirsi ai cambiamenti che accadono nel sistema nervoso (SN). L'ultima decade ha svelato alcuni dei misteri sul dolore cronico ed ha chiaramente dimostrato che la neuroplasticità in più livelli del SN, è legata alla propagazione del dolore anche molto tempo dopo la causa di origine, privando il dolore del suo ruolo funzionale e diventando esso stesso il problema[6].

Il dolore viene comunemente associato con lo sviluppo di problemi psicologici, tra cui ansia, tensione muscolare (e in seguito al dolore), e depressione. La rappresentazione neurale di un stato doloroso può essere definito dal comportamento che produce, e non solo dalle sensazioni sentite.

Fattori ambientali e affettivi possono esacerbare e perpetuare il dolore cronico.

Se stimoli dolorosi e uno stato infiammatorio sono prolungati, si possono verificare lungo la via nervosa molti cambiamenti.

Queste modifiche possono complicare e prolungare il trattamento e, pertanto, sostanzialmente, possono impedire non solo il recupero fisico, ma anche un completo ritorno alla funzione e all'ottimale qualità della vita[2].

Secondo uno studio di Arne May [6], i cambiamenti della sostanza grigia osservati in pazienti con dolore cronico derivano dai frequenti input nocicettivi che potrebbero essere reversibili qualora la condizione dolorosa sia adeguatamente trattata.

La tecnica più comunemente applicata è la “*Voxel-Based Morphometry*” (VBM) che consente di quantificare in modo automatizzato il volume o la concentrazione di materia grigia, bianca e di fluido cerebrospinale del cervello. Attraverso questa tecnica è stata rilevata una diminuzione della sostanza grigia nei pazienti cronici e non necessariamente vi è stata una distruzione neuronale. I cambiamenti morfometrici osservati hanno incluso una modificazione delle dimensioni cellulari, e un’atrofia neuronale e della glia, come anche cambiamenti nell’architettura assonale intracorticale.

Generalmente una riduzione della sostanza grigia potrebbe essere dovuta ad una riduzione delle dimensioni cellulari, all’apoptosi di cellule neuronali e della glia, una riduzione della densità spinale o cambiamenti nel flusso sanguigno o dei fluidi interstiziali.

Non ci sono dati conclusivi che indichino la neuroplasticità come causa o conseguenza, sebbene la correlazione alla durata del dolore e il grado di riduzione della sostanza grigia in molti studi, suggerisce che i cambiamenti morfologici sono al minimo secondari a un dolore costante.

## ASPETTI COMPORTAMENTALI

Abbiamo visto come la condizione di dolore cronico è stata fortemente dipendente dagli aspetti biologici ad esso legati, come la percezione, è dipendente anche dalla reazione soggettiva al dolore.

L'insorgenza del dolore cronico e la conseguente disabilità che esso produce, è influenzata inoltre dai diversi aspetti comportamentali legati al dolore come le aspettative del paziente, la presenza di fattori stressanti, il contesto in cui il soggetto vive e si relaziona, l'attenzione che il soggetto dimostra verso la sua condizione.

Concentrare l'attenzione sul dolore ne amplifica l'intensità. I pazienti che hanno forti preoccupazioni o tendenza all'ipocondria sono sovraggiunti alle loro sensazioni corporee. Partecipando a queste sensazioni, si amplifica la sensazione dolorosa. Al contrario, distrarre i pazienti è altamente efficace nel ridurre il dolore.

Ansia, paura, e un senso di perdita di controllo contribuisce alla sofferenza del paziente. Curare l'ansia e fornire sostegno psicologico è stato dimostrato, migliorare il dolore e ridurre l'uso di analgesici. Migliorare il senso di controllo dei pazienti e consentendo loro di partecipare alla loro cura è anche utile.

Gli operatori sanitari devono cercare di creare un ambiente che non sia minaccioso, utilizzando una terminologia non preoccupante come "lieve disagio", anziché "dolore". È anche utile distrarre i pazienti con conversazioni sui temi che li coinvolgono, come i loro hobbies o sulla propria famiglia.

Il dolore può essere una risposta appresa, piuttosto che un problema puramente fisico. I pazienti malati di cancro, possono sviluppare nausea, come risposta appresa al trattamento e ad esperienze altrui, ancor prima che la chemioterapia venga somministrata. I pazienti possono imparare ad avere dolore anche in assenza di uno stimolo fisico e possono imparare a sentire diverse quantità di dolore solo osservando altre persone.

L'aspettativa dei pazienti influenza il dolore che sentono, la loro risposta al trattamento, può portare il soggetto ad una condizione cronica e invalidante[10,7].

Ciò è stato attribuito alla cultura locale e alle aspettative. Tutti i messaggi comunicati ai pazienti, in cui si dice che hanno un danno grave o debilitante, possono contribuire a mantenere posture decondizionanti e maladattative che peggiorano il loro dolore.

L'effetto "nocebo" (vale a dire, la percezione del danno derivante dalle credenze del paziente), può anche derivare da messaggi che inavvertitamente aumentano l'ansia del paziente e le aspettative al dolore. Altri problemi psicosociali, come ciò che i pazienti credono in merito ai loro dolore, le loro strategie di coping (strategia con la quale i pazienti reagiscono ad uno stress esterno), la loro tendenza a catastrofizzare, l'autoisolamento, il locus of control (ovvero, il grado di percezione rispetto al controllo del proprio destino e degli eventi) e il loro coinvolgimento nel ruolo di persone malate, hanno un impatto sul modo in cui i pazienti percepiscono il proprio dolore[10].

In uno studio in cui si sono analizzati 145 pazienti con 5 diverse personalità rapportando il tutto alle convinzioni legate al dolore e alle strategie di coping utilizzate, si è potuto osservare come predittori negativi, sulle convinzioni al proprio dolore, subito dopo la comparsa dei sintomi, sono a maggior rischio coloro che mostrano i tratti del neuroticismo (cioè persone che hanno tendenza a provare prevalentemente emozioni negative, a esprimere lamentele ricorrenti sulla salute e ad accusare disturbi fisici)[14].

Il dolore è una sensazione altamente soggettiva con una complessa e spesso non lineare relazione tra input nocicettivi e dolore percepito. Una varietà di processi cognitivi sono stati dimostrati influenzare la percezione del dolore e il processo di nocicezione nel cervello umano. Il dolore può essere percepito meno intenso se il soggetto è distratto, mentre può aumentare quando il soggetto è più concentrato. L'aspettativa, unitamente all'attenzione che il paziente pone sul proprio dolore, e la rivalutazione dello stesso, rappresentano i meccanismi neuronali di modulazione del dolore cognitivo. La gestione di questi tre meccanismi contribuiscono a produrre un'analgia placebo[7].

Il comportamento da dolore, smorfie, e lamenti, hanno dimostrato essere fortemente influenzati dai fattori psicologici. Alcuni pazienti con dolore cronico hanno mostrato un comportamento al dolore solo se sono circondati da altre persone, e diminuiscono questo comportamento quando pensano che nessuno li guardi.

Rafforzare questo comportamento può influenzare alcuni pazienti a percepire più dolore.

Indispensabili sono le valutazioni iniziali sui pazienti ogni qualvolta viene compilato un quadro anamnestico, se di presumono condizioni di natura psicologica è bene includere test validati per ben comprendere la condizione iniziale del nostro paziente. Problemi emotivi e comportamentali sono molto importanti nella valutazione e per il trattamento del dolore. Curare il dolore fisico da solo può lasciare solo queste questioni irrisolte, e eventualmente esacerbarle, attraverso il rafforzamento. Capire l'impatto della paura, delle aspettative, e dell'attenzione può aiutare gli operatori sanitari ad affrontare in modo più efficace il dolore acuto, cercando di indirizzare il paziente ad appropriati interventi psicologici e multidisciplinari[10].

In una revisione sistematica si sono studiati i fattori prognostici correlati al dolore muscolo-scheletrico, fondamentali per stabilire una prognosi, per la conduzione del trattamento del nostro paziente a partire sin dal primo incontro. I fattori prognostici individuati sono stati: la gravità del dolore, un dolore di lunga durata, più zone di dolore, precedenti episodi di dolore, ansia e/o depressione, elevata disabilità, percezioni di angoscia elevate, negative strategie di coping, basso supporto sociale, l'età e una restrizione di movimento elevata[13].

Un altro studio effettuato su pazienti con WAD cronico in cui è stato osservato il grado di intensità del dolore, la depressione e la catastrofizzazione legata all'influenza che questi fattori possono avere sulla qualità della propria vita, ha dimostrato come sia necessario individuare e definire tali situazioni per poter costruire un programma riabilitativo al fine di ottimizzare il trattamento[9].

È stata effettuata una comparazione tra persone che presentavano una condizione di dolore neuropatico (nevralgia post-erpetica), con persone con persistente dolore nocicettivo (lombalgia), per stabilire le differenze e individuare programmi gestionali mirati per queste diverse categorie di pazienti. I risultati prodotti hanno dimostrato come le principali differenze non sono legate alle principali variabili del dolore, come lo stato d'animo, la funzione cognitiva e fisica, ma sono legate ai fattori che possono aumentare il dolore, quali, le risposte al dolore, le convinzioni sulla diagnosi e la causa del dolore, e i problemi che hanno segnalato come risultato di un'esperienza dolorosa. I pazienti con LBP hanno mostrato una maggiore paura/evitamento all'attività, e una minore consapevolezza del loro problema. L'utilizzo del programma di trattamento cognitivo comportamentale può essere utile in entrambi i casi ma la popolazione con

nevralgia post-erpetica esige di alcune correzioni, perché inadeguato nel soddisfare tutte le esigenze, ad esempio il trattamento dell'allodinia non può beneficiare di una terapia cognitivo-comportamentale[12].

La catastrofizzazione è un processo cognitivo-affettivo negativo che include elementi di ingrandimento, impotenza, pessimismo, e riflessione, ed è predittore importante dell'outcome connesso al dolore. Trasversalmente, più frequente la catastrofizzazione è affidabilmente associata ad una maggiore esperienza al dolore e a distress emotivo in molte condizioni dolorose croniche, anche se sono stati individuati potenziali effetti benefici, nei primi mesi del corso del dolore cronico. Inoltre, recenti studi prospettici in adulti sani, e pazienti con dolore acuto, o cronico hanno evidenziato che, la catastrofizzazione è un fattore di rischio per i molteplici risultati deleteri prodotti. Un meccanismo in cui la catastrofizzazione può migliorare il dolore e la disabilità è attraverso gli effetti che produce sull'ambiente sociale. All'interno di un modello comune di coping (CCM), la catastrofizzazione può essere concettualizzata come una strategia di coping che attiva l'ambiente sociale dell'individuo, per esempio da supporto come incoraggiamento o predispone all'empatia. Sembra suscitare un'ampia varietà di risposte interpersonali amplificando il dolore e la disabilità[18].

La catastrofizzazione è direttamente proporzionale alle risposte di incoraggiamento che vengono percepite per i pazienti che hanno una durata del dolore relativamente breve. Inoltre, un alta catastrofizzazione è stata fortemente associata alle risposte punitive avvertite tra i pazienti che percepiscono un basso sostegno sociale. Le risposte sociali percepite svolgono un piccolo ruolo nel mediare il rapporto tra la catastrofizzazione e i risultati connessi al dolore, e questi effetti mediati possono essere più forti, in particolari sottogruppi di pazienti. I dati suggeriscono che i meccanismi interpersonali non possono costituire una prima strada in cui la catastrofizzazione esercita i suoi effetti maladattativi sulle risposte al dolore. Si è ipotizzato che le risposte di incoraggiamento e punitive percepite al dolore, medierebbero almeno in parte il rapporto tra la catastrofizzazione e la gravità al dolore, le interferenze al dolore, e i sintomi depressivi. Inoltre, basandosi sui precedenti risultati, si è esplorato il ruolo moderatore della durata del dolore e del sostegno sociale.

I risultati di questo studio indicano che la percezione del dolore dei pazienti in seguito a risposte punitive, media l'associazione tra la catastrofizzazione e i sintomi depressivi, e tra la catastrofizzazione e le interferenze al dolore. Nell'analisi delle risposte punitive percepite, il sostegno sociale ha attenuato il rapporto tra la catastrofizzazione e le risposte punitive percepite. Così, la catastrofizzazione era legata a una percezione più alta di risposte punitive quando i pazienti avevano percepito bassi livelli di sostegno sociale e ad una percezione più bassa di risposte punitive quando i pazienti avevano percepito alti livelli di sostegno sociale.

A questo proposito, è interessante notare che le risposte di incoraggiamento e punitive percepite dal paziente, sono inversamente collegate le une alle altre, mentre sono state positivamente correlate alla catastrofizzazione[15].

La catastrofizzazione rappresenta un tentativo da parte del paziente di comunicare il dolore, e, quindi, potrebbe anche essere rafforzata dai solleciti comportamenti coniugali. È stato esaminato il rapporto tra sesso, catastrofizzazione, e le risposte percepite dal partner, suggerendo che le donne possono essere più propense a utilizzare la catastrofizzazione come strategia comunicativa.

La catastrofizzazione potrebbe essere rafforzata dagli incoraggianti comportamenti del partner e, quindi, essere relativamente difficile da estinguere. E' anche concepibile che se la catastrofizzazione non è rafforzata da un coniuge o un partner, può essere talvolta rafforzata anche da altre figure, quali medici, terapisti, amici, rinforzando le strategie di coping maladattative.

La catastrofizzazione al dolore può produrre ridotte preoccupazioni del coniuge e aumentati atteggiamenti punitivi nel corso del tempo[8].

Lo studio di Boothby JL[8] non ha trovato alcuna correlazione tra sesso e catastrofizzazione; I risultati attuali non sono coerenti con il comune modello di coping sulla catastrofizzazione, che dice che la catastrofizzazione è impiegata a raccogliere empatia e sostegno. Tuttavia, tali risultati non del tutto escludono la possibilità che la catastrofizzazione venga utilizzata come una strategia di coping comportamentale. Le modificazioni basate sull'esperienza hanno fornito delle evidenze sui modelli di segnalazione neuronale. La catastrofizzazione può essere un marcatore comportamentale / cognitivo di anticipazione del dolore.

Allo stesso modo, è stato suggerito che i cambiamenti neurali specifici durante l'esperienza del dolore possono amplificare o ridurre il segnale periferico, in risposta al successivo segnale doloroso[8].

## DISCUSSIONE

L'attuale visione del dolore sembra includere una varietà di aspetti che sono riassunti in quello che è il paradigma del Modello Biopsicosociale. Questo modello nel corso del tempo ha avuto una serie di modificazioni. Inizialmente il paradigma di riferimento era il Modello Biomedico, che concepiva la disabilità come deviazione dalla normalità a carico di una struttura o di una funzione psicologica, fisiologica o anatomica, causata da una malattia o da un trauma. In questo modello il processo patogenetico avrebbe inizio dalla lesione di un organo, a cui seguirebbe un difetto funzionale che risiede nella malattia.

Secondo il modello biopsicosociale, la disabilità è concepita e valutata come una variazione delle tre dimensioni definite come *deficit (organico o psichico)*, *limitazioni nell'attività* e *limitazioni nella partecipazione*. Il termine "psicosociale" si riferisce all'interazione tra le persone e il contesto sociale in cui vivono e l'influenza che il proprio comportamento può avere. L'ambiente sociale racchiude all'interno i familiari, l'ambiente lavorativo, ma anche i professionisti sanitari. Ciascuno di queste persone può avere un effetto potenziale sul dolore. Le interazioni potrebbero influenzare il comportamento, il livello di distress, le credenze, e l'esperienza soggettiva al dolore[20].

A partire da questo modello, l'OMS (l'Organizzazione Mondiale della Sanità), attraverso la classificazione internazionale delle funzioni, disabilità e della salute (ICF), giunge a definire la salute come "uno stato di benessere fisico, psicologico e sociale". Secondo l'ICF lo stato di salute degli individui, è influenzato dagli aspetti sociali legati alla disabilità, che non viene considerata solo come un disfunzione medica o biologica, ma include anche i fattori socio-ambientali[22].

La rappresentazione neuronale del dolore descritta da Craig[16], coinvolge sia aspetti biologici e psicologici del dolore, dimostrando essere una integrazione tra nocicezione e aspetti comportamentali. Questa review risolve l'inconsistente definizione passata, legata al dolore e traccia una nuova direzione da esaminare che potrebbe avere un forte impatto sul trattamento clinico del dolore. Le terminazioni libere nocicettive (TNL) localizzate nel sottocutaneo rispondono a degli stimoli sia termici che meccanici.

Le TNL trasducono il segnale e lo trasformano da segnale termico, chimico e meccanico in elettrico, ed attraverso il neurone di I° ordine, questo stimolo viene poi trasmesso al II° neurone sensitivo, che si trova nelle corna posteriori del midollo spinale (MS) e da qui poi segue il tratto spino-talamico e giunge ai centri superiori.

I nocicettori di solito hanno un'elevata soglia di attivazione, ma in seguito a stimolazioni dolorose di intensità e di durata adeguate (come un trauma chirurgico o altri stimoli tossici attraverso una risposta infiammatoria neuroumorale) vanno incontro a *sensibilizzazione periferica* con una riduzione di tale soglia, cui fa seguito l'instaurarsi dell'*iperalgia primaria* in cui, gli stimoli dolorosi vengono percepiti più dolorosi. Nel caso in cui anche stimoli innocui ad esempio termici, vengono percepiti come dolorosi si parla di *allodinia primaria*. Oltre che a livello periferico la sensibilizzazione se perdura nel tempo, giunge a livello centrale (midollo spinale), producendo il fenomeno della *sensibilizzazione centrale*, che conduce ad un aumento della reattività a stimoli meccanici normalmente innocui (*allodinia meccanica*) [1,3,16]. L'aumento della sensibilità al dolore nel tessuto circostante al danno viene indicato, come già detto, *iperalgia secondaria*. Secondo lo studio di Fuchs[11], l'iperalgia secondaria meccanica è dovuta alla sensibilizzazione dei neuroni del midollo spinale ed è gestita da una classe di nocicettori di fibre A, meccanorecettori a bassa soglia che normalmente trasducono la sensazione al tatto e che proiettano a neuroni spinali sensibilizzati. Questi nocicettori hanno la caratteristica di essere sensibili agli stimoli meccanici ma non agli stimoli termici. Prove elettrofisiologiche suggeriscono fortemente che i meccanismi che determinano l'iperalgia, si trovano a livello delle cellule di proiezione spino-talamiche del corno dorsale. Tuttavia gli esatti meccanismi che sono alla base di questa modulazione eterosinaptica di trasmissione spinale, non sono noti con precisione. Questi meccanismi centrali dovranno essere ancora chiariti, molto spesso l'iperalgia è una componente cronica estremamente grave che si scontra negativamente sulla qualità della vita, pertanto la sua gestione clinica è estremamente complessa.

È dimostrato che, nella sostanza gelatinosa di ciascun corno dorsale del midollo spinale ci sia un meccanismo del "gate" che inibisce o facilita il flusso di impulsi afferenti al midollo spinale, prima che sia evocata la percezione e la risposta al dolore[16,21].

La modulazione sovraspinale del dolore, attraverso vie discendenti inibitorie, sembra avere un controllo sul sistema di "gate control"[16,7]. Alcune modalità di trattamento tentano di chiudere il cancello con stimoli di bassa intensità, come lo sfregamento o con una lieve stimolazione elettrica (TENS). Inoltre, può anche essere chiuso da meccanismi oppioidi endogeni che possono essere attivati perifericamente da agopuntura, massaggi e termoterapia calda o fredda. In base allo stesso principio neurofisiologico, anche tecniche articolari e/o muscolari comunemente utilizzate in terapia manuale, ottengono un effetto analgesico. I recettori periferici che raccolgono il senso della vibrazione sono meccanocettori ad adattamento rapido e completo. Se lo stimolo perdura nel tempo sempre uguale, tali recettori si adattano e smettono di trasmettere l'impulso; se invece lo stimolo cambia di intensità la terminazione viene ugualmente eccitata. Da ciò si capisce che per avere un'inibizione del dolore, potrebbero essere utilizzate delle manovre oscillatorie rivolte a stimolare il "gate control" che dovranno essere variate nella frequenza e nell'intensità al fine di renderle efficaci[21].

Secondo lo studio di Hong e collaboratori[5], il meccanismo di modulazione sovraspinale risulta essere più efficace nei maschi che nelle donne, pertanto un controllo inibitorio ridotto, può almeno in parte, essere importante per il predominio e il mantenimento di una condizione patologica di dolore cronico nelle donne. Le ricerche effettuate hanno avuto un limite però, in quanto non sono stati raccolti dati sul ciclo mestruale delle donne sottoposte allo studio, che avrebbe potuto probabilmente modificare in parte il risultato finale.

Una situazione dolorosa persistente con l'instaurarsi dell'iperalgia secondaria, può essere accompagnata dalla condizione di dolore riferito. In queste aree vi possono essere dei cambiamenti trofici. Il dolore riferito ha una componente segmentale, sia la zona profonda, causa principale del dolore, che quella superficiale, sono correlate tra di loro dalla stessa innervazione metamerica e la teoria che maggiormente spiega tutte le caratteristiche del dolore riferito, è la teoria dell'ipereccitabilità centrale[17,4]. Questa teoria è stata esplicitata solo attraverso studi condotti su modello animale e non sugli esseri umani. Gli animali oggetto della sperimentazione, hanno generato in pochi minuti nel MS, l'attivazione di nuove aree recettive, alla stimolazione muscolare, distanti dal campo originale. Questo non spiega esattamente lo sviluppo di dolore

riferito negli esseri umani, che, in situazioni sperimentali, avviene nel giro di pochi secondi. Tuttavia, si ritiene che l'idea delle connessioni latenti tra i neuroni del corno dorsale è convincente e, al momento, rappresenta la teoria più accerta tra i ricercatori. La plasticità è il termine utilizzato per riferirsi ai cambiamenti che accadono nel sistema nervoso (SN). L'ultima decade ha svelato alcuni dei misteri sul dolore cronico ed ha chiaramente dimostrato che la neuroplasticità in più livelli del SN, è legata alla propagazione del dolore anche molto tempo dopo la causa di origine, privando il dolore del suo ruolo funzionale e diventando esso stesso il problema[2,6]. I cambiamenti verificatisi nella sostanza gelatinosa nei pazienti con dolore cronico sono stati visualizzati attraverso la tecnica VBM (Voxel-Based Morphometry), rilevando una diminuzione della sostanza grigia. Lo studio di Arne May[6], pone un quesito in merito alla plasticità centrale se causa o conseguenza del dolore cronico, stabilendo che non ci sono dei dati conclusivi, sebbene la correlazione della durata del dolore e il grado di riduzione della sostanza grigia, suggerisce che i cambiamenti morfologici sono al minimo secondari ad un dolore costante.

Se stimoli dolorosi e uno stato infiammatorio sono prolungati nel tempo, lungo la via nervosa si possono verificare molteplici cambiamenti.

Queste modifiche possono complicare e prolungare il trattamento e, pertanto, sostanzialmente, possono impedire non solo il recupero fisico, ma anche un completo ritorno alla funzione e all'ottimale qualità della vita[2]. Agire prontamente sul dolore potrebbe ridurre l'instaurarsi di una condizione di dolore cronico, tale da evitare le modifiche strutturali evidenziate in questi studi. Fattori ambientali e affettivi possono esacerbare e perpetuare il dolore cronico.

Il dolore cronico è fortemente dipendente dalla percezione e dalla reazione soggettiva al dolore. L'insorgenza del dolore cronico e la conseguente disabilità che esso produce, è influenzata inoltre dai diversi aspetti comportamentali legati al dolore come le aspettative del paziente, la presenza di fattori stressanti, il contesto in cui il soggetto vive e si relaziona, l'attenzione che il soggetto dimostra verso la sua condizione.

La corteccia frontale esercita un controllo sulla natura del dolore mediate dalle attività cognitive, come memoria delle esperienze passate, lo stato d'animo e di circostanze affettivo-motivazionali[7,10].

Nella pratica clinica è bene comunicare ai pazienti la natura dei loro problemi utilizzando una terminologia che non rinforzi le loro strategie maladattive, che potrebbero peggiorare la loro condizione dolorosa[10].

Pazienti che presentano i tratti del neuroticismo, vale a dire persone che hanno la tendenza a provare prevalentemente emozioni negative e ad esprimere lamentele ricorrenti, sono predittori negativi per la conduzione del piano terapeutico[14]. Tuttavia questo studio presenta delle limitazioni in quanto effettuato su un campione di pazienti affetti da condizioni dolorose differenti, come anche il piano terapeutico di riferimento. Altro limite da tenere in considerazione è che i pazienti sul quale è stato effettuato lo studio erano cronici, pertanto questo tipo di considerazioni non possono essere riferite a pazienti con recente insorgenza della condizione dolorosa.

Si è visto come durante la somministrazione del trattamento, distrarre i pazienti potrebbe fare in modo che il processo di nocicezione sia percepito come meno doloroso. La gestione dei tre meccanismi, ovvero l'aspettativa del paziente, l'attenzione che viene attuata verso la propria condizione dolorosa, la valutazione della stessa, potrebbero contribuire a produrre un'analgia placebo[7,10].

Alcuni pazienti con dolore cronico hanno mostrato un comportamento al dolore solo se sono circondati da altre persone e diminuiscono questo comportamento quando pensano che nessuno li guardi. Rafforzare questo comportamento può influenzare alcuni pazienti a percepire più dolore[10]. Gli operatori sanitari dovrebbero concentrarsi nel condurre il paziente a comprendere meglio la propria condizione, spiegando come il loro contributo sia fondamentale per ridurre al minimo l'interferenza che il dolore crea sulle proprie vite.

È bene iniziare l'inquadramento anamnestico del paziente individuando tutti quei fattori che potrebbero risultare prognosticamente negativi: la gravità del dolore, un dolore di lunga durata, più zone di dolore, precedenti episodi di dolore, ansia e/o depressione, elevata disabilità, percezioni di angoscia elevate, negative strategie di coping, basso supporto sociale, l'età e una restrizione di movimento elevata[13], per creare un piano di trattamento più efficace che non curi solo la funzione, ma come confermato dal modello biopsicosociale, gestisca anche la componente partecipativa dell'individuo; Confermato anche dall'articolo di Borsbo[9], il grado di intensità del

dolore, la depressione e la catastrofizzazione sono fattori che possono influenzare la qualità della propria vita.

La comprensione di un problema di natura nocicettiva o neuropatica, è necessario per la produzione di un piano di trattamento adeguato. Secondo lo studio di Daniel Clare e collaboratori[12], entrambe le due popolazioni beneficerebbero di un trattamento di tipo cognitivo comportamentale, ma sarebbero necessarie delle modifiche per la popolazione con dolore neuropatico, in quanto non tutti gli aspetti di questa condizione dolorosa potrebbero rispondere a questo tipo di terapia. L'obiettivo di questo protocollo di trattamento è quello di rimuovere le attività di fuga e di evitamento, ovvero quei meccanismi in cui il paziente evita dei movimenti o delle attività fisiche che crede possano peggiorare il proprio dolore.

Anche l'elemento "catastrofizzazione" di alcuni pazienti deve essere preso in considerazione, in quanto, questo sembra essere coinvolto nella produzione di risultati deleteri nel trattamento del dolore cronico. All'interno di un modello comune di coping (CCM), la catastrofizzazione è concettualizzata come una strategia di coping (ovvero, strategia con la quale i pazienti reagiscono ad uno stress esterno), il cui compito è quello di attivare l'ambiente sociale dell'individuo, per esempio i familiari che circondano questi pazienti, potrebbero dare supporto e quindi incoraggiare i pazienti. La catastrofizzazione suscita però un'ampia varietà di risposte interpersonali amplificando il dolore e la disabilità[18].

I pazienti che avevano percepito bassi livelli di sostegno sociale, avevano una percezione più alta di risposte punitive legate al dolore, mentre i pazienti che avevano percepito alti livelli di sostegno sociale avevano una percezione più bassa di risposte punitive legate al dolore[15,18]. Per cui un sostegno sociale più marcato potrebbe ridurre l'azione catastrofista del soggetto, anche se questo è in disaccordo con lo studio di Boothy[8] secondo il quale, la catastrofizzazione rappresenta un tentativo da parte del paziente di comunicare il dolore, e, quindi, potrebbe anche essere rafforzata dai solleciti comportamenti coniugali e degli operatori sanitari. La catastrofizzazione al dolore può produrre ridotte preoccupazioni del coniuge e aumentati atteggiamenti punitivi nel corso del tempo[8]. Tuttavia la natura del presente studio limita le conclusioni per quanto riguarda lo sviluppo della catastrofizzazione e il suo mantenimento. Altra limitazione dello studio di Boothy, è legata all'interpretazione

delle risposte del paziente, in quanto lo studio non ha indagato direttamente il vero comportamento dei partner, in quanto le risposte sono giunte dallo stesso paziente.

È stato esaminato il rapporto tra sesso, catastrofizzazione, e le risposte percepite dal partner, e Sullivan[18] ha suggerito che le donne possono essere più propense a utilizzare la catastrofizzazione come una strategia comunicativa, probabilmente perché le donne sono generalmente più verbalmente espressive rispetto agli uomini, anche se i dati attuali prodotti da Boothy JL[8], non sostengono tale ipotesi, infatti il sesso non è stato trovato essere connesso alla catastrofizzazione.

Tutte queste indicazioni saranno necessarie per costruire un piano di trattamento il più efficace possibile, coinvolgendo i vari aspetti legati al dolore, biologici, psicologici e sociali, ed effettuando una integrazione tale da produrre il miglior risultato possibile.

Un “management” di tipo comportamentale dovrebbe comprendere un atteggiamento dell’operatore sanitario capace di fornire un’aspettativa positiva sulla propria condizione dolorosa, prospettando un ritorno nel proprio ambito lavorativo e sociale, nel più breve termine possibile. Per raggiungere questi obiettivi è indispensabile la ricerca di una cooperazione tra il paziente e il professionista sanitario.

Particolarmente rilevante è l’individuazione delle “*yellow flags*” (bandiere gialle), fattori di rischio psicosociali che devono essere differenziate dalle “*red flags*”, definite come fattori di rischio fisici che normalmente costituiscono delle controindicazioni al trattamento riabilitativo.

L’identificazione dei fattori di rischio psicosociali, porterebbe ad utilizzare un appropriato intervento che includa un “*management*” cognitivo–comportamentale[20].

Grazie a questo approccio si potrebbe incoraggiare il paziente nel controllare il proprio dolore, cercando di eliminare le paure ad esso connesse.

L’elemento “catastrofizzazione” dovrebbe poi essere attenuato, cercando di dare un maggior supporto familiare, ma cercando di non rafforzare questo comportamento.

Eliminando o quanto meno attenuando questi fattori di rischio si potrebbe evitare lo sviluppo di un disturbo cronico o ridurre una sintomatologia cronica con ricadute positive sulla qualità della vita di questi pazienti.

Abbiamo compreso come gli aspetti biologici, psicologici, comportamentali e sociali apportano un proprio contributo al dolore muscolo-scheletrico. Per cui la sfera biologica, come anche quella psicologica devono fornire ulteriori risposte, spiegando in

maniera più approfondita, i meccanismi alla base del dolore, per poter garantire degli strumenti sempre attuali per la gestione del dolore.

La ricerca futura pertanto dovrà occuparsi di chiarire i meccanismi centrali dell'iperalgia secondaria, comprendendo meglio il ruolo della sensibilizzazione, e dell'ipereccitabilità dei neuroni centrali; prevedere e indagare i fattori prognostici alla base del dolore non-spinale magari attraverso l'utilizzo di studi prospettici, studiando il dolore prima ancora che diventi cronico, fino alla sua cronicizzazione; bisognerà capire meglio l'interazione tra i meccanismi connessi al dolore quali attenzione, aspettativa e rivalutazione del dolore, in un contesto di vita reale; conoscere a fondo le implicazioni che un programma gestionale cognitivo-comportamentale possa avere se utilizzato per un disturbo di natura nocicettiva, che un problema di natura neuropatico; esplorare il concetto della catastrofizzazione valutando direttamente le interazioni sociali, magari studiando in maniera approfondita le relazioni che il soggetto ha con il contesto sociale in cui vive; e bisognerà acquisire maggiori informazioni sulle differenze che il dolore può produrre su soggetti di sesso differente, sia per quanto riguarda la modulazione discendente del dolore, che le risposte che il dolore potrebbe azionare.

## KEY POINTS

- La rappresentazione neuronale del dolore, coinvolge sia aspetti biologici che psicologici, dimostrando essere una integrazione tra nocicezione e aspetti comportamentali.
- Gli aspetti biologici più importanti relativi alla gestione del dolore cronico sono:
  - **La sensibilizzazione periferica** ovvero l'abbassamento della soglia di attivazione dei nocicettori, cui fa seguito l'*iperalgia primaria*. Se anche stimoli innocui (*termici*), vengono percepiti dolorosi si parla di *allodinia primaria*.
  - Se la sensibilizzazione perdura nel tempo, giunge a livello centrale, producendo il fenomeno della **sensibilizzazione centrale**, che conduce ad un aumento della reattività a stimoli meccanici normalmente innocui (*allodinia meccanica*). L'aumento della sensibilità al dolore nel tessuto circostante al danno viene indicato, come *iperalgia secondaria*.
  - La **modulazione sovrasspinale del dolore**, attraverso vie discendenti inibitorie, sembra avere un controllo sul sistema di "gate control".
  - Una situazione dolorosa persistente, può essere accompagnata dal **dolore riferito**, che ha una componente segmentale. Sia la zona profonda, che quella superficiale, sono correlate tra di loro dalla stessa innervazione metamERICA.
  - Se gli stimoli dolorosi sono prolungati nel tempo, lungo la via nervosa si possono verificare molteplici cambiamenti strutturali, dovuti alla **plasticità neuronale nocicettiva**, che contribuiscono al mantenimento del dolore.
- Gli aspetti psicologici e comportamentali più rilevanti sono:
  - Il meccanismo di modulazione sovrasspinale risulta essere più efficace nei maschi che nelle donne, è poco efficace nei soggetti con dolore cronico, può essere abolita se il soggetto ha una **aspettativa negativa**.
  - Fattori prognosticamente negativi sono: la gravità del dolore, un dolore di lunga durata, più zone di dolore, precedenti episodi di dolore, ansia e/o depressione, elevata disabilità, percezioni di **angoscia elevate**, strategie di **coping negativo**, **basso supporto sociale**, l'età e una restrizione di movimento elevata.
  - Un alto sostegno sociale potrebbe ridurre l'**azione catastrofista** del soggetto. Questo aspetto dovrebbe essere chiarito con studi di più alta qualità metodologica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cheng JK, Ji RR.  
Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain.  
Neurochem Res. 2008 Oct;33(10):1970-8. Epub 2008 Apr 22.
2. Katz WA, Rothenberg R.  
Section 3: The nature of pain: pathophysiology.  
J Clin Rheumatol. 2005 Apr;11(2 Suppl):S11-5.
3. Bennett GJ.  
Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor.  
J Pain Symptom Manage. 2000 Jan;19(1 Suppl):S2-6.
4. Giamberardino MA.  
Referred muscle pain/hyperalgesia and central sensitisation.  
J Rehabil Med. 2003 May;(41 Suppl):85-8.
5. Ge HY, Madeleine P, Cairns BE, Arendt-Nielsen L.  
Hypoalgesia in the referred pain areas after bilateral injections of hypertonic saline into the trapezius muscles of men and women: a potential experimental model of gender-specific differences.  
Clin J Pain. 2006 Jan;22(1):37-44.
6. Arne May.  
Chronic pain may change the structure of the brain.  
Pain 137 (2008) 7–15.

7. Wiech K, Ploner M, Tracey I.  
Neurocognitive aspects of pain perception.  
Trends Cogn Sci. 2008 Aug;12(8):306-13. Epub 2008 Jul 5.
8. Boothby JL, Thorn BE, Overduin LY, Ward LC.  
Catastrophizing and perceived partner responses to pain.  
Pain. 2004 Jun;109(3):500-6.
9. Börsbo B, Peolsson M, Gerdle B.  
Catastrophizing, depression, and pain: correlation with and influence on quality of life and health - a study of chronic whiplash-associated disorders.  
J Rehabil Med. 2008 Jul;40(7):562-9.
10. George R. Hansen, MDa, Jon Streltzer, MDb.  
The Psychology of Pain.  
Emerg Med Clin N Am 23 (2005) 339–348.
11. Perry N. Fuchs, PhD and Yuan Bo Peng, MD, PhD.  
Psychophysical Evidence That Central Sensitization Contributes to Secondary Mechanical Hyperalgesia in Human Subjects.  
Seminars in Pain Medicine Vol. 1 No. 3 2003.
12. H. Clare Daniel, Jane Narewska, Michael Serpell, Barbara Hoggart, Robert Johnson, Andrew S.C. Rice.  
Comparison of psychological and physical function in neuropathic pain and nociceptive pain: Implications for cognitive behavioral pain management programs.  
European Journal of Pain 12 (2008) 731–741, Pain 127 (2007) 234–242.

13. Mallen CD, Peat G, Thomas E, Dunn KM, Croft PR.  
Prognostic factors for musculoskeletal pain in primary care: a systematic review.  
Br J Gen Pract. 2007 Aug;57(541):655-61.
  
14. Asghari A, Nicholas MK.  
Personality and pain-related beliefs/coping strategies: a prospective study.  
Clin J Pain. 2006 Jan;22(1):10-8.
  
15. Luis F. Buenaver , Robert R. Edwards, Jennifer A. Haythornthwaite.  
Pain-related catastrophizing and perceived social responses: Inter-relationships in  
the context of chronic pain.  
Pain 147 (2007) 234-242.
  
16. Craig AD.  
Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing.  
Annu Rev Neurosci. 2003;26:1-30. Epub 2003 Mar 6.
  
17. Lars Arendt-Nielsen, Peter Svensson.  
Referred muscle pain: Basic and Clinical Findings.  
Clin J pain. 2001 17: 11-19
  
18. Michael J. L. Sullivan, Beverly Thorn, Jennifer A. Haythornthwaite, Francis Keefe,  
Michelle Martin, Laurence A. Bradley, John C. Lafebre.  
Theoretical Perspectives on the relation between Catastrophizing and pain.  
Clin J pain. 2001 17: 52-64.
  
19. Mario Tiengo.  
Il dolore.  
Instant medical book, Scientific Publishing &communication. Giugno 2003.

20. New Zealand Acute low back pain Guide. Guide to Assessing Psychosocial Yellow Flags in Acute Low Back Pain. 2003.

21. Andrea Flosson.

An introduction to the neurobiology of pain.

The Greek E-Journal of Perioperative Medicine 2004; 2:2-10.

22. ICF (Classificazione internazionale delle funzioni, disabilità e della salute) tratta dal sito: [www.who.int/classifications/icf/en/](http://www.who.int/classifications/icf/en/).