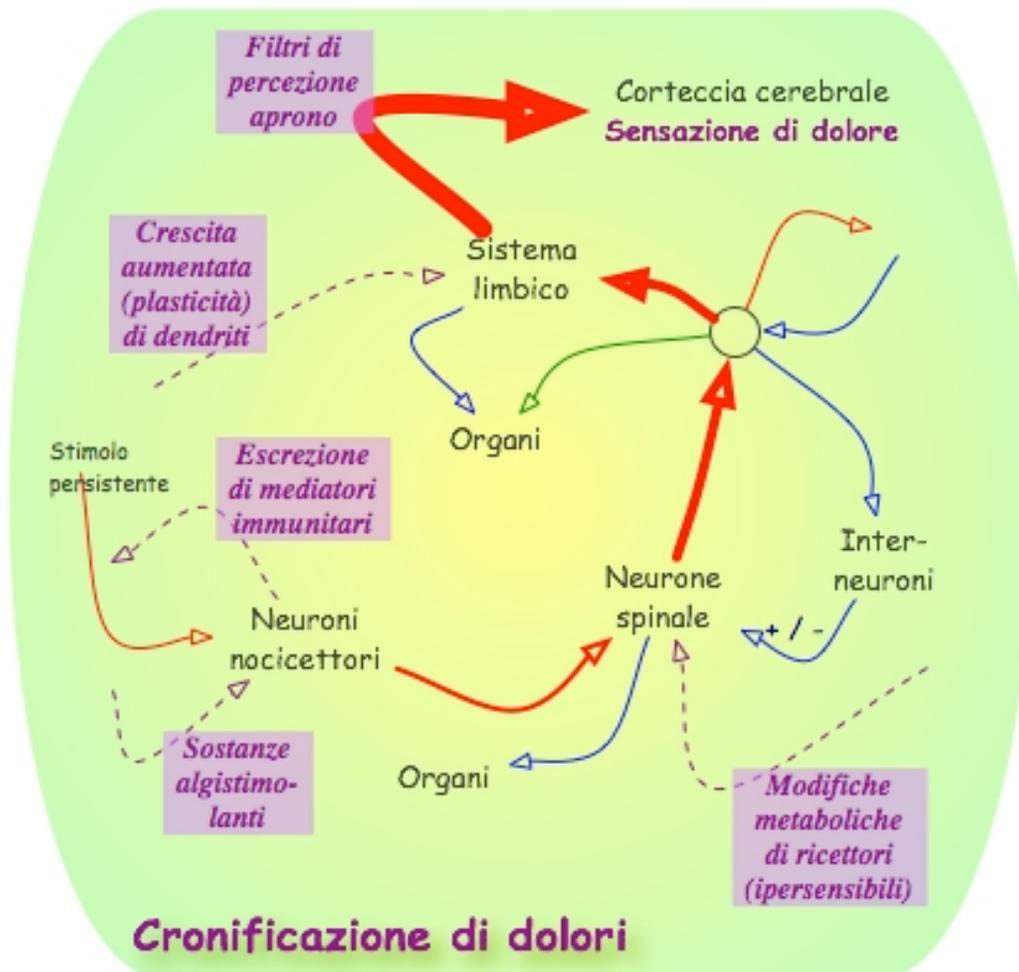


# DN 1.3 Dolore cronico



**Elaborazione spinale**  
**Cronificazioni**  
**Cronificazione periferica**  
**Cronificazione spinale**  
**Cronificazione limbica**  
**Classificazione di dolori cronici**

Allegat: **Pain pathways**

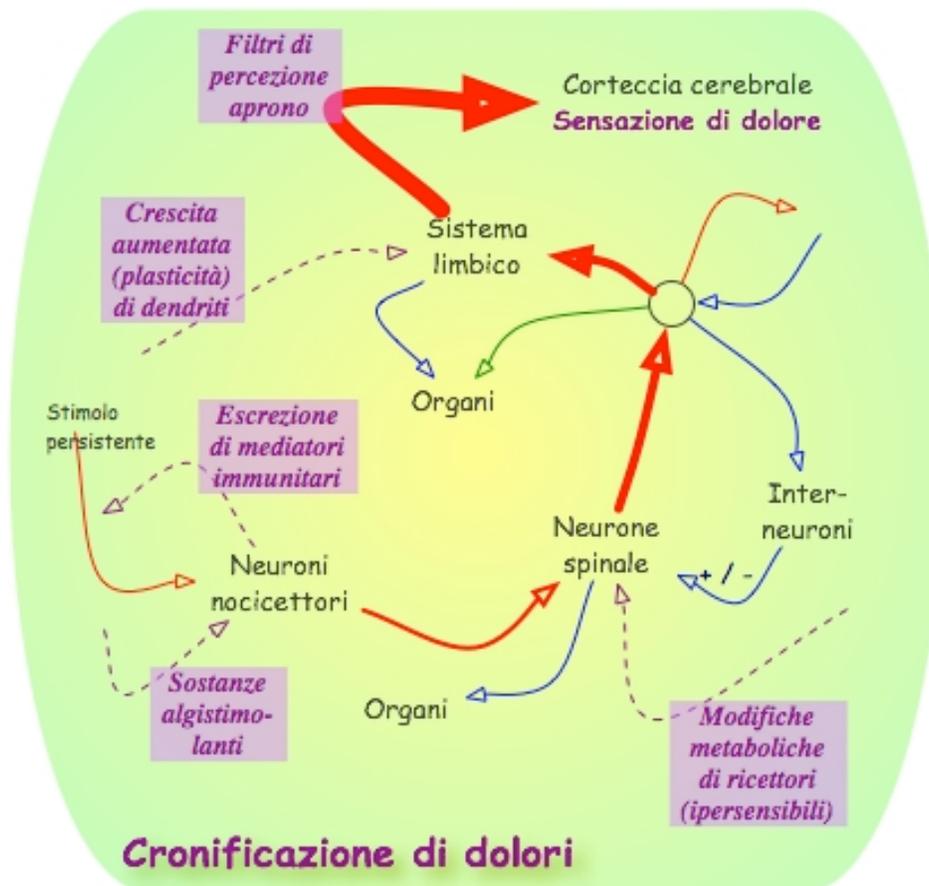


# Cronificazioni

Le cronificazioni dei dolori sono un grande problema terapeutico. Si parla di "dolori cronici" o di "malattia del dolore" quando dei dolori persistono per più di 6 mesi (altri autori parlano di sei settimane).

Fino a oggi si conoscono diversi meccanismi che sono coinvolti nella patogenesi del dolore cronico:

- I neuroni nocicettori dopo un certo tempo di persistenti stimoli ritenuti "nocivi" escretano mediatori immunitari. Interviene poi il sistema immunitario per "smaltire" qualcosa che forse non c'è (o non più). Facendo questo mestiere emettono sostanze algistiche e un circolo vizioso è chiuso.
- La persistenza di stimoli nei primi neuroni afferenti causa delle variazioni metaboliche, che tengono aperti i canali di trasmissione.
- Nel sistema limbico cominciano a crescere nuovi dendriti.
- Dov'era c'era un sentiero di trasmissione, ora c'è un'autostrada.
- I filtri tra sistema limbico e corticale si aprono nei confronti delle sensazioni di dolore finché altre sensazioni non passano quasi più.



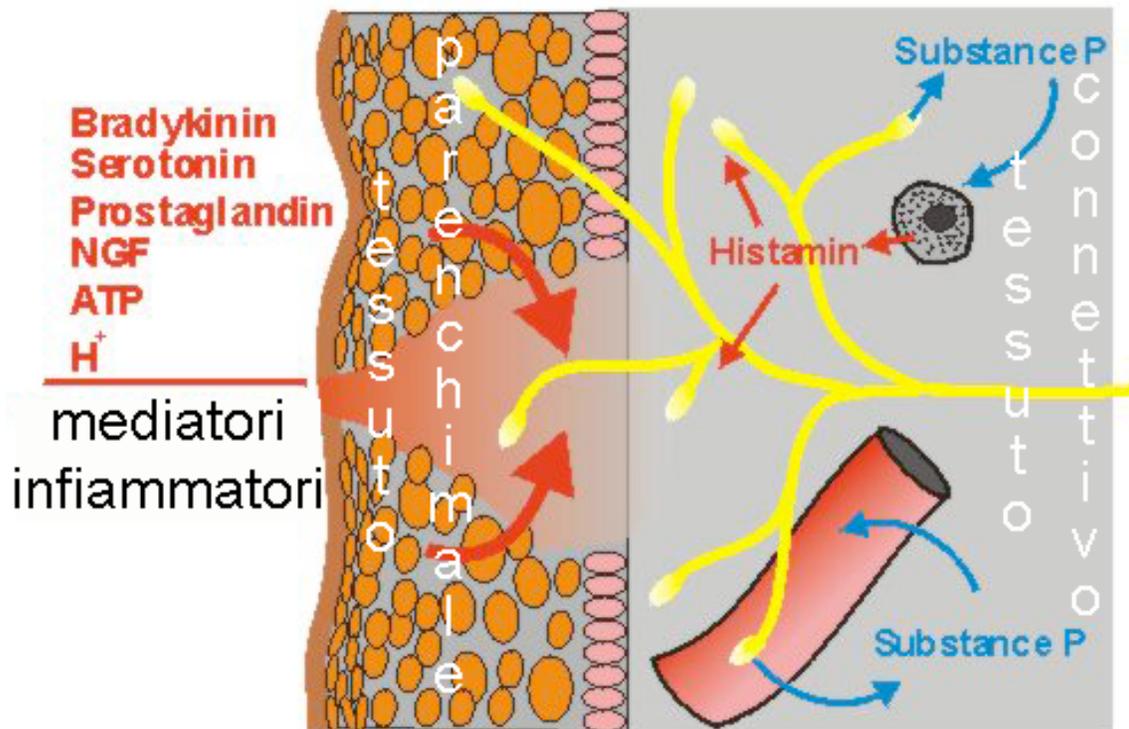
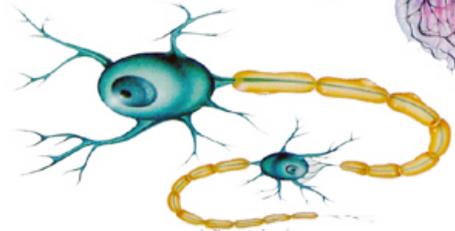
*Sulle prossime pagine saranno approfondite tre di questi meccanismi.*

*Bisogna rendersi conto, che ce ne potrebbero essere altri, ancora sconosciuti che partecipano anche a questo meccanismo fatale.*

# Cronificazione periferica

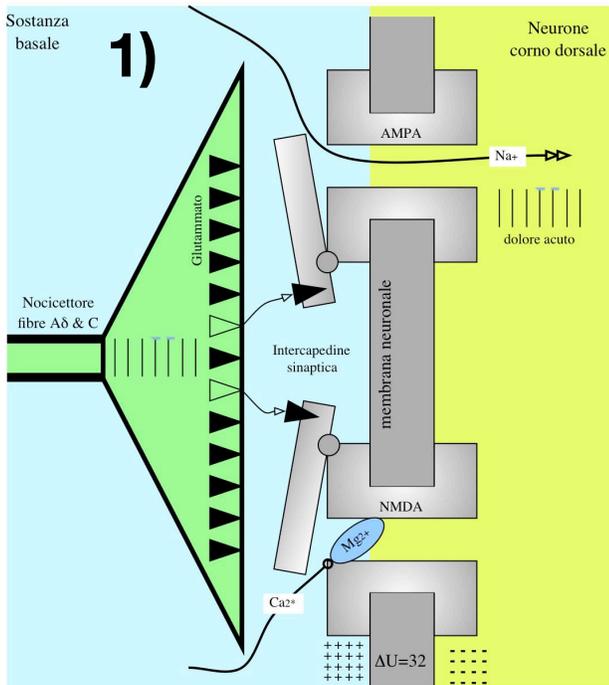
Nella “cronificazione periferica” viene mantenuta dai neuroni nocicettori un’inflammatione per il circolo vizioso di mediatori immunitari (p.es. sostanza P) => sostanze algistimolanti dal sistema immunitario (p.es. Istamina)!  
 Terapeuticamente servono antiinfiammatori come Cortisone e Enzimi proteolitici.

**Periphere Nozirezeptoren:**  
 Die Rezeptoren für den Schmerz befinden sich in der Haut, den Muskel- und Skelettstrukturen und in den Eingeweiden. Die Hautrezeptoren (freie Nervenendigungen) leiten mechanische, thermische oder chemische Reize in einem Zug elektrischer Potentiale weiter, die über ihre Axone bis ins Rückenmark gesendet werden. Die Zellkörper der Nozirezeptoren befinden sich in den Ganglien der Radix dorsalis, und die erste Synapse erfolgt in Höhe des Dorsalzweiges des Rückenmarks sowohl mit den lokalen Interneuronen als auch mit den Projektionsneuronen, die die nozizeptive Information bis in höhere Zentren im Hirnstamm und im Thalamus weiterleiten.



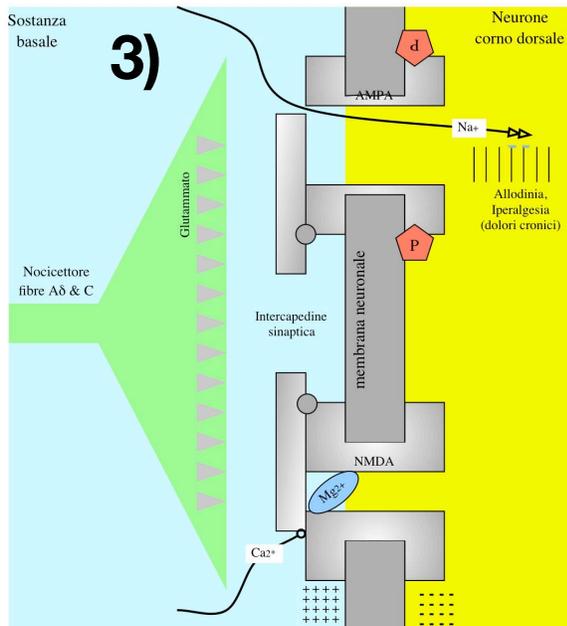
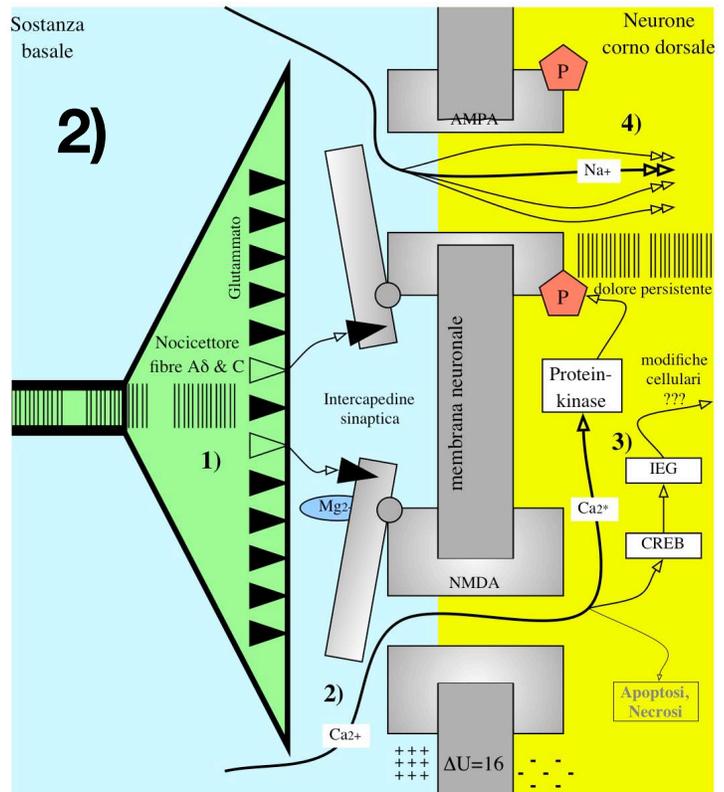
# Cronificazione spinale

Per evitare la cronificazione spinale servono la Canapa e l'Agopuntura e nient'altro!



secondo: Sandkühler J.:Schmerzgedächtnis, Deutsches Aertzblatt Okt. 2001

Normalmente segnali nocicettivi arrivano tramite le fibre Ad e C nel bottone sinaptico e liberano glutammato. Il glutammato apre dei ricettori AMPA e NMDA. Tramite i ricettori AMPA entra sodio Na<sup>+</sup> nel neurone del corno dorsale e lo depolarizza. I ricettori NMDA rimangono "bloccati" per la presenza di magnesio Mg<sup>+</sup>.



Se ci sono abbastanza ricettori AMPA "fosforilizzati" e le "modifiche cellulari" rilevanti, il "dolore" diventa cronico e percettibile anche senza presenza di stimoli di neuroni nocicettori.

Se i dolori persistono a lungo, il potenziale elettrico medio del neurone si abbassa. Questo "toglie" il bloccaggio di Mg nei ricettori NMDA e lascia entrare calcio Ca<sup>2+</sup> nel neurone, il che induce una serie di processi:

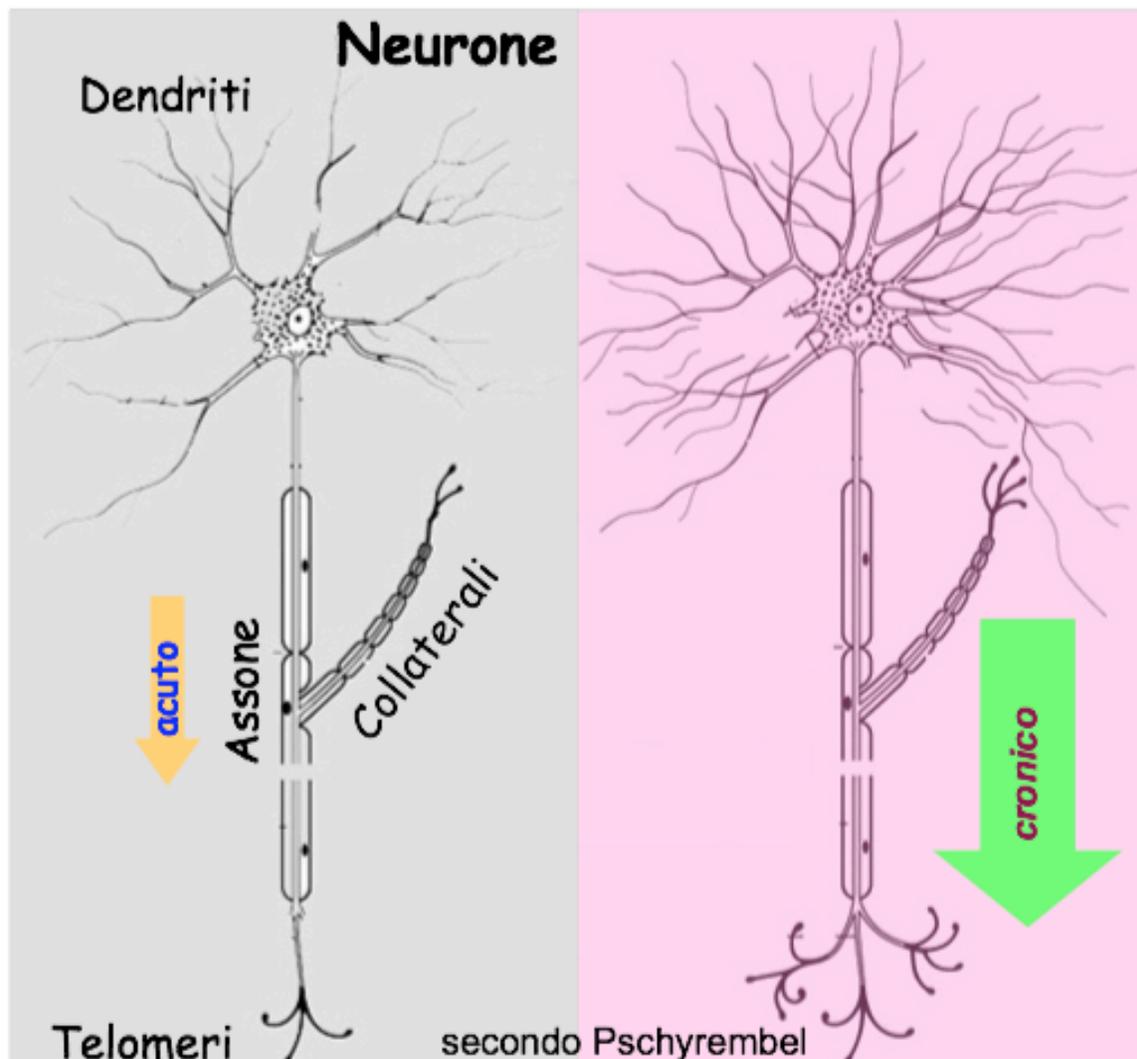
- attiva la proteinkinase (enzima) che lega fosforo P ai ricettori AMPA: facilita il passaggio di Na,
- chiama l'espressione di geni e la produzione di proteine (CREB, IEG), le cui funzioni non sono ancora chiarite,
- in casi estremi induce la morte cellulare per apoptosi o necrosi.

# Cronificazione limbica

La cronificazione limbica si basa su due processi:

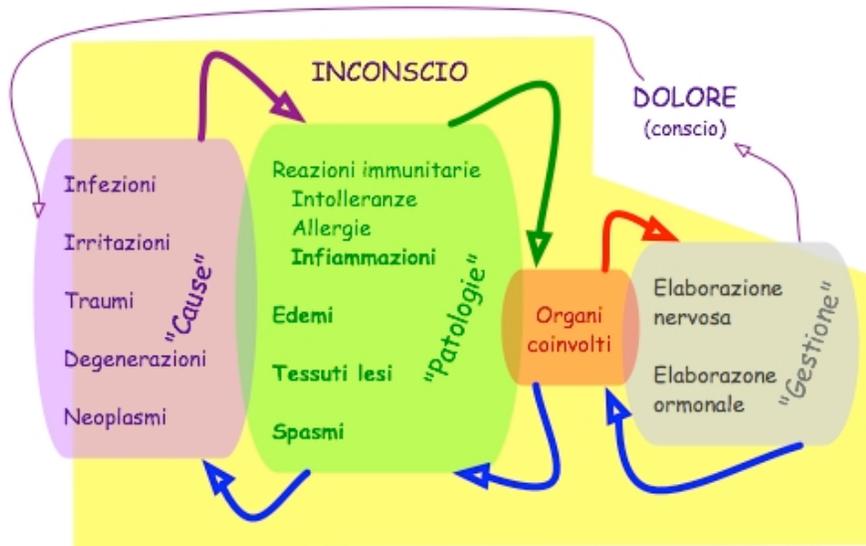
- La “Plasticità” dei dendriti: Dove passano in continuazione tanti segnali crescono dei dendriti nuovi. Il sentiero man mano diventa un’autostrada. Si diventa fisiologicamente ipersensibili ai segnali “dolorifici” e iposensibili a tutti gli altri.
- La selettività dei filtri tra limbico (ancora inconscio) e cortex (potenzialmente conscio) aumenta con la ripetitività dei segnali. Sempre di più si riesce a percepire di tutti segnali in arrivo (di diversissimo tipo) prevalentemente quelli dolorifici.

Questo meccanismo diventa fatale, quando altri stimoli “frustranti” si aggiungono ai dolorifici e quando manca una certa quantità di stimoli appaganti.

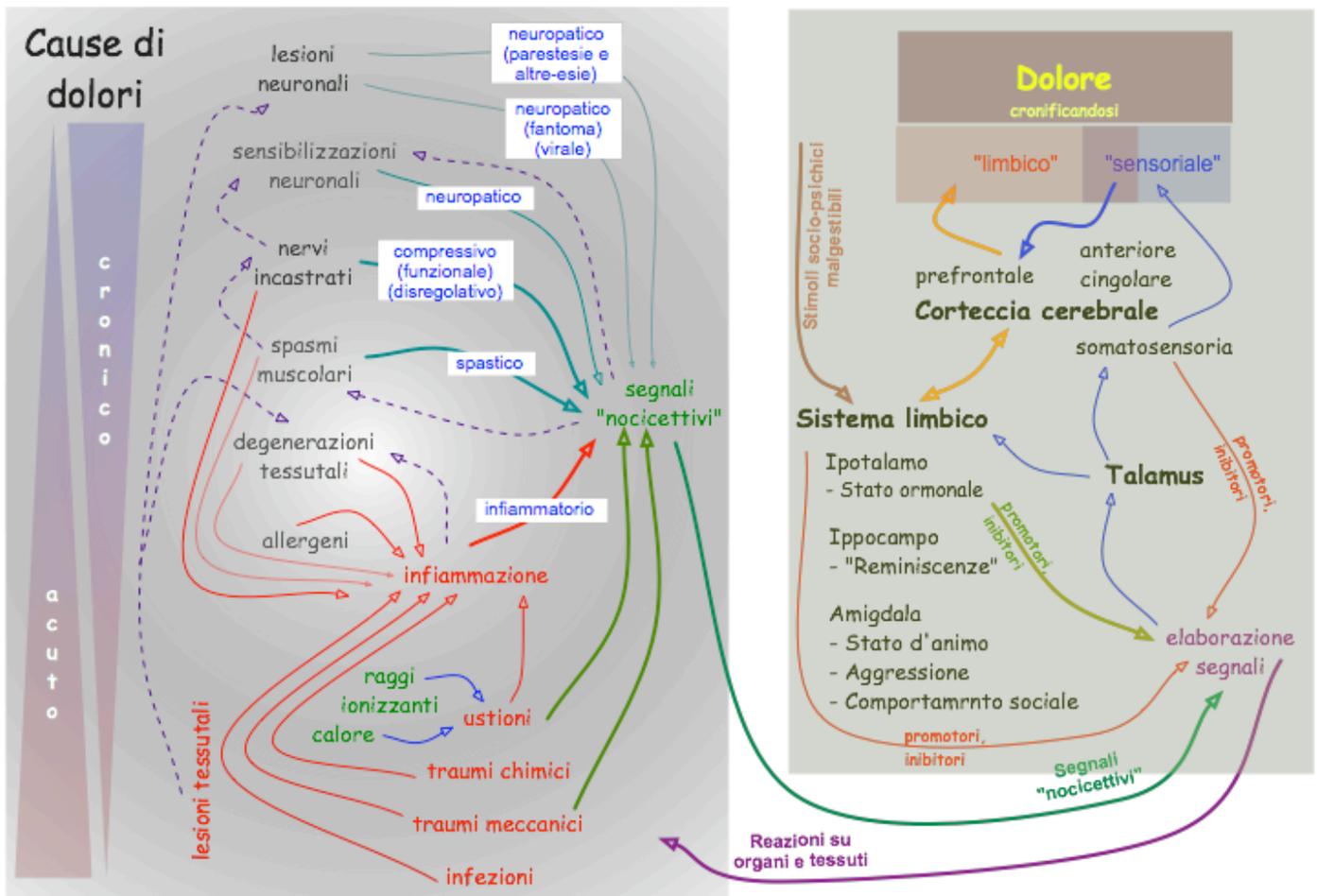


# Cause dei dolori

Essendo il dolore una "punta del iceberg" percepibile di processi sottostanti (inconsci) enormemente complessi, la domanda della "causa" diventa problematica.



*È chiaro, che una tale complessità porta a grandi difficoltà terapeutiche. È consolante il fatto che grazie a questa complessità ci sono anche diverse possibilità di interventi promettenti. Non funzionano invece i qualsivisisti e i rimedi che risolvono tutto!*



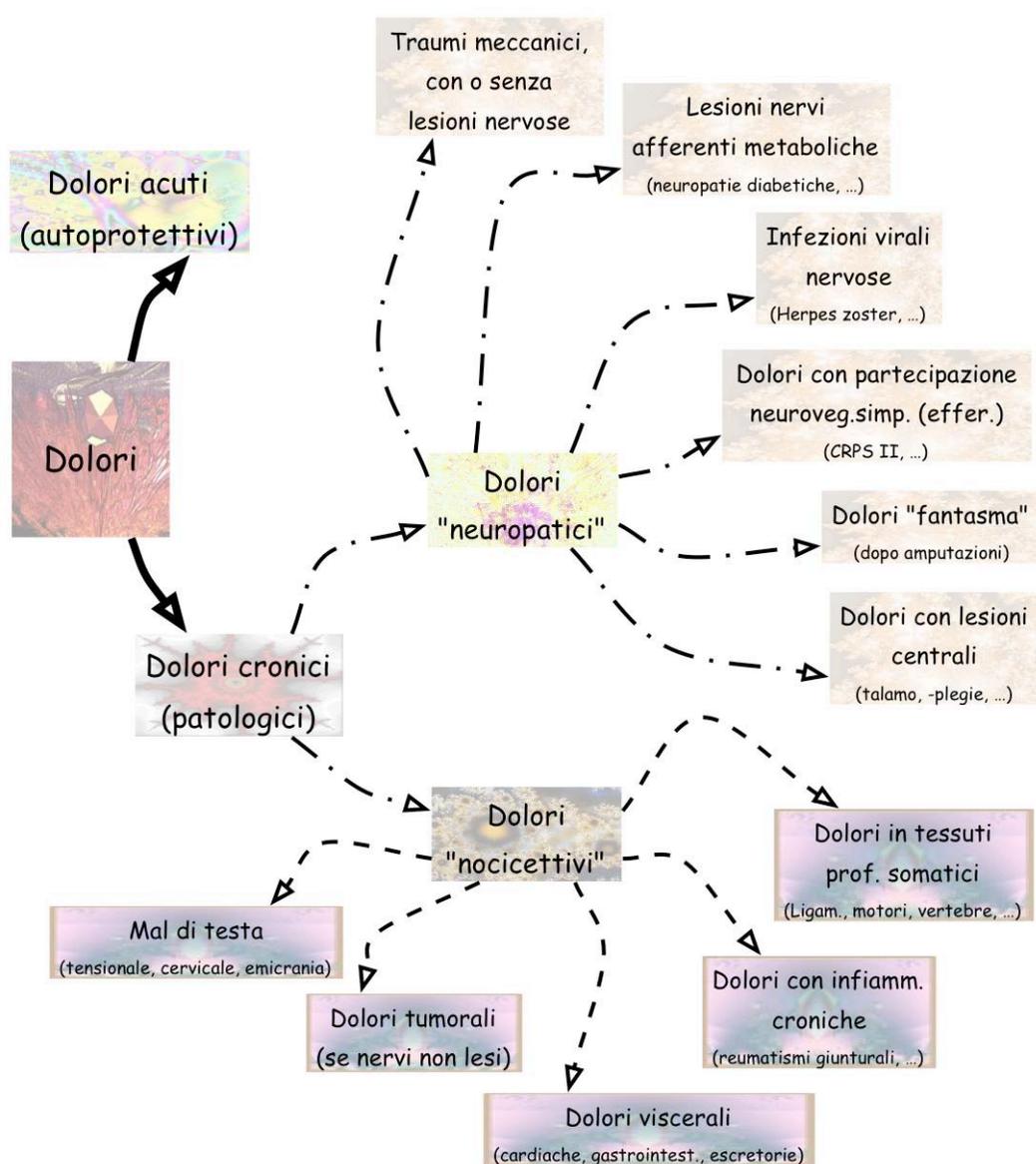
# Classificazione dei dolori cronici

Dalle spiegazioni anatomiche e fisiologiche risulta che non solo i segnali di stimoli potenzialmente "nocivi" possono creare dolori (acuti, autoprotettivi), ci sono anche i seguenti meccanismi che possono causare dolori "cronici", patologici, "malattie algesciche":

La capacità del sistema nervoso di "imparare" (plasticità nervosa) su neuroni fortemente caricati a lungo, fa crescere nuove sinapsi. Il vicolo diventa un' autostrada

La capacità dei neuroni nocicettori di sintetizzare mediatori infiammatori e di metterli vicino ai nocicettori dopo intensi e stimoli di lunga durata può far scattare un' infiammazione cronica (senza più altri stimoli)

Alcuni neuroni lesi, infettati o alterati possono "sbagliare" la regolare trasmissione di segnali. Gli altri due meccanismi "amplificano poi tutto questo."



*In medicina accademica si usano all'incirca delle classificazioni "causali" come si può vedere nel grafico accanto. Servono molto nell'anamnesi e nella diagnostica.*

*Per scopi terapeutici cerco anche di determinare le "aliquote" di infiammazione, spasmo e alterazione neuronale per poter trovare dei rimedi adatti a questi scopi.*

# Allegato: Pain pathways (ascendenti, afferenti)

DANIEL BROOKOFF

University of Tennessee

**Chronic pain continues to be perceived as a characterologic disorder rather than a serious, potentially fatal, medical disease. The general lack of understanding of how persistent pain becomes magnified and ingrained prevents many patients from receiving the level of care that they need to regain control of their lives and resume normal activities.**

Dr. Brookoff is Clinical Associate Professor of Medicine, University of Tennessee College of Medicine, Memphis, and Associate Director, Comprehensive Pain Institute, Methodist Hospitals of Memphis. This is the first of a two-part article on chronic pain and its treatment.

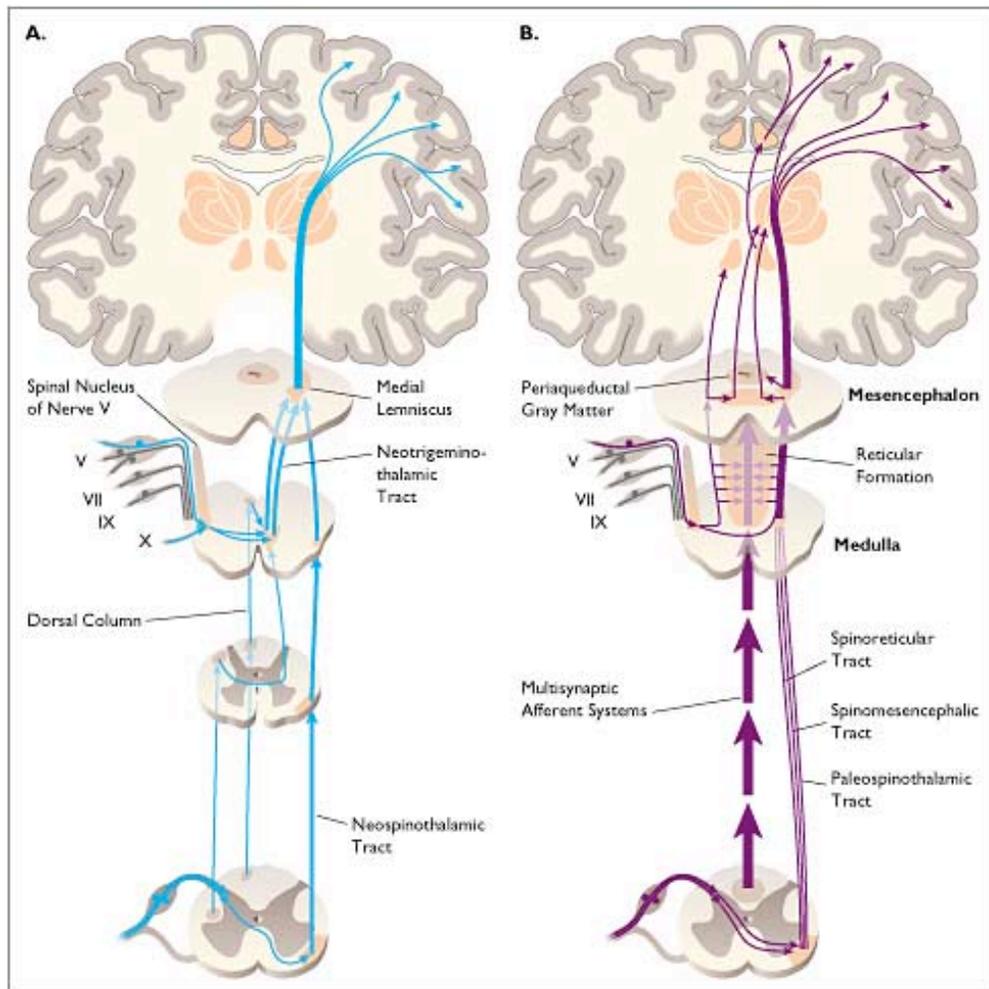


Figure 1. Pain signals are transmitted to the brain by two main pathways. The lateral system (A) is made up of long thick fibers that transmit information about the onset of injury, and its precise location and intensity. They are designed to carry a rapid flow of pain signals to the thalamus

to stimulate an immediate antinociceptive response. The medial system (B) is composed of phylogenetically older fibers that carry slower signals and probably transmit information related to the persistence of injury and level of response induced.

Illustration: Seward Hung

# Allegato: Pain pathways (descendenti, efferenti)

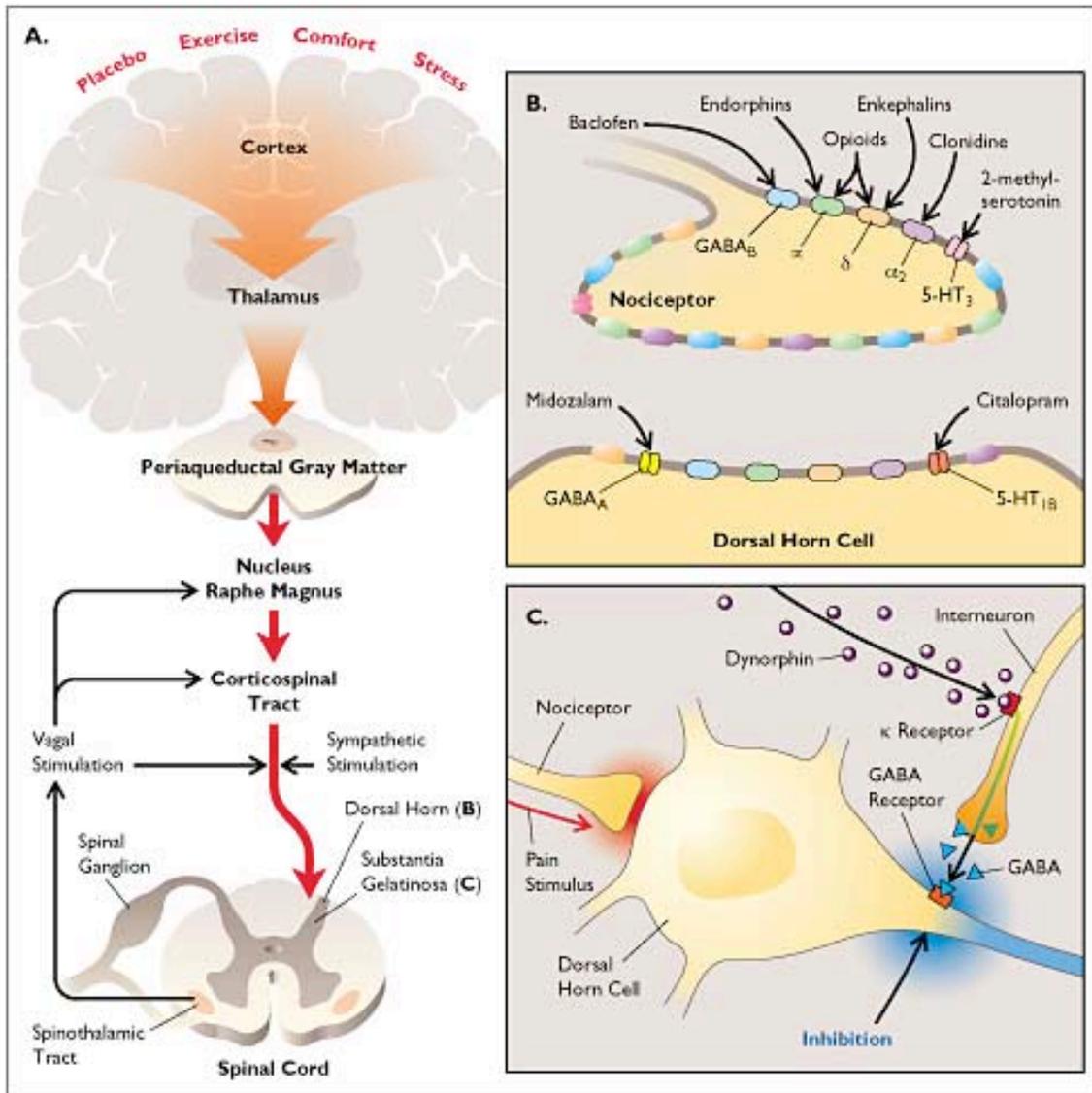


Illustration: Seward Hung

Figure 2. Antinociceptive pathways are activated when pain signals in the spinothalamic tract reach the brain stem and thalamus (A). Stimulation of the periaqueductal gray matter and the nucleus raphe magnus causes the release of endorphins and enkephalins, which by binding to their respective receptors initiate a series of physiochemical changes that inhibit pain transmission in the spinal cord. (In the absence of pain, activation of nociceptive centers in the cortex by external stimuli such as exercise and comforting induces pleasurable sensations.) Within the spinal cord, antinociceptive pathways are facilitated by certain types of vagal and sympathetic stimulation. Since 70% of endorphin and enkephalin receptors are located in the presynaptic membrane of nocicep-

tors, most of the pain signal is stopped before it reaches the dorsal horn (B). The signal that gets through is further weakened by enkephalin-induced dynorphin activity in the spinal cord (C). Dynorphin activation of  $\kappa$  receptors on inhibitory interneurons causes the release of GABA, which hyperpolarizes dorsal horn cells and inhibits further transmission of the pain signal. This latter mechanism is especially important in modulating visceral pain. Medications that mimic the effects of endorphins and enkephalins are the mainstays of chronic pain therapy. Newer drugs that mimic or potentiate the effects of GABA or  $\alpha_2$ -receptor agonists have made it possible to target therapy for chronic pain syndromes more specifically than in the past.