F. Corletto, Med Vet, CertVA, MRCVS

Fisiopatologia del dolore

Il dolore è la risposta dell'organismo ad un danno tessutale e rappresenta un meccanismo protettivo.

L'I.A.S.P. (International Association for the Study of Pain) definisce il dolore come esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata ad un danno tessutale reale o potenziale, oppure un'esperienza descrivibile come tale danno.

Il dolore implica, secondo questa definizione, la coscienza. Il paziente anestetizzato non può quindi percepire il dolore nel senso proprio del termine, ma può manifestare le conseguenze fisiologiche dell'attivazione del sistema della percezione dello stimolo nocivo, anche se questo non raggiungerà il livello corticale. Durante l'anestesia è scorretto parlare di dolore, piuttosto bisogna utilizzare il termine nocicezione. La seconda parte della definizione dell'I.A.S.P. introduce il concetto di dolore patologico, percepito dal paziente in assenza di un danno che lo giustifichi ed autosostenuto. Non è frequentemente riconosciuto in medicina veterinaria, ma nei nostri animali da compagnia esistono i meccanismi per l'instaurazione ed il sostenimento del dolore patologico, pertanto si può assumere, con la certezza quasi assoluta di non sbagliare, che il dolore neuropatico esiste anche negli animali. D'altra parte, la maggior parte delle conoscenze sul dolore applicate in medicina umana derivano da modelli sperimentali negli animali. Sostenere che gli animali non possano percepire il dolore equivale a sostenere che tutta la farmacologia e la farmacodinamica degli analgesici è fondata su un principio errato.

Secondo l'I.A.S.P., l'incapacità di comunicare non nega in alcun modo la possibilità che un individuo provi dolore e richieda un trattamento analgesico. Questa affermazione è di fondamentale importanza in Medicina Veterinaria, perché sottolinea la necessità di trattare il dolore in assenza di una sua evidente manifestazione.

Il dolore deve essere trattato negli animali da compagnia per motivi etici, ma anche perché è in grado di influenzare il normale comportamento dell'animale, riducendo l'assunzione di liquidi e cibo, causando aggressività, depressione, alterazione dell'urinazione e della defecazione, e dei rapporti con l'uomo e con altri animali. Diminuisce, inoltre i movimenti respiratori, promuovendo l'atelettasia polmonare; diminuisce la mobilità, favorendo l'anchilosi e l'atrofia muscolare e riduce l'attività gastrointestinale.

Il dolore aumenta l'attività del sistema nervoso simpatico, favorendo la liberazione di catecolamine, che predispone all'insorgenza di tachicardia ed ipertensione e altera la normale perfusione degli organi, ridistribuendo la circolazione. Quando il dolore non è trattato appropriatamente l'apparato cardiocircolatorio è sottoposto ad un continuo stress.

Il dolore, soprattutto se cronico, è in grado, inoltre, di alterare la funzione neuroendocrina. Sono noti gli effetti endocrini del dolore e dello stress. La secrezione di

cortisolo e glucagone aumenta, e gli acidi grassi sono mobilizzati dalle riserve, determinando uno stato catabolico e ritardando o compromettendo il processo di guarigione dell'organismo.

Lo stimolo nocivo viene percepito a livello periferico, trasmesso al midollo spinale (corno dorsale), ove riceve una prima modulazione, quindi raggiunge il talamo viaggiando nel tratto spino-reticolo-diencefalico e neospinotalamico, ve avviene la discriminazione. Dal talamo il segnale viene trasmesso alla corteccia e ad altre strutture sottocorticali (sistema limbico, formazione reticolare), ove genera la sensazione del dolore a livello cosciente, con le relative implicazioni sensoriali e comportamentali e la risposta del sistema simpatico.

Una seconda importante modulazione è esercitata dalle vie discendenti di provenienza diencefalica. Quando lo stimolo dolorifico raggiunge il diencefalo, stimola l'attivazione di vie modulatorie discendenti, adrenergiche e serotoninergiche, che originano principalmente nel grigio periacqueduttale e viaggiano nel tratto reticolospinale, raggiungendo il corno dorsale del midollo spinale, ove esercitano la propria azione. I neuroni nel grigio periacqueduttale esprimono un numero elevato di recettori per gli oppioidi. Le vie inibitorie discendenti possono essere attivate anche dalla corteccia cerebrale, durante la risposta "fight or fly".

Stimoli chimici, meccanici, termici sono trasdotti in un segnale che raggiunge il midollo spinale dai recettori periferici. I recettori periferici possono essere strutture specializzate per la percezione del dolore (nocicettori), terminazioni nervose libere, oppure recettori specializzati per la percezione di stimoli termici o meccanici. Tra gli agenti chimici in grado di stimolare i recettori, è importante l'azione esercitata dai composti endogeni, quali idrogenioni, ioni potassio, bradichinina e ATP, liberati in seguito a danni a carico delle membrane cellulari. La bradichinina attiva la fosfolipasi presente in tutte le membrane cellulari e determina sintesi di prostaglandine e leucotrieni, che rendono operanti recettori fino a quel momento in stato quiescente, e sensibilizzano quelli attivi, aumentandone la risposta agli stimoli nocivi nell'area del danno tessutale. Tale fenomeno è denominato iperalgesia primaria o periferica, dipende da fattori locali e può essere trattato con antinfiammatori non steroidei. La persistenza del dolore determina migrazione di mast-cellule a livello locale, che producono NGF (nerve growth factor). L'NGF favorisce l'attivazione di ulteriori recettori per la percezione degli stimoli dolorifici ed è importante soprattutto nel mantenere il dolore cronico.

Gli stimoli trasdotti a livello periferico raggiungono il corno dorsale del midollo spinale attraverso fibre A- δ di tipo mielinico (dolore acuto ed immediato) e fibre amieliniche di tipo C polimodale (sensazione di dolore poco localizzata, continua, profonda).

Lo stimolo dolorifico raggiunge le lamine superficiali del corno dorsale del midollo spinale, ove le fibre nervose presentano sinapsi e distribuzione che riflette la provenienza degli stimoli. I neuroni di secondo ordine, con il soma nel corno dorsale e che proiettano lo stimolo fino al talamo, sono principalmente di due tipi: WDR (wide dynamic range), che rispondono in modo graduale allo stimolo fino a quando diviene propriamente nocivo e NS (Nociceptive Specific), attivati solo da stimoli nocivi.

L'organizzazione somatotopica dei corpi neuronali e dei circuiti neuronali nel corno dorsale del midollo spinale non è, tuttavia, fissa. La persistenza dello stimolo dolorifico facilita la sommazione temporale dei segnali in entrata dalla periferia (wind up), aumentando la sensibilità al dolore. Sembra che le cellule, continuamente stimulate, producano una maggiore quantità di neurotrasmettitore e diventino più efficienti nella trasmissione ed amplificazione del segnale. Se la stimolazione persiste in modo cronico, i campi recettoriali dei neuroni WDR si allargano ed anche stimoli non nocivi sono in grado di attivarli. Tale fenomeno è chiamato iperalgesia secondaria o centrale ed è responsabile della diminuzione della soglia per gli stimoli dolorifici nelle aree adiacenti a quella danneggiata, fino a determinare allodinia, che è la percezione di dolore in risposta ad uno stimolo normalmente non doloroso. Sembra che l'attivazione del recettore NMDA per il glutammato rappresenti un evento fondamentale per l'insorgenza del wind up e dell'iperalgesia secondaria. I neuroni del corno dorsale esprimono, quando vanno incontro a modificazioni neuroplastiche, il gene *C-fos*, un protooncogene marker dell'attivazione cellulare. L'iperalgesia centrale può essere prevenuta con un'adeguata analgesia prima dell'insorgenza dello stimolo dolorifico e, in modo ancor più efficace, ricorrendo all'analgesia locoregionale.

I neuroni nel corno dorsale del midollo spinale presentano un'elevata concentrazione di recettori per gli oppioidi ed anche recettori adrenergici di tipo α_2 .

Il dolore diventa di tipo patologico quando non ha più funzione protettiva e non è sintomo di una patologia, bensì esso stesso costituisce una patologia. Il dolore patologico non è autolimitante e non risponde in modo soddisfacente alle comuni terapie analgesiche. Si tratta di una patologia vera e propria a carico del sistema nervoso centrale o periferico, nella quale il rapporto tra funzioni inibitorie ed eccitatorie è alterato e vi è un'anormale interazione tra sistema nervoso somatico e simpatico. L'alterazione dello stato di attivazione del sistema nervoso simpatico è un evento importante nell'instaurazione e nel sostenimento del dolore patologico. Il dolore patologico può insorgere anche in seguito al trauma a carico di un nervo periferico. Il moncone prossimale del nervo danneggiato continua a stimolare il corpo neuronale.

Gli effetti del dolore sull'organismo coinvolgono diversi organi ed apparati. La liberazione di catecolamine indotta dal dolore stressa l'apparato cardiocircolatorio, determinando tachicardia ed ipertensione. Il dolore, inoltre, determina liberazione di cortisolo, aumento della concentrazione ematica di glucagone e diminuzione dell'insulina. L'effetto catabolico derivante inibisce la guarigione delle ferite. Il dolore cronico, inoltre, altera il comportamento dell'animale, diminuisce l'assunzione di alimenti e di liquidi, compromettendo ulteriormente la guarigione. La mobilità del paziente è ridotta, la ventilazione polmonare inibita, favorendo l'atelettasia polmonare e compromettendo gli scambi gassosi. La ridotta assunzione di alimento determina atrofia dei villi intestinali ed ileo. Il digiuno prolungato e l'elevata concentrazione di glucagone determinano lipolisi ed aumento della concentrazione di corpi chetonici.