

Nocicezione

processi coinvolti nella trasduzione periferica e trasmissione centrale dei segnali provenienti dal tessuto danneggiato

Dolore

esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, spesso, ma non necessariamente (dolore psicogeno), associata a un danno tissutale reale/potenziabile

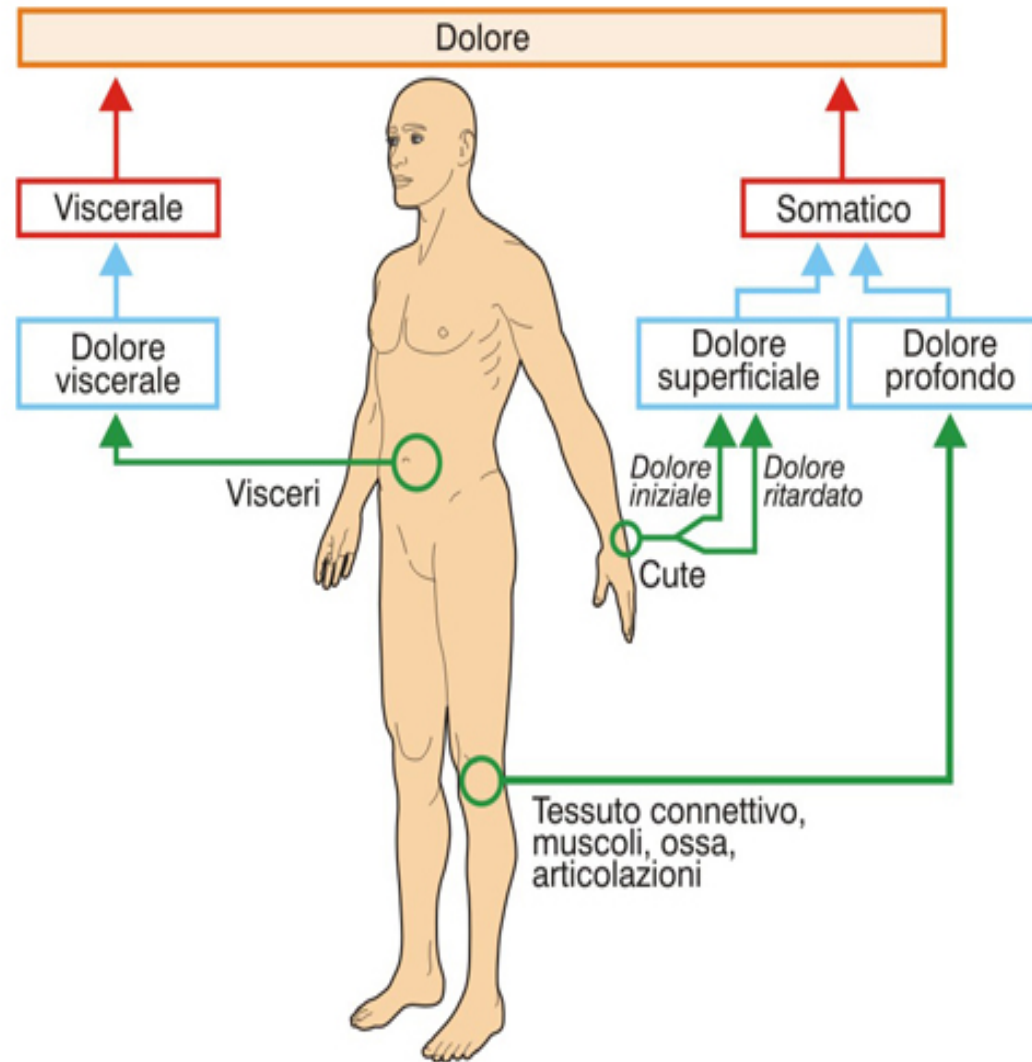
Dimensioni del dolore

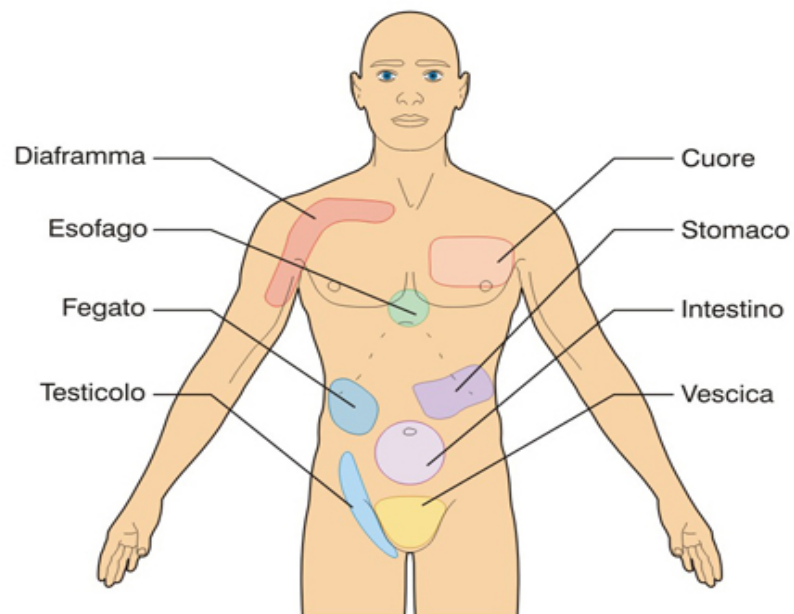
sensoriale -discriminativa

emotiva

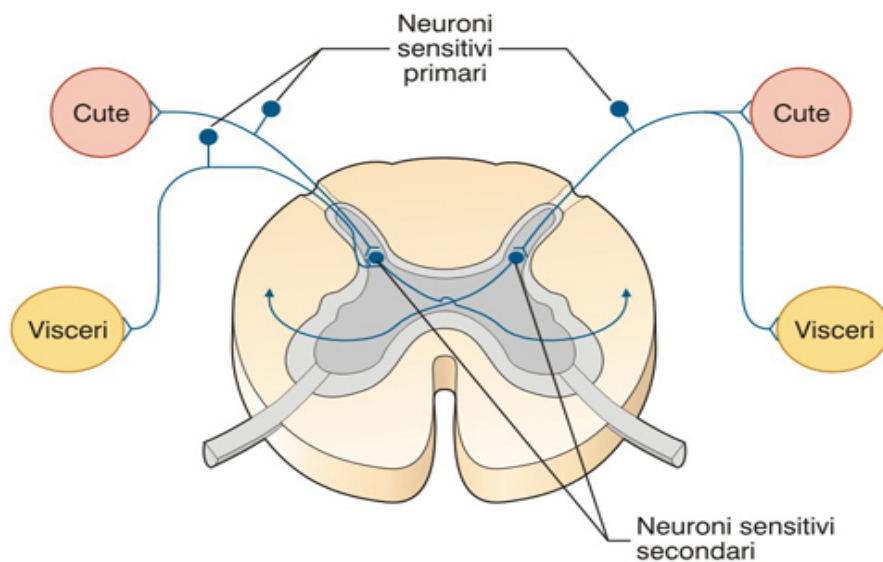
cognitiva

Classificazione in base alla localizzazione

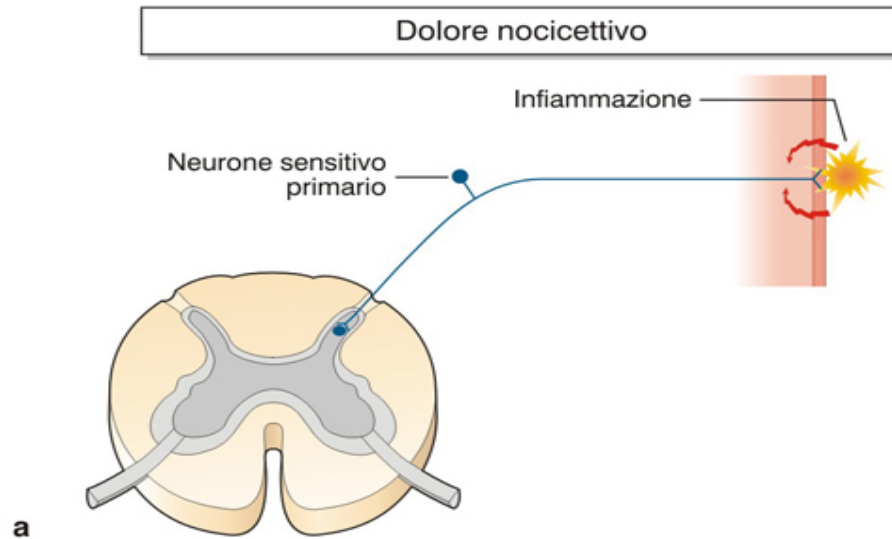




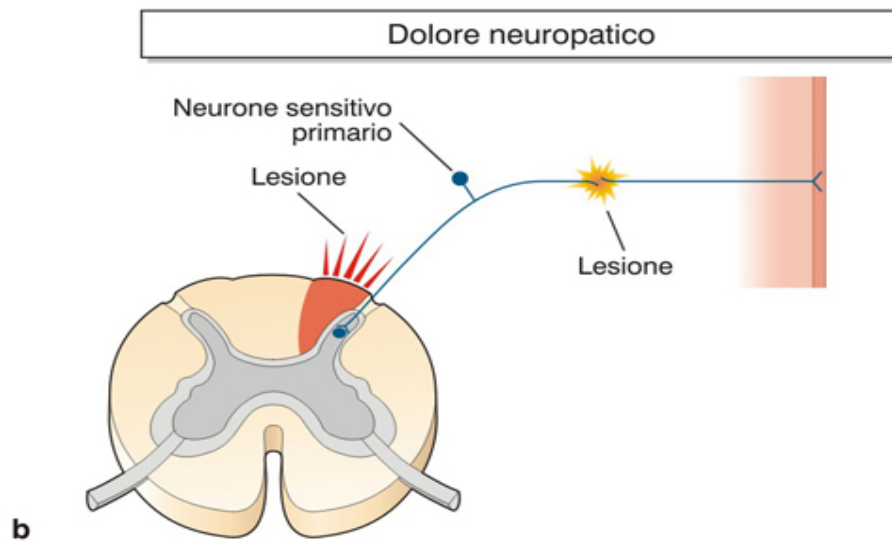
Le fibre afferenti provenienti dai visceri e dalla cute convergono sugli stessi neuroni secondari (DOLORE RIFERITO)



Stimolazione nocicettori

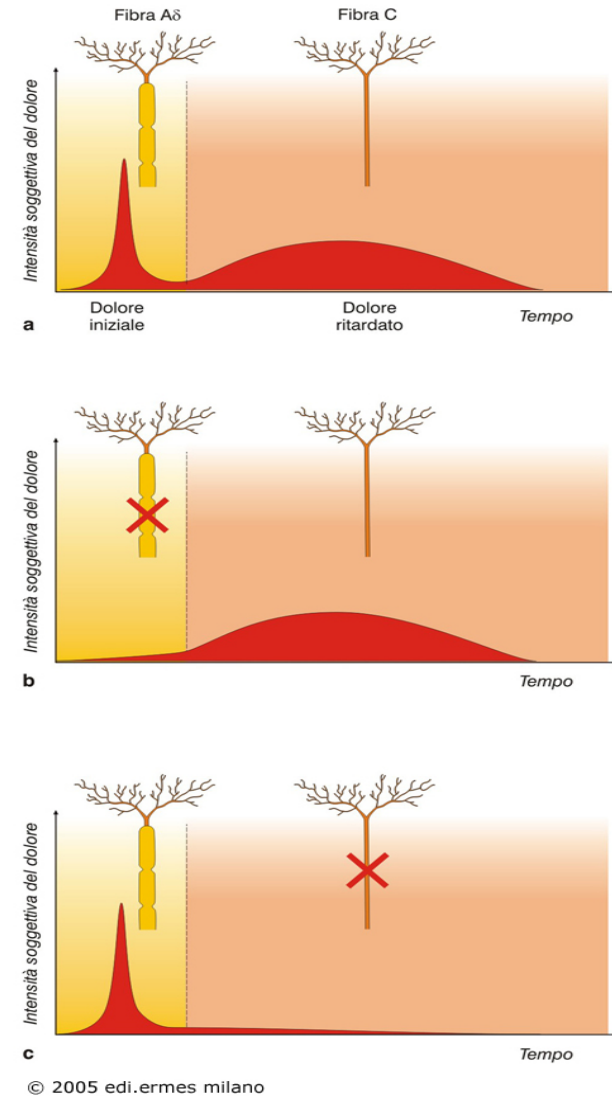


Lesione SNC o periferico



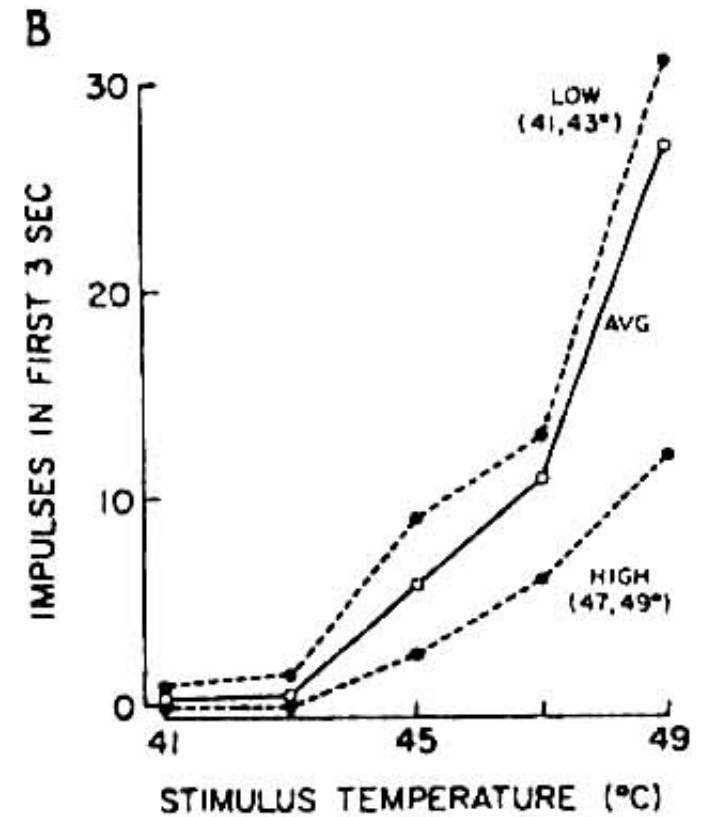
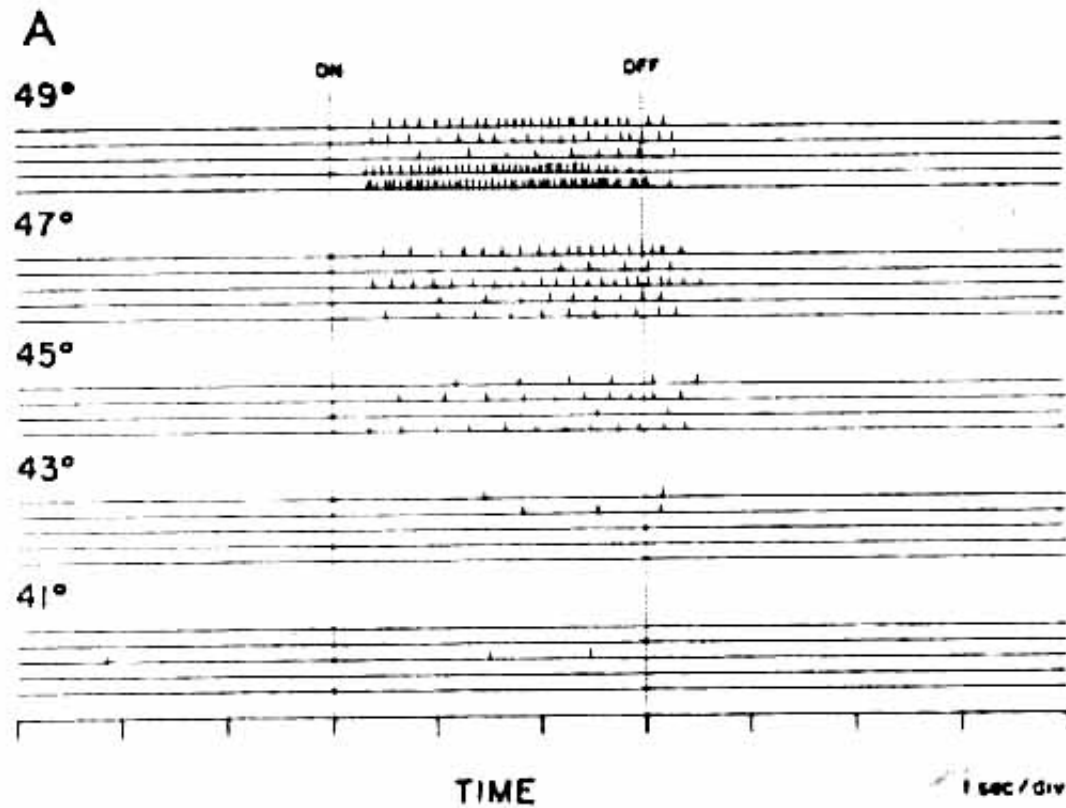
Fibre

- **C** : piccolo diametro, amieliniche
velocità 0.5-2 m/sec
rec polimodali: meccanici
termici
chimici
piccolo campo recettivo
- **A delta**: medio diametro, mieliniche
velocità 12-30 m/sec
Recettori di tipo I e II
- tipo I : soglia alta per st meccanici
e termici, lento adattamento,
campo rec grande (1-8 mm²)
- tipo II : soglia più bassa,
campo rec. piccolo
rapido adattamento



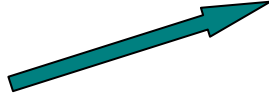
In caso di danno tissutale e lesione nervosa, anche le fibre **A-beta** (30-100 m/sec) possono essere responsabili di nocicezione (convergenza su **neuroni sensitivi secondari ad ampio spettro**)

I nocicettori non hanno scarica tonica



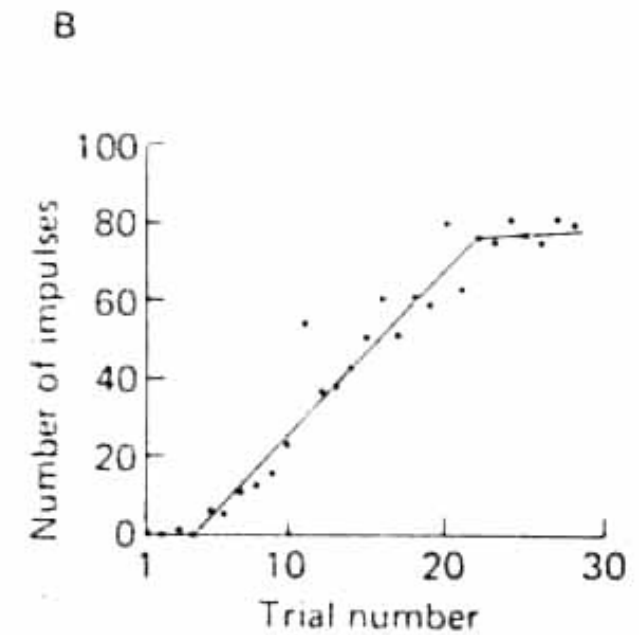
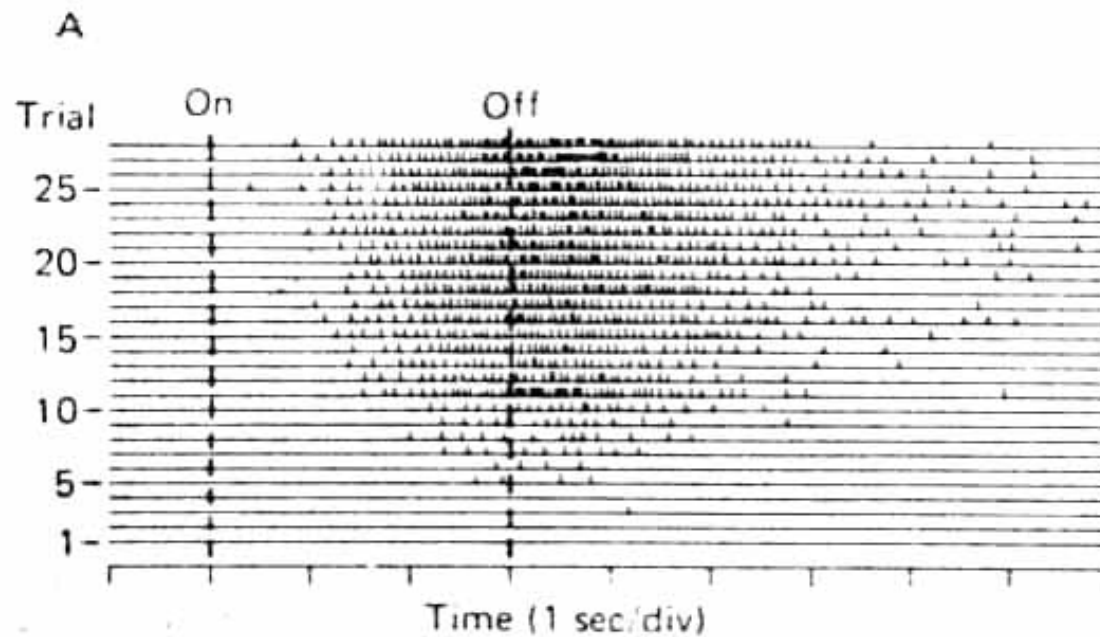
RISPOSTA A STIMOLI TERMICI NOCIVI

Se la t° sale a velocità $> 6.5^{\circ}/\text{sec}$  Attivazione $A\delta$

Se la t° sale a velocità $< 0.9^{\circ}/\text{sec}$  Attivazione
nocicettori C


Bloccato da
oppiati

La stimolazione ripetuta sensibilizza il nocicettore



SENSITIZZAZIONE DEI NOCICETTORI CUTANEI

(STIMOLI TERMICI E MECCANICI)

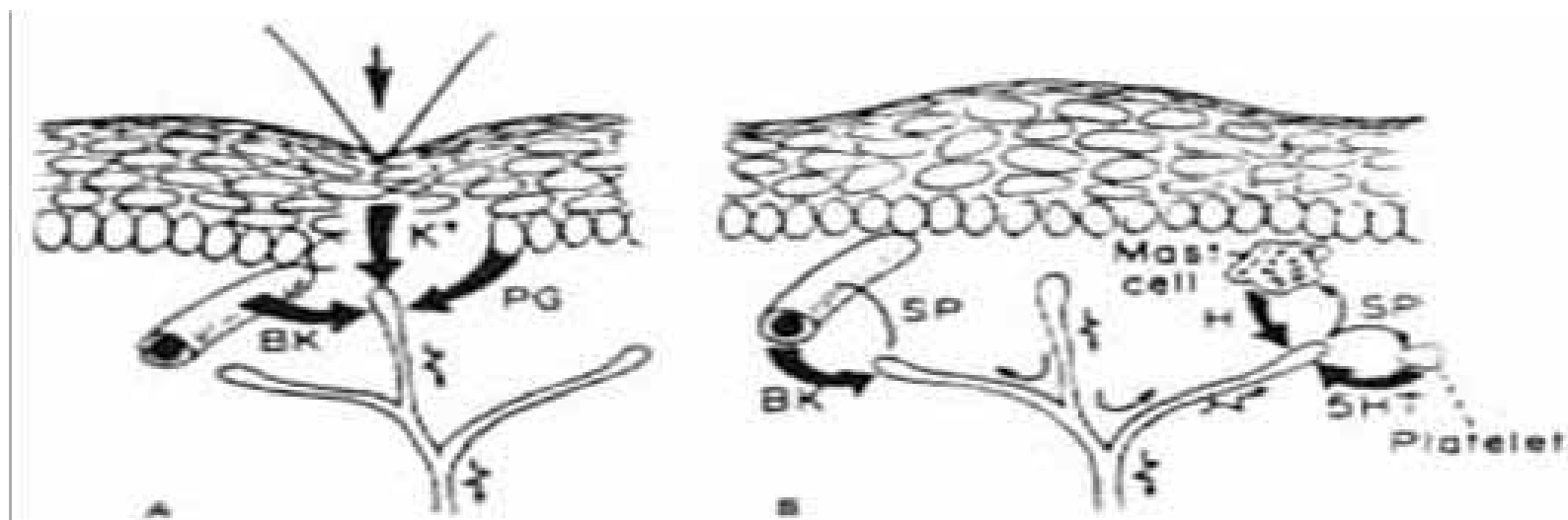
- o Diminuita latenza di risposta
- o Abbassamento della soglia di risposta
- o Aumentata risposta (in frequenza)
 - o Scarica postuma
 - o Attività spontanea

Tab. 2.1 · Mediatori chimici della trasduzione nocicettiva.

Sostanza	Origine	Enzima	Produce dolore nell'uomo*	Effetto sull'afferente primario #
Potassio	Cellule lese		+	Attiva
Serotonina	Piastrine		+	Attiva
Bradichinina	Chininogeno plasmatico	Callicreina	+	Attiva
Istamina	Mast-cellule		+	Attiva
Prostaglandine	Acido arachidonico-cellule lese	Ciclo-ossigenasi	±	Sensibilizza
Leucotrieni	Acido arachidonico-cellule lese	Lipo-ossigenasi	±	Sensibilizza
Sostanza P	Afferenti primari		±	Sensibilizza

* Bibliografia 3, 4, 6, 19, 20, 21, 31

Bibliografia 3, 4, 6, 27, 28.



INFIAMMAZIONE
AUMENTA
ESPRESSIONE

(via NGF) (lento)



+ NGF

SOSTANZA P

Bradichinina - Effetti generali

NK1

- Stimolazione del SNC a produrre citochine

NK2

- Liberazione del glutamato dalla glia

NK3

- Facilitazione centrale riflesso flessorio

IPERALGESIA

LESIONE TESSUTALE

Vasodilatazione arteriolare

Alterata permeabilità capillare

Edema

Eritema

AREA DELLA
LESIONE

Diminuzione soglia del dolore

Aumento del dolore per stimoli sopra
soglia

Dolore spontaneo

IPERALGESIA
MECCANICA E
TERMICA

-LIBERAZIONE SOSTANZE ALGOGENE

(Bradichinina, sostanza P, istamina, serotonina, adrenalina, adenosina, ATP, NO)

-SENSITIZZAZIONE DEI NOCICETTORI

Iperalgesia meccanica = **nocicettori A δ** ; iperalgesia termica = **nocicettori C**

Le citochine pro-infiammatorie liberate nel luogo
della lesione (**Interleuchine IL-1 e IL-6**) ed il
Fattore α tumorale di necrosi

CONTROLLANO

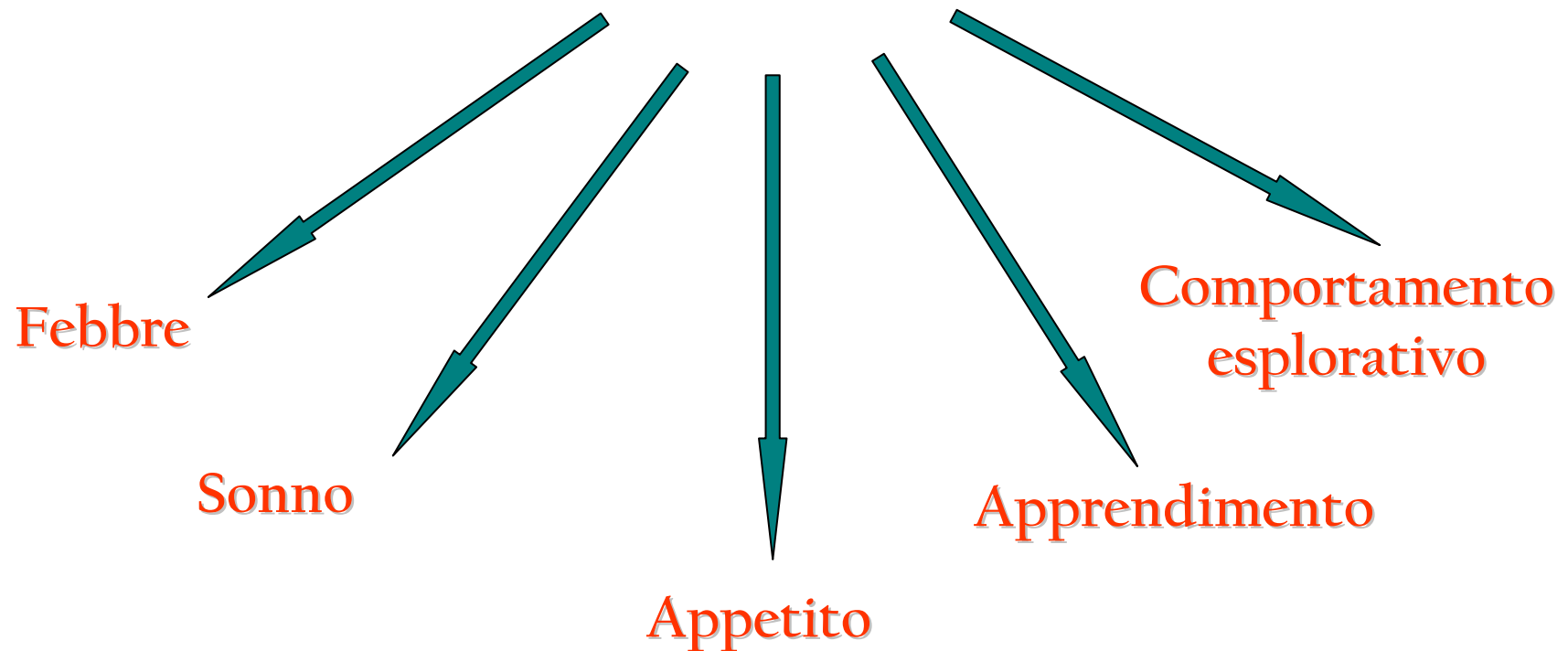
Febbre

Sonno

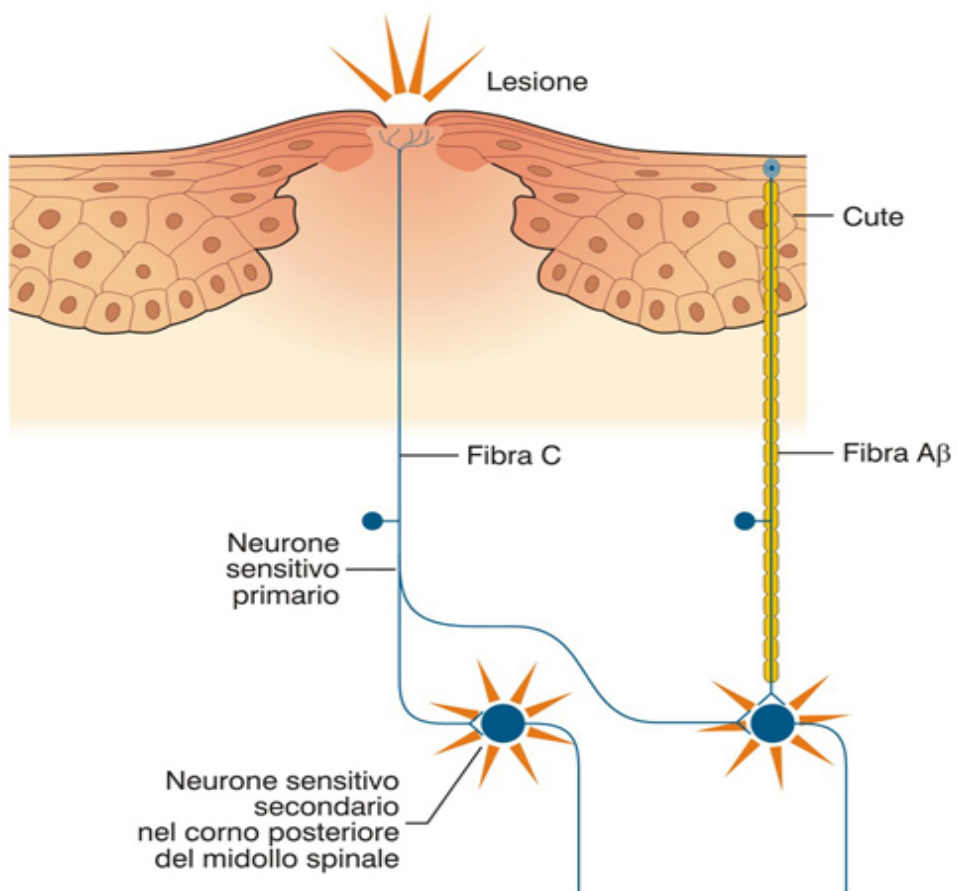
Appetito

Apprendimento

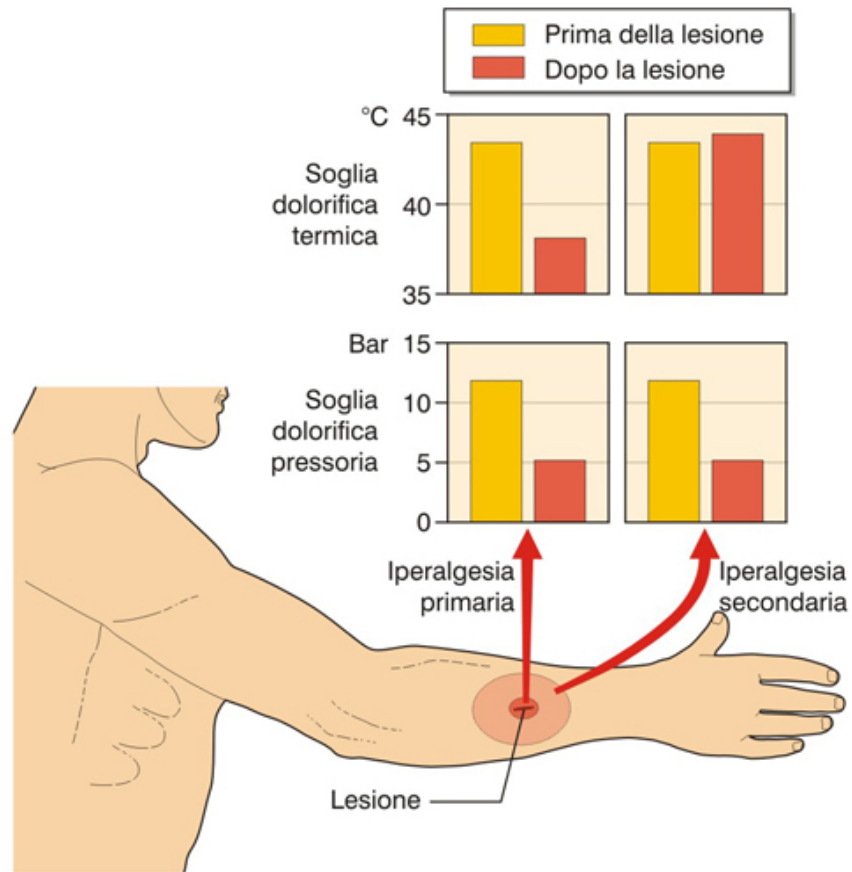
Comportamento
esplorativo



Sensitizzazione centrale



Iperalgesia primaria e secondaria (o allodinia meccanica)



© 2005 edi.ermes milano

La sensitizzazione periferica determina la sensitizzazione centrale dei neuroni che ricevono le aff A beta dalle zone circostanti la lesione

Meccanismi sono il **wind-up** (incremento progressivo della frequenza di scarica dei n. sensitivi secondari causata dalla stimolazione ripetuta delle afferenze primarie), e la **LTP**

Dolore neuropatico: INFIAMMAZIONE NEUROGENA

Stimolazione elettrica ad alta intensità
(stimolazione fibre C) del nervo periferico
sezionato o della radice posteriore sezionata



SOSTANZA P

Vasodilatazione arteriolare

Alterata permeabilità capillare

Edema

Eritema

La sostanza P si libera dalle terminazioni periferiche delle fibre C (nocicettori polimodali)

Gli antagonisti della sostanza P —————→ Impediscono vasodilatazione ed edema

recupero
La degenerazione delle fibre C afferenti

→ Diminuzione della liberazione di
sostanza P
→ Abolizione edema e vasodilatazione

SINTOMI DEL DOLORE NEUROPATICO

- o Insorgenza ritardata rispetto alla lesione
- o Dolore spontaneo, continuo e/o parossistico
- o Deficit sensoriale associato a dolore
- o Allodinia / iperalgesia
- o Iperpatia
- o Dolore riferito ed irradiazione anormale del dolore
- o “Wind-up” e sensazioni postume

DOLORE NEUROPATICO

SEQUENZA DI EVENTI DOPO LA LESIONE DI UN NERVO PERIFERICO

Aumento del numero di canali voltaggio e ligando-dipendenti

A. Fibra Nervosa

1. Scariche da lesione
2. “Sprouting”
3. Liberazione di fattori locali (interleuchine, NGF)
4. Aumentata sensibilità degli “sprout” a stimoli meccanici e chimici

DOLORE NEUROPATICO

SEQUENZA DI EVENTI DOPO LA LESIONE DI UN NERVO PERIFERICO

B. Soma cellulare (ganglio della radice posteriore)

1. Attività spontanea, aumentata attività evocata
2. Aumentata innervazione da parte delle terminazioni simpatiche
3. Sviluppo di gap junction tra neuroni del ganglio

DOLORE NEUROPATICO

SEQUENZA DI EVENTI DOPO LA LESIONE DI UN NERVO PERIFERICO

C. Midollo Spinale

1. “Sprouting” terminali delle fibre mieliniche grosse nelle lamine nocicettive
2. Sensitizzazione centrale
3. Espansione dei campi recettivi
4. Perdita di inibizione (GABA/GLICINA) per tossicità del glutammato
5. Riorganizzazione del corno posteriore
6. Perdita dei recettori oppiati nelle fibre C
7. Aumento di CCK (che antagonizza l'effetto della morfina)