

Maurizio Romano, PhD
 Dipartimento di Scienze della Vita
 Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
 Via A. Valerio, 28
 Tel: 040-3757316
 e-mail: mromano@units.it

Fisiopatologia del dolore

Dolore: cos'e'?

Mezzo per segnalare un danno tissutale

- ✓ Percezione sensoriale complessa
- ✓ Sintomo vitale / esistenziale, un sistema di difesa nelle forme acute che può diventare malattia in dolori cronici (sindrome dolorosa)
- ✓ Crea disagio fisico e psichico

OMS:

“esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno”

OMS:

“Il dolore è ciò che ciascuno di noi dice essere che sia”

Legge 38 del 15 marzo 2010

L'articolo 1 della Legge 382 dichiara che la presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore.

Principali parametri vitali :

1. **Respiro**
2. **Polso**
3. **Pressione arteriosa**
4. **Temperatura corporea**
5. **DOLORE**

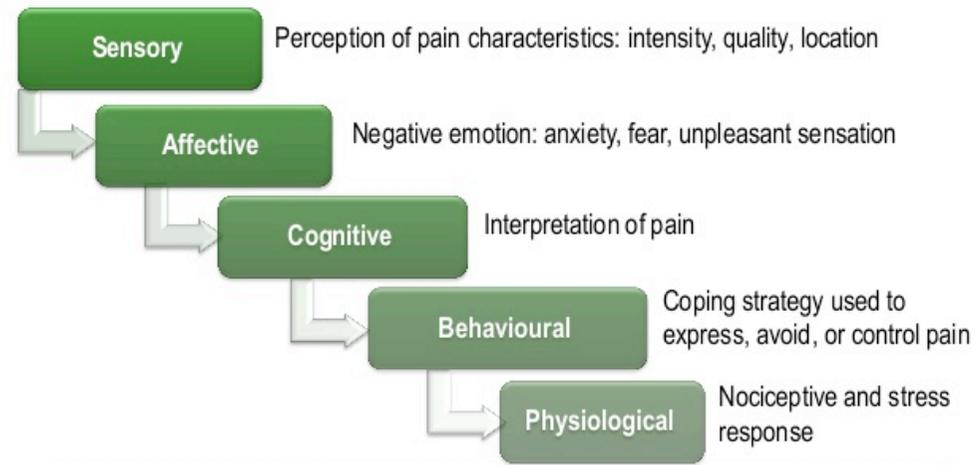
Componenti del dolore

Non semplice “percezione” ma complessa “esperienza sensoriale” => “emozione”

“nocicezione” e “dolore” non sono sinonimi
“dolore” non indica una situazione clinica unitaria

COMPOSTO DA :

- ✓ Parte **percettiva** (la nocicezione): modalità sensoriale che permette la **ricezione ed il trasporto** al SNC di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo, e
- ✓ Parte **esperienziale** (quindi del tutto privata, la vera e propria esperienza del dolore): stato psichico collegato alla **percezione di una sensazione spiacevole**.



Sensorio-discriminativa:

nocicettori informano sull'inizio, intensità e fine dello stimolo

Affettiva o emozionale:

Stimolo algico evoca sempre una sensazione spiacevole

Autonoma:

riflessi mediati dal SNA

Motoria:

riflesso di fuga o protezione

Cognitiva:

permette all'individuo di valutare il significato dell'esperienza di dolore in relazione al suo stato di salute

**CLASSIFICAZIONE
del
DOLORE**

Classificazione sulla base della durata

- **Dolore acuto**

Dolore di breve durata che si accompagna a tutta una serie di reazioni difensive che talvolta sono di per se stesse causa di danno e che tendono a compensare o ad allontanare la causa del dolore stesso.

- **Dolore cronico**

Dolore di durata superiore a 3 mesi, caratterizzato dall'esaurimento progressivo di tutte le reazioni di difesa, e da implicazioni psicologiche di tipo depressivo che accentuano il dolore stesso e attenuano sempre più i meccanismi di difesa.

	DOLORE ACUTO	DOLORE CRONICO
Funzione	Funzione di segnalazione	Non ha funzione fisiologica
Intensità	Intensità direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo	Spesso no correlazione danno organico <=> intensità dolore
Durata	Breve. Scompare dopo la riparazione del danno	Permane per almeno 3 mesi
Localizzazione	Localizzato, può irradiarsi	Non chiaramente definito (persistente, diffuso)

Classificazione Eziopatogenetica

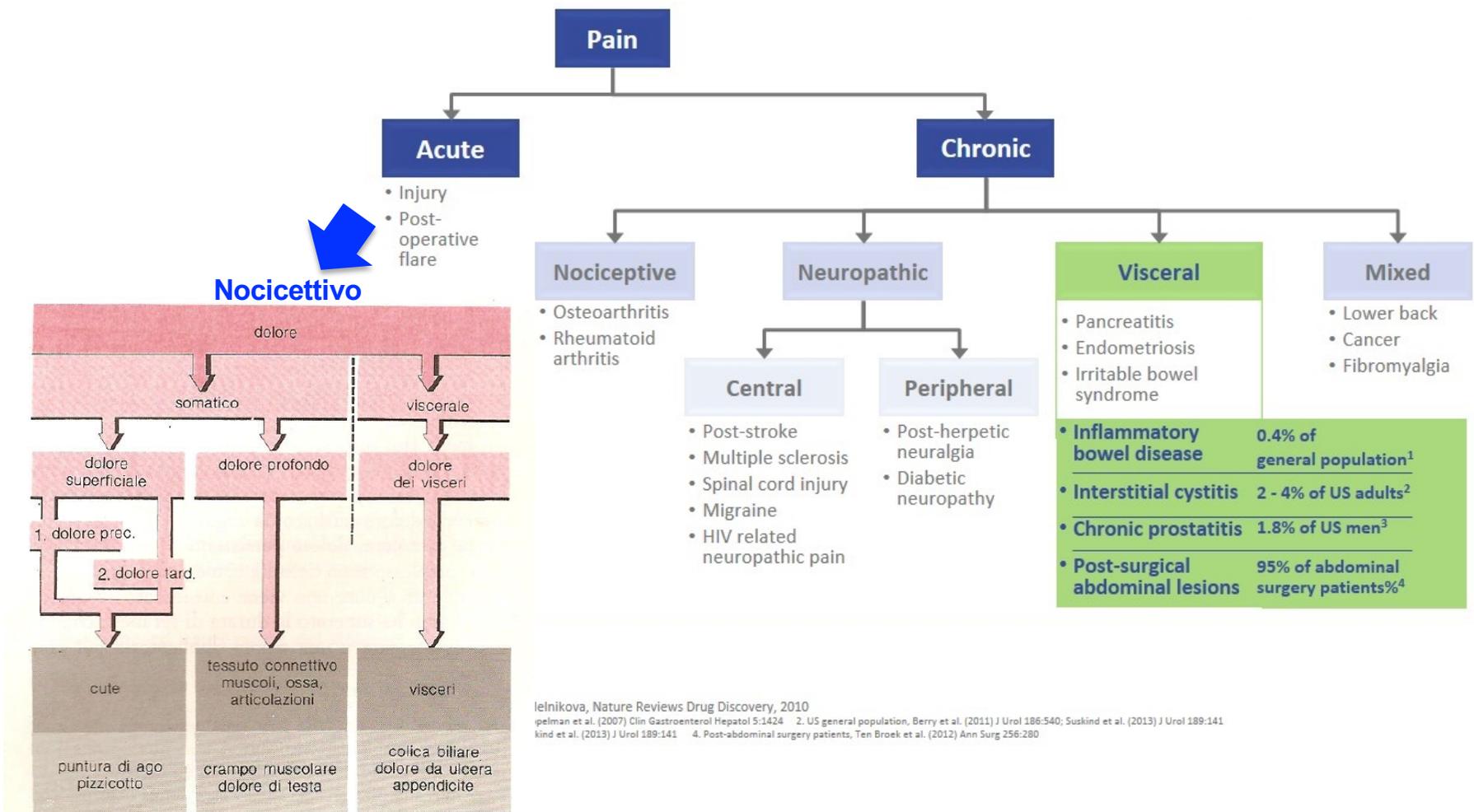


Fig. 10-1. Viene indicata la qualità del dolore (sfondo rosso) e la regione di origine di ciascuna qualità di dolore (sfondo grigio). Discussione nel testo

Classificazione del DOLORE NEUROPATICO

- Dipende da una lesione primaria o da alterazione funzionale del sistema nervoso a livello centrale o periferico
- Insorge e si mantiene a prescindere da un'attivazione dei nocicettori
- Dolore neuropatico è associato ad alterazioni permanenti della struttura anatomica e dei rapporti funzionali dei neuroni spinali e cerebrali.

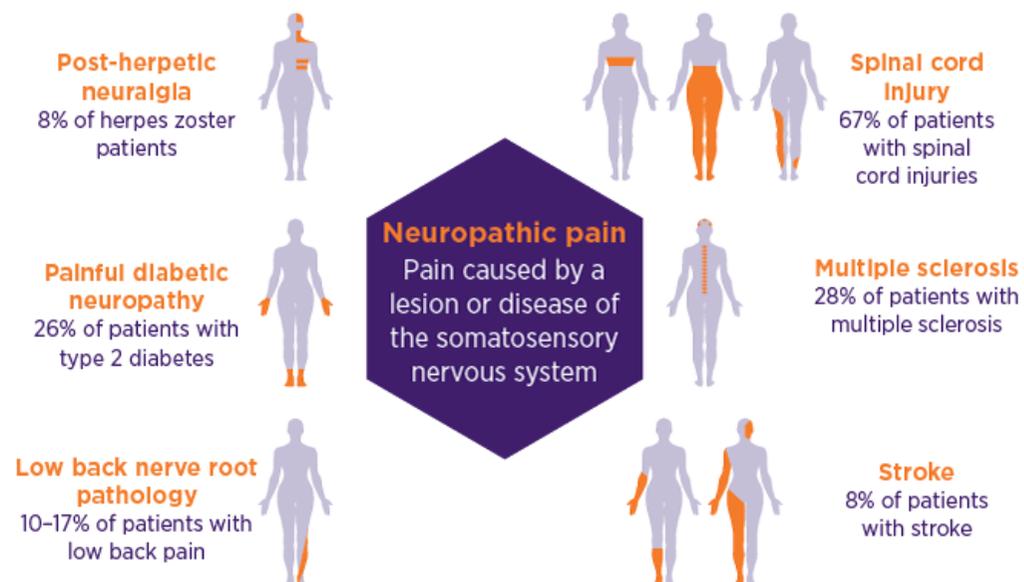
Eziologia:

Neuropatia diabetica

Lesioni traumatiche

Ictus (Lesioni spinali o cerebrali)

Sclerosi multipla (placche)



Localizzazione della lesione:

Periferico

Neuropatie

Herpes zoster

Lesioni dei nervi

Amputazioni

Nevralgia trigeminale

Neoplasie

Spinale

Sclerosi Multipla

Lesioni midollari

Aracnoiditi

Amputazioni

Neoplasie

Ictus spinale

Encefalico

Ictus cerebrale

Sclerosi Multipla

Neoplasie

Epilessia

M. di Parkinson

Mediatori del Dolore (alcuni)

SOSTANZA P

Favorisce la sensibilizzazione

Ossido Nitrico

Causa vasodilatazione

=> aiuta con dolore ischemico (angina)

=> facilitazione (nel dolore cronico)

ACETILCOLINA - NORADRENALINA - SEROTONINA

Ach +

Nor e Ser -

GABA

Inibitore

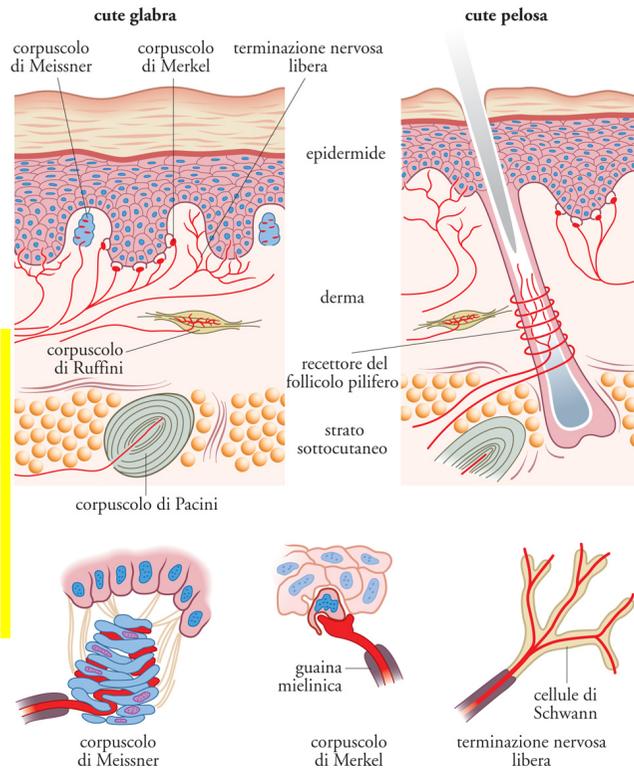
SOMATOSTATINA

(ipotalamo, dal pancreas e GI)

Inibitore

EAA

Aminoacidi eccitatori
(glutammato e aspartato)
=> attivano recettori NMDA



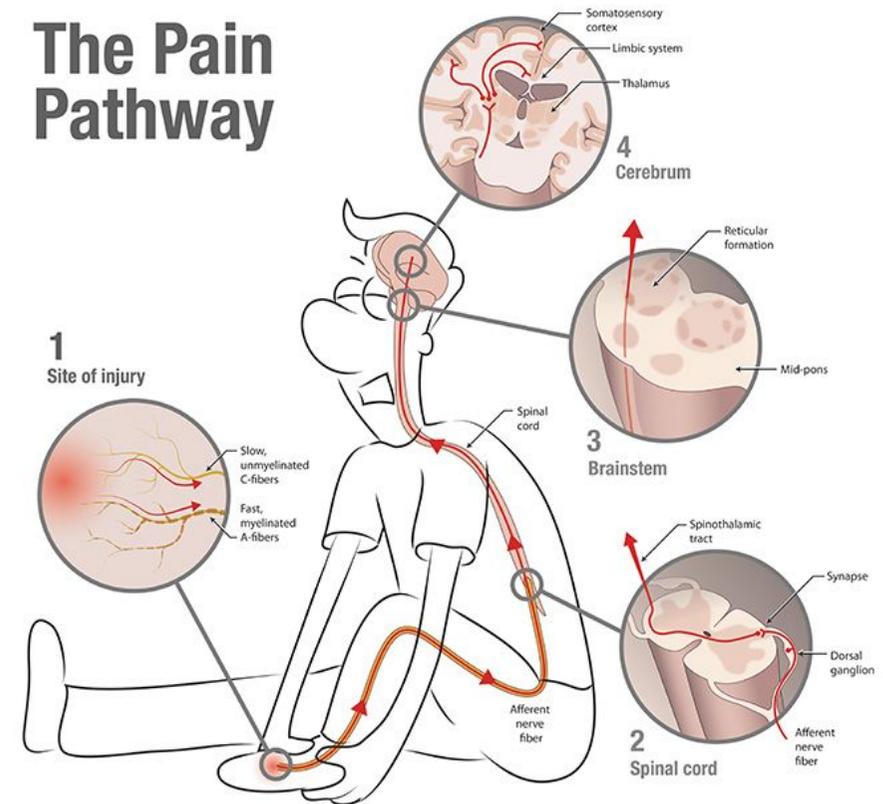
Nocicezione: sottomodalità della percezione somatosensitiva

		campi recettivi	
		piccolo	grande
adattamento	rapido	<p>corpuscolo di Meissner</p>	<p>corpuscolo di Pacini</p>
	lento	<p>corpuscolo di Merkel</p>	<p>corpuscolo di Ruffini</p>

Sistema Nocicettivo

Non esiste
“stimolo specifico”
per il dolore

The Pain Pathway



NOCICETTORI:

- **Anatomicamente** si identificano con le terminazioni nervose libere
- **Funzionalmente** sono “trasduttori” che convertono lo stimolo in un’attività elettrica che si propaga nella fibra nervosa
- **Qualitativamente** sono recettori “specializzati” a raccogliere gli stimoli intensi e quindi le informazioni nocicettive

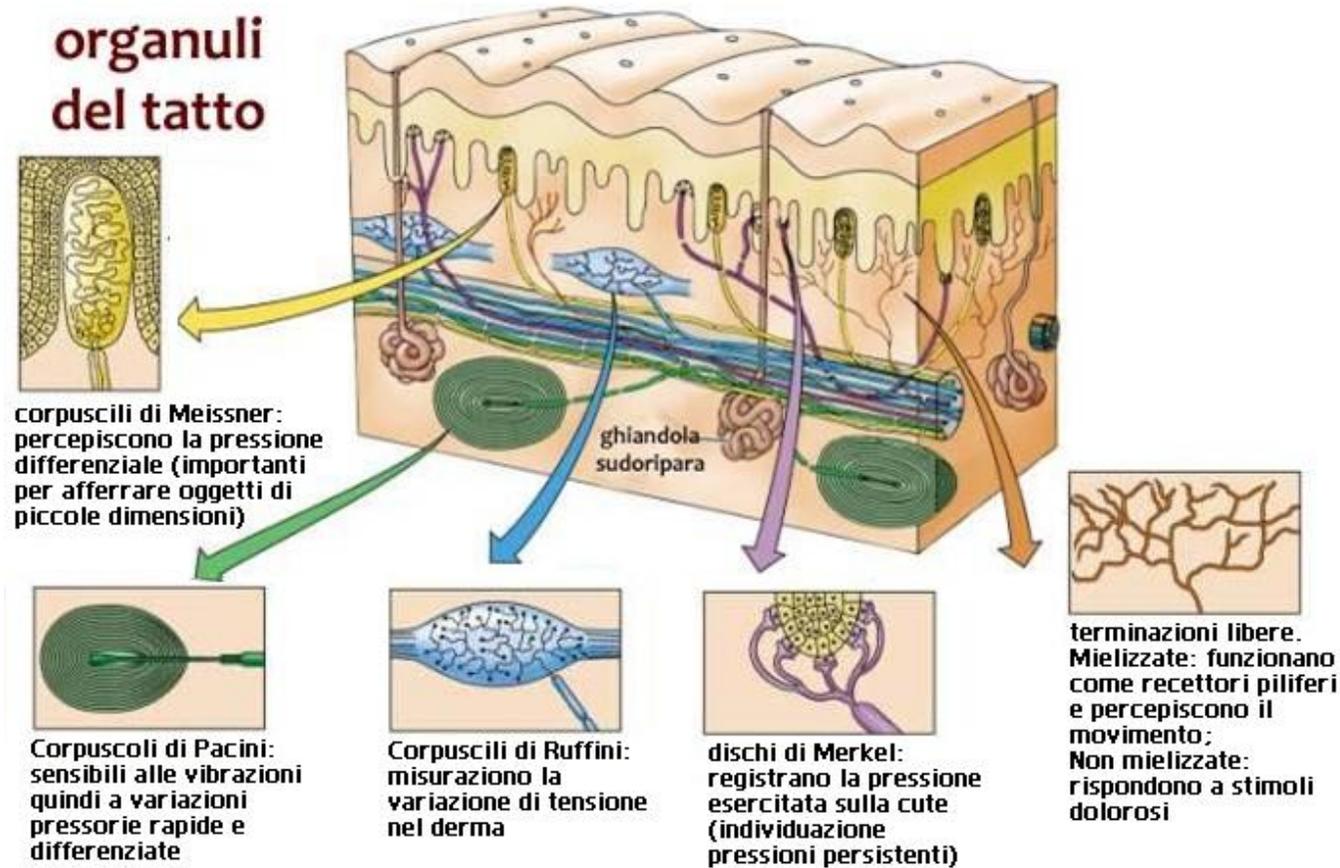
APPARATO NOCICETTIVO COSTITUITO DA:

- **Nocicettori periferici**
- **Primo neurone**
- **DREZ (giunzione fra I e II neurone)**
- **Secondo neurone**
- **Terzo neurone**
- **Quarto neurone**

Nocicezione

Nocicettori:

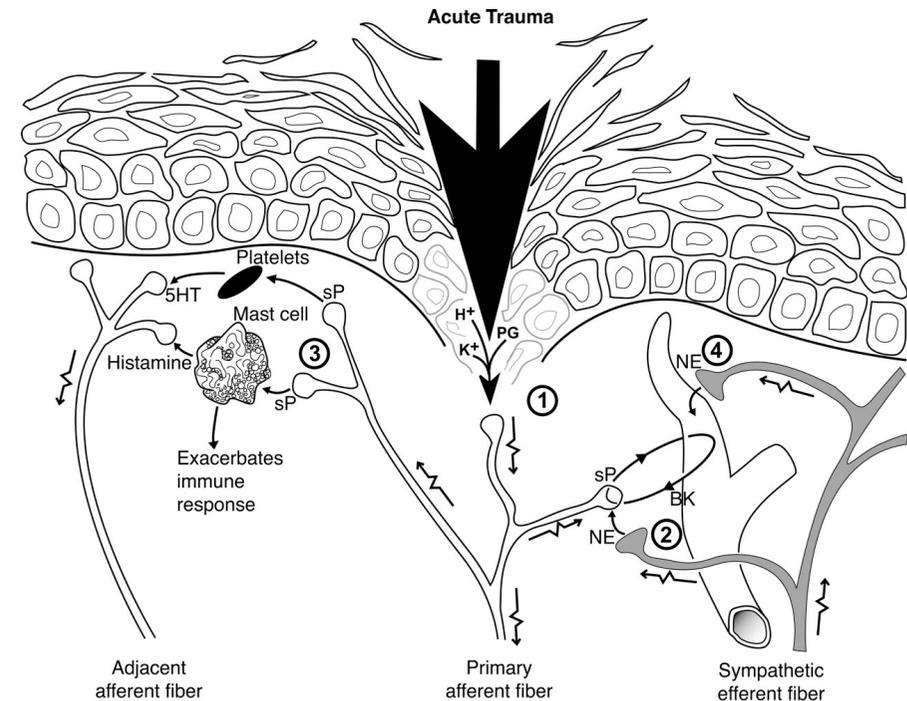
- Recettori preferenzialmente sensibili a uno stimolo nocivo.
- Sono terminazioni nervose libere.
- Sono distribuiti nel derma (strato sottocutaneo), nelle capsule che avvolgono gli organi, nel parenchima (non sempre), nei visceri.



VIE DI CONDUZIONE DEL DOLORE

La nocicezione avviene attraverso:

- Sistema **afferente** formato dai recettori, dalle vie di conduzione centrali e dai centri di integrazione e interpretazione;
- Sistema **efferente** che comprende le vie e i centri del controllo endogeno del dolore diretto a **modulare** input algogeno.

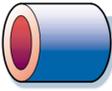


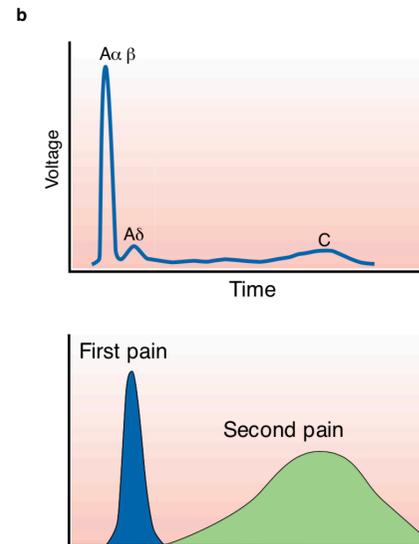
CARATTERISTICHE DELLE FIBRE NERVOSE

Tipo di fibra	Funzione	Diametro micron	Velocità conduz. m/ sec
A α	Propriocezione, moto	12-30	70-120 (252-434 Km/h)
β	Tatto, pressione	5-12	30-70
γ	Motrici (fusi m.)	3-6	15-30
δ	Dolore, temperatura	2-5	12-30 (43-108 Km/h)
B	Pregangliari Sist.autonomo	0.5-2	3-15
C (amieliniche)	Dolore	0.4-1.2	0.5-2 (1.8-7.2 Km/h)

a

Primary afferent axons

 <p>Aα and Aβ fibres Myelinated Large diameter Proprioception, light touch</p>	<p>Thermal threshold</p> <p>None</p>
 <p>Aδ Fibre Lightly myelinated Medium diameter Nociception (mechanical, thermal, chemical)</p>	<p>~ 53 °C Type I</p> <p>~ 43 °C Type II</p>
 <p>C fibre Unmyelinated Small diameter Innocuous temperature, itch Nociception (mechanical, thermal, chemical)</p>	<p>~ 43 °C</p>



- **MECCANOTERMICI** fibre Aδ ad alta e media v di conduzione e C rispondono stimoli meccanici e termici (>45° C e <5° C)
- **MECCANICI AD ALTA SOGLIA** rispondono a stimoli meccanici intensi
- **POLIMODALI** fibre C rispondono a stimoli termici, meccanici e chimici, anche se in bassissime concentrazioni, risposta più potente se presenti più sostanze
- **SILENTI** (30%) fibre A e C si attivano dopo che si ha l'infiammazione (in seguito a lesione tissutale).
- **PRURICETTORI**

Soglia del dolore scandita dall'intensità dello stimolo

- **Stimolo di bassa intensità applicato ad un tessuto sano non raggiunge la soglia necessaria per evocare una risposta.**
- **Stimolo di maggiore intensità provoca una risposta (dolore fisiologico), che termina al terminare dello stimolo**
- **Un aumento della intensità dello stimolo determina un aumento direttamente proporzionale della risposta. Quest'ultima termina con la fine dello stimolo**



SENSIBILIZZAZIONE
I mediatori rilasciati a seguito del danno tissutale diminuiscono la soglia di attivazione

a volte attivano i nocicettori, che, a loro volta, rilasciano peptidi che sensibilizzano le terminazioni sensoriali

Sensibilizzazione periferica e centrale

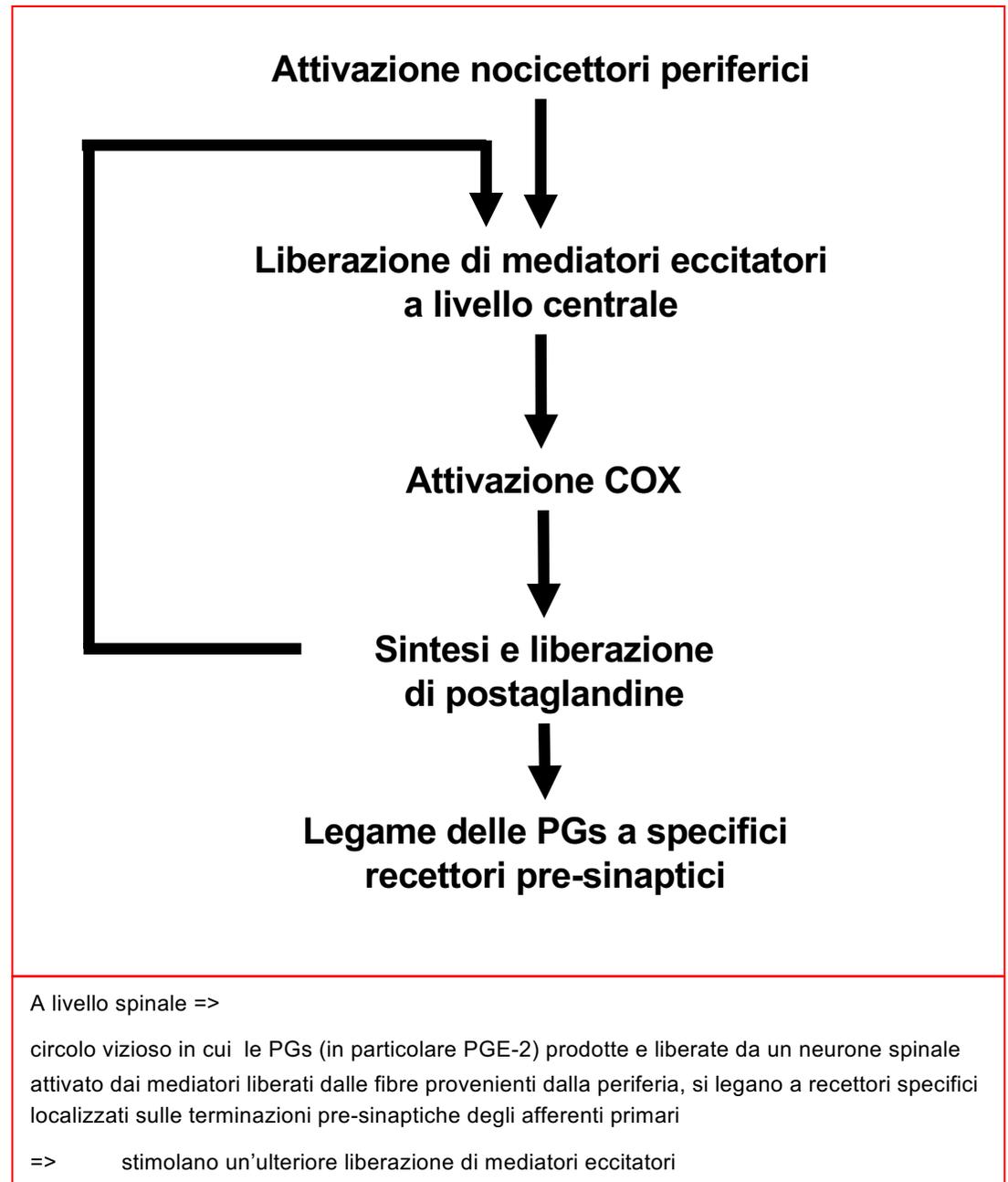
I mediatori rilasciati a seguito del danno tissutale diminuiscono la soglia di attivazione

a volte attivano i nocicettori, che, a loro volta, rilasciano peptidi che sensibilizzano le terminazioni sensoriali

Sensibilizzazione:

Periferica: < soglia, reclutamento
(recettori non specifici)

Centrale: > eccitabilità dei
neuroni corno dorsale (wind up),
neuroplasticità (memoria
neurochimica ed anatomica)



Iperalgesia & Allodinia

- **Situazioni in cui anche un semplice sfioramento può portare alla percezione del dolore**

Se si sfiora un'area di tessuto ustionato => percepiamo dolore anche senza una forte pressione

IPERALGESIA

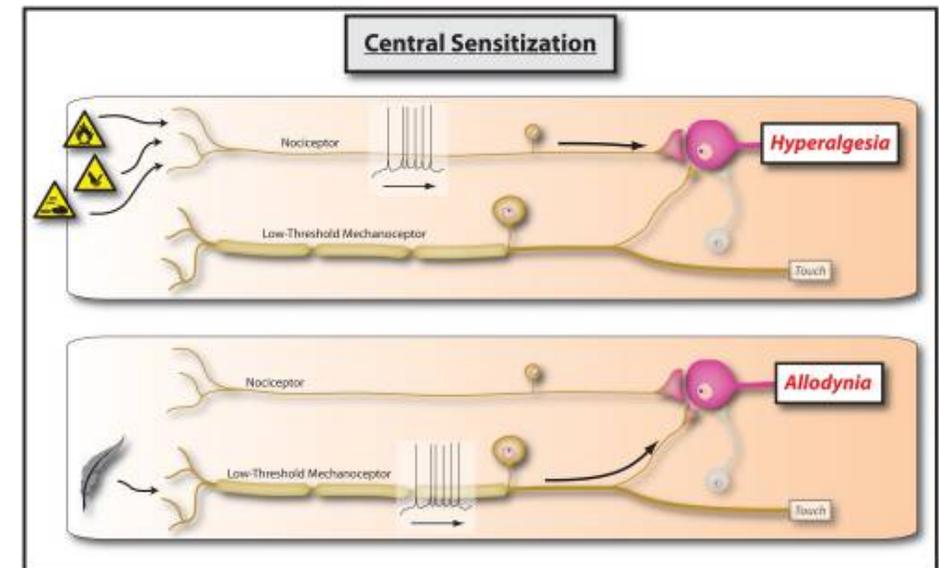
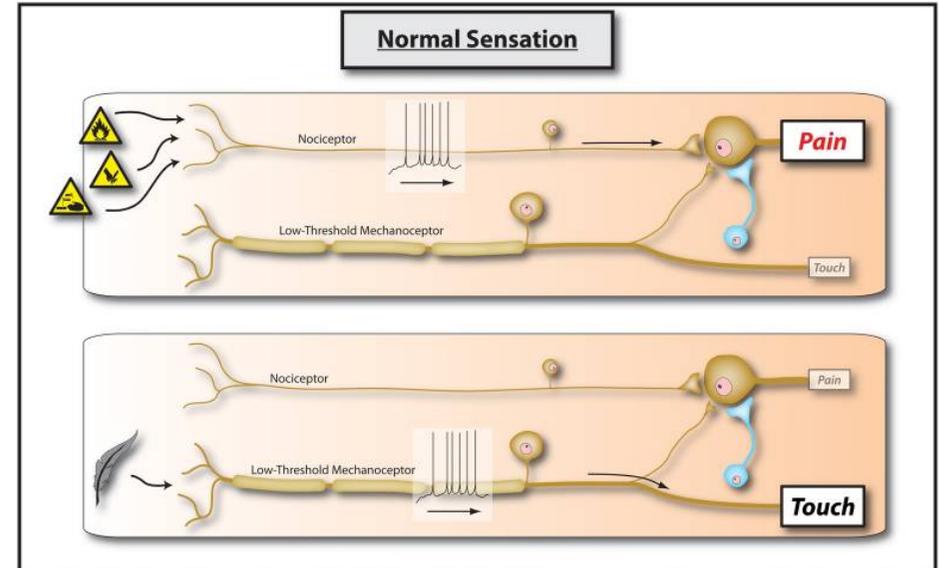
Accentuata percezione di stimoli dolorifici

ALLODINIA

Percezione di dolore in risposta a stimoli non dolorifici

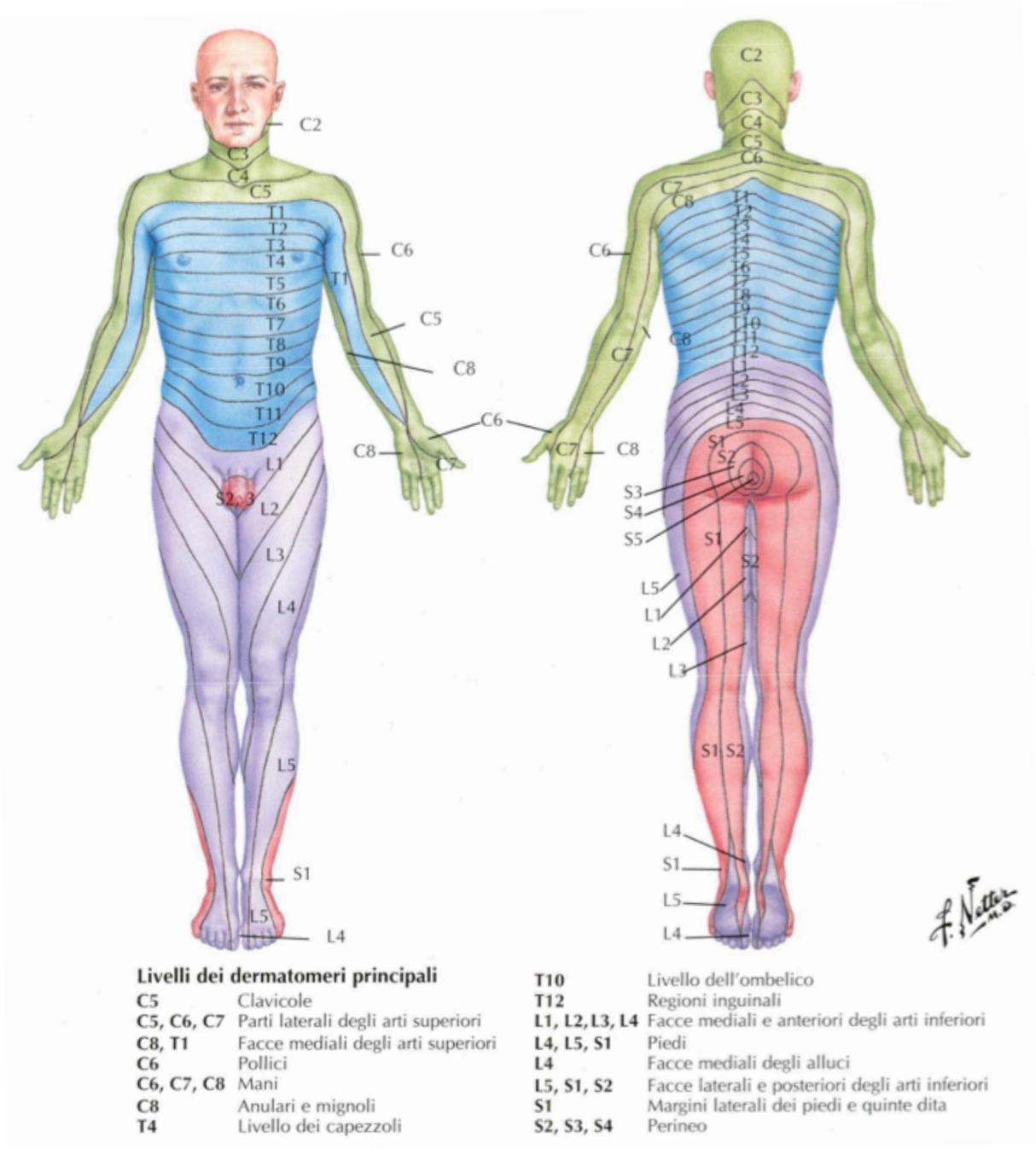
- Dipendono dalla sensibilizzazione dei nocicettori periferici e dei neuroni centrali
- Iperalgesia e Allodinia possono persistere ore o giorni in relazione all'entità e al perdurare del danno tissutale.
- Sono sintomo caratteristico dei processi infiammatori a livello cutaneo e in distretti somatici e viscerali profondi (dolore alla deglutizione nelle faringiti o alla minzione nella flogosi delle vie urinarie)
- Fenomeni caratteristici del **dolore neuropatico**

Differenza tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico



Dermatomeri

- Porzioni di pelle innervate dalla radice dorsale di un singolo nervo del midollo spinale;
- Distribuzione segmentaria a forma di banda trasversale al torace e longitudinale agli arti.
- Distribuiti in maniera definita.
- **Overlap tra dermatomeri adiacenti: 30%**
 ⇒ possibile mantenere la sensibilità tattile anche in seguito al danneggiamento di un nervo spinale.

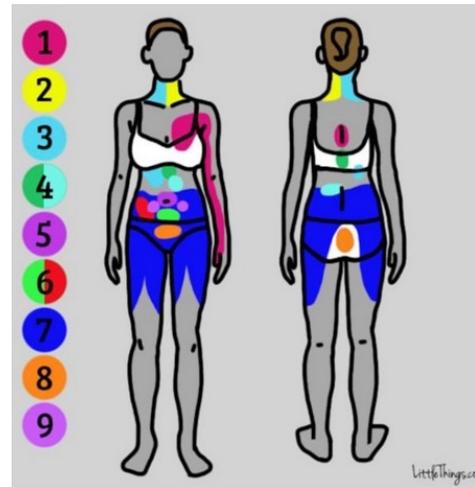


Dolore riferito – Dolore proiettato – Dolore Irradiato

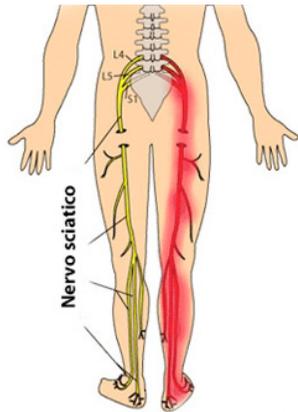
I segnali provenienti dai nocicettori dei visceri possono essere avvertiti come dolore proveniente da particolari parti del corpo

➤ DOLORE RIFERITO

- Quando la dissociazione topografica corrisponde a territori anatomici in cui l'innervazione è assicurata da branche nervose distinte
- Dovuto alla convergenza di fibre nocicettive (dallo stesso dermatoma) su un singolo tratto ascendente
- Sede lesione e zona di percezione algica si trovano su aree innervate da due differenti segmenti nervosi.

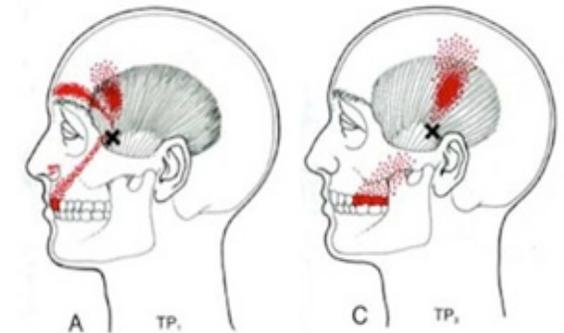


- 1) Cuore => braccio sinistro, scapola, mascella o gola
- 2) Polmoni e diaframma => collo, spalla superiore
- 3) Fegato e cistifellea => collo, spalla sup., lato dx sotto il capezzolo
- 4) Stomaco o pancreas => sterno, schiena
- 5) Intestino tenue => zona addominale, vicino all'ombelico
- 6) Colon e Appendice => lato dx addome, medio-inferiore (fossa iliaca)
- 7) Reni => parte inf. schiena, addome, bacino, e parti sup. gambe
- 8) Vescica => bacino inferiore, lato ant. o posteriore (zona lombare)
- 9) Ovaie => lati dell'addome



➤ DOLORE PROIETTATO

- Dissociazione topografica lungo la zona di distribuzione di un segmento nervoso
- Sede algogena all'interno di vie sensitive (periferiche/centrali) => il dolore viene avvertito come proveniente dal campo periferico corrispondente (Es: Sciatica)



➤ DOLORE IRRADIATO

- Si definisce così quel tipo di dolore che non c'entra affatto con l'organo che è interessato dalla patologia (Es: lombalgia)



Percezione del dolore

processo finale attraverso il quale trasduzione, trasmissione e modulazione interagiscono per creare l'esperienza finale, sensazione soggettiva ed emotiva

Trasduzione

attivazione del nocicettore, per cui uno stimolo nocicettivo (chimico, meccanico o termico) viene convertito in un impulso nervoso (elettrochimico)

Trasmissione

meccanismo neurologico attraverso il quale l'impulso elettrico raggiunge il cervello

via nervi sensitivi (periferia- midollo)
rete di neuroni di connessione (midollo-tronco-talamo) e via talamo corticale (strutture del SNC deputate all'elaborazione della sensazione dolorosa)

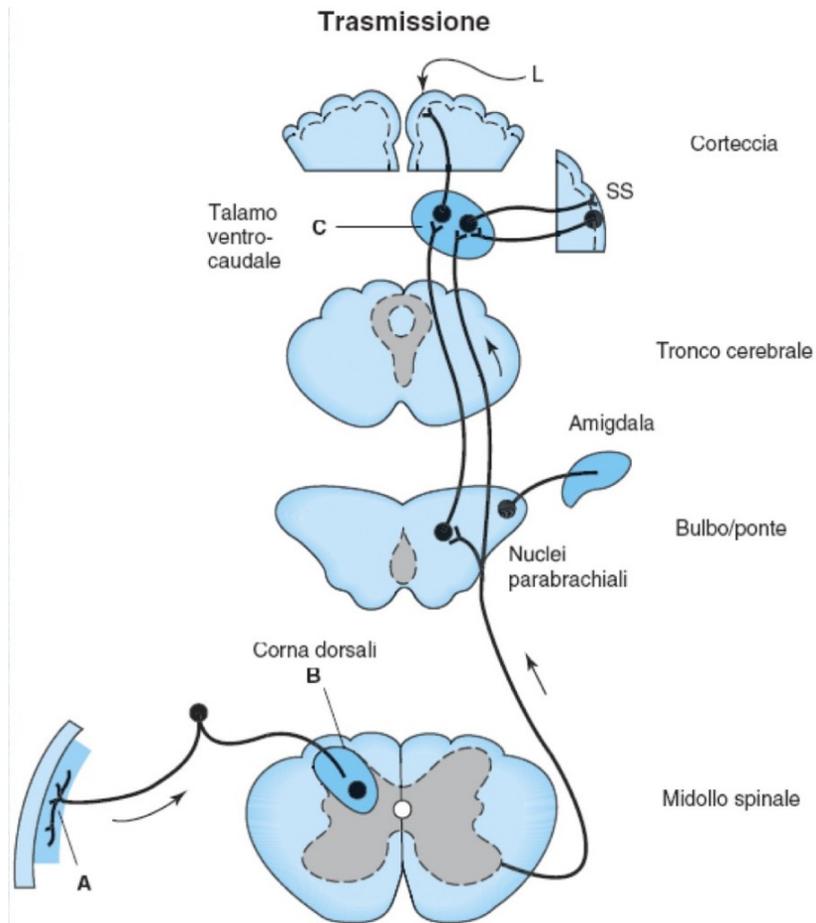
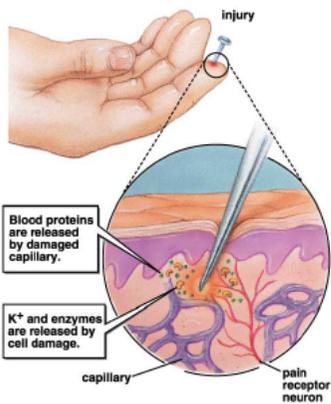
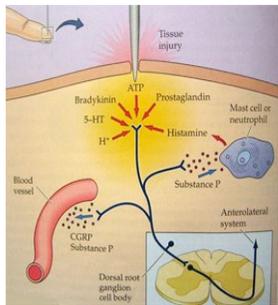
Modulazione

attività neurologica di controllo dei neuroni di trasmissione del dolore

Trasduzione

- Conversione effettuata dai recettori periferici in attività elettrica per cambi ionici intra-/ extra-cellulari =>>>>> PA
- Si ha apertura dei canali del Na +

Percezione del dolore



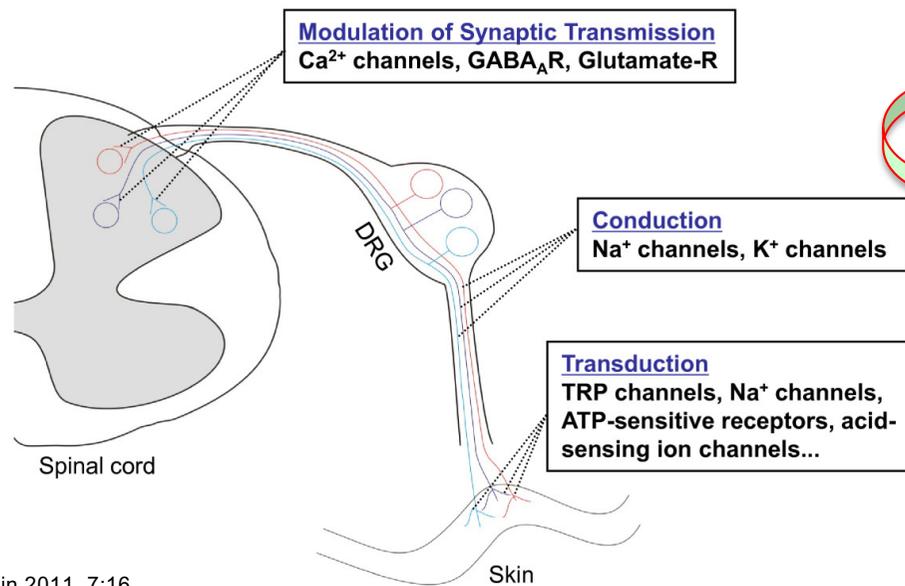
Trasmissione

- PA si propaga unidirezionalmente per variazione permeabilità al Na +
- Trasmissione avviene attraverso il fascio spino – talamico (non solo!)
- Talamo è un sito importante di smistamento degli input nocicettivi
- Trasmissione è influenzata da sensibilizzazione

Modulazione

- Periferica
- Centrale

Canali ionici: Trasduzione, Trasmissione e Modulazione del dolore



Nervi periferici
Ganglio della radice dorsale (DRG),
Sinapsi nel pathway nocicettivo del SNC

Variazioni espressione / funzione di recettori,
enzimi e canali ionici voltaggio-dipendenti

Dolore neuropatico

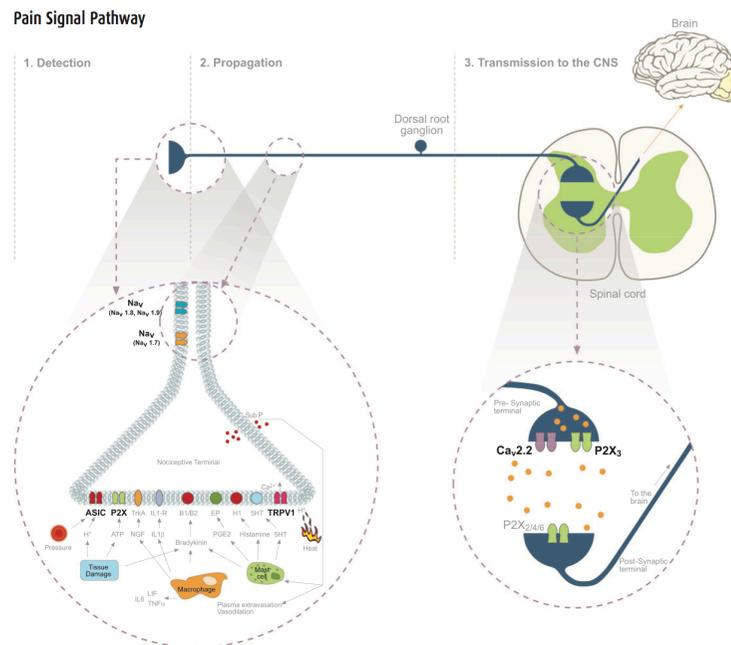
Canali e recettori espressi da Neuroni DRG hanno
almeno tre funzioni :

1. **Trasduzione**
2. **Trasmissione**
3. **Modulazione**

Lesioni nervose

- **Neuroni DRG lesionati o sani possono diventare più eccitabili.**
- **Attività spontanea anormale correlata a lesioni dei nervi indotte da variazioni di densità, la distribuzione e attività funzionali dei canali del sodio voltaggio-dipendenti nei neuroni DRG.**

Molecular Pain 2011, 7:16
<http://www.molecularpain.com/content/7/1/16>

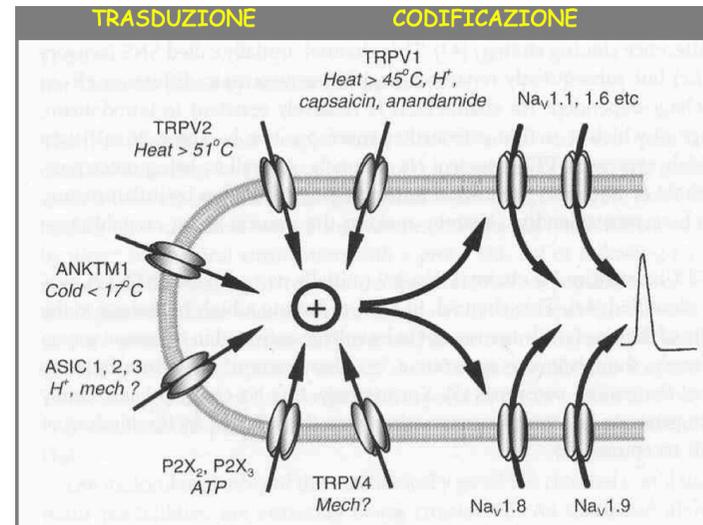
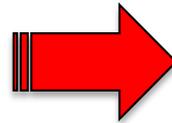


TRASDUZIONE

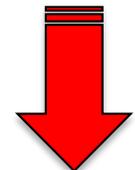
Attivazione del nocicettore, per cui uno stimolo nocicettivo (chimico, meccanico o termico) viene convertito in un impulso nervoso (elettrochimico)

Trasduzione

- **Percezione di stimoli dolorifici trasmessa tramite specifiche terminazioni nervose arborizzate: i nocicettori**
- Informazione proveniente dai nocicettori segue una via distinta da quella di altre terminazioni (ad es. i meccanocettori)
- Ruolo dei nocicettori NON è generare dolore MA fornire i segnali necessari alla localizzazione del dolore:
 - ✓ posso avere un dolore intermittente mentre i nocicettori sono in continua scarica
 - ✓ posso percepire un forte dolore anche senza una precisa attività nocicettiva



depolarizzazione
Canali ionici
sui
nocicettori



PA

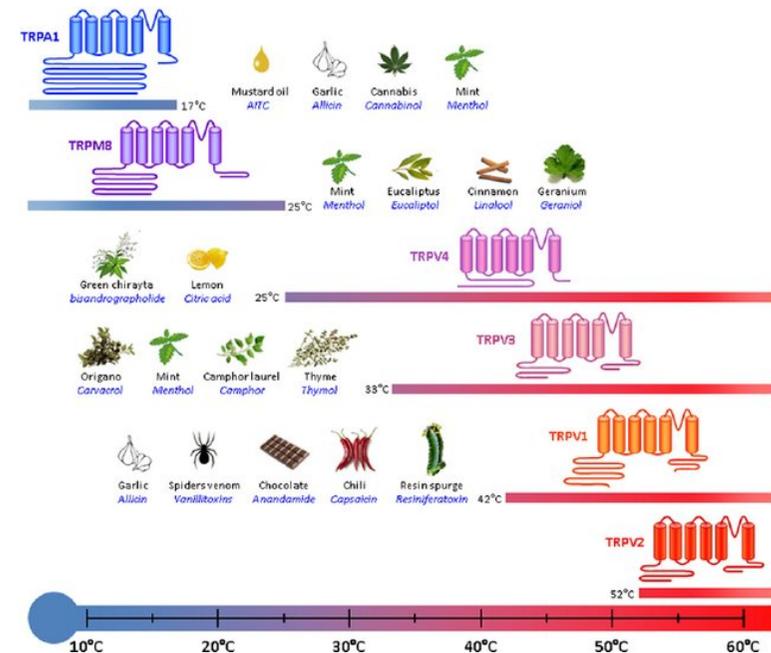
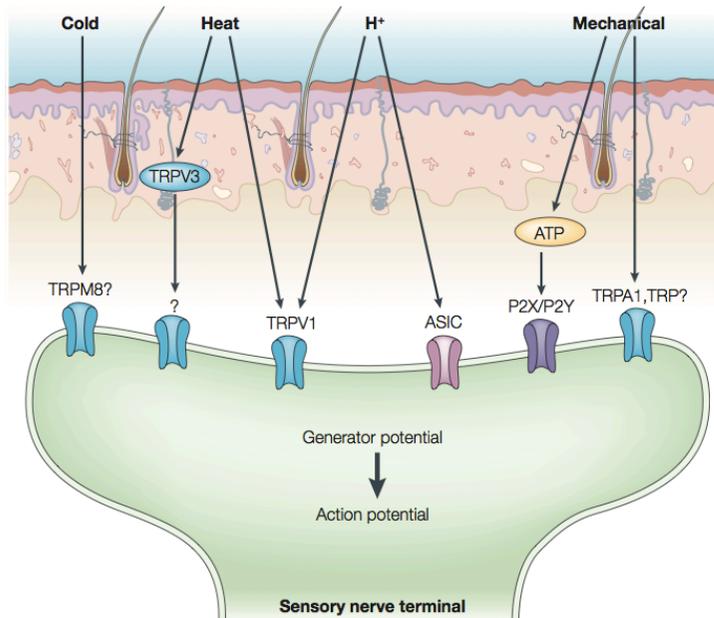
Trasduzione (dolore fisiologico)

ASIC, amiloride-sensitive cation channel 2;

P2X, ionotropic purinoceptor;

P2Y, G-protein-coupled pyrimidinergic receptor;

TRPA1, TRPM8, TRPV3, TRP (transient receptor potential) channels.



NOCICETTORI E RECETTORI TRP (Transient Receptor Potential)

Stimoli nocivi possono attivare direttamente recettori TRP (canali cationici)

- **TRPA1** risponde a **basse T** e a **sostanze chimiche nocive endogene ed esogene**
- **TRPV1** risponde a **alte T** e alla capsaicina, all'EtOH, ad aumenti di H⁺, di prodotti di COX e lipoossigenasi.
- **TRPM8** risponde a **basse T**

I RECETTORI TRP SONO LA BASE MOLECOLARE DELLA SENSIBILITA' POLIMODALE DEI NOCICETTORI.

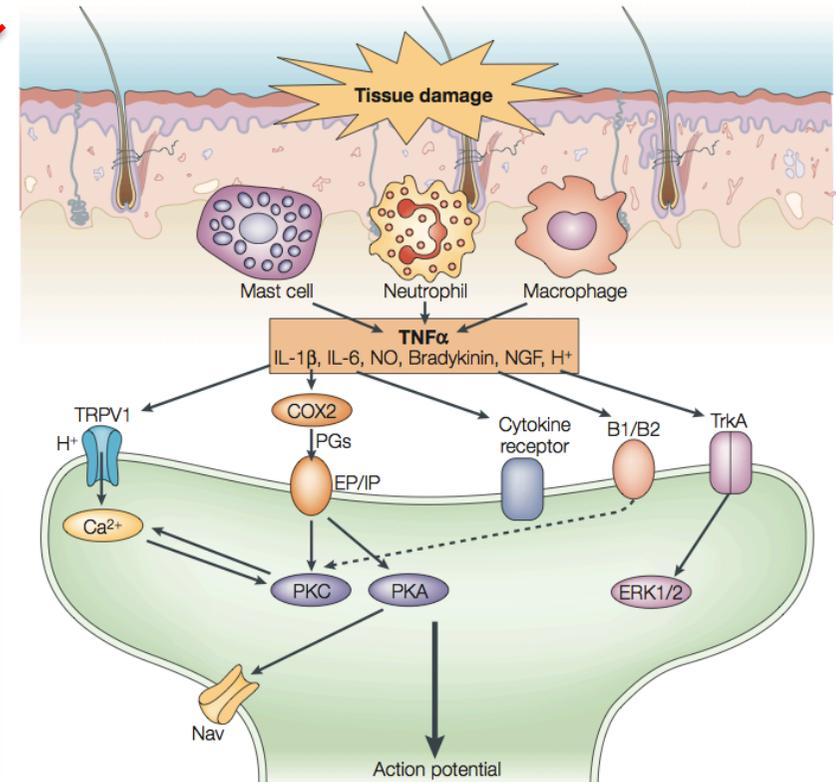
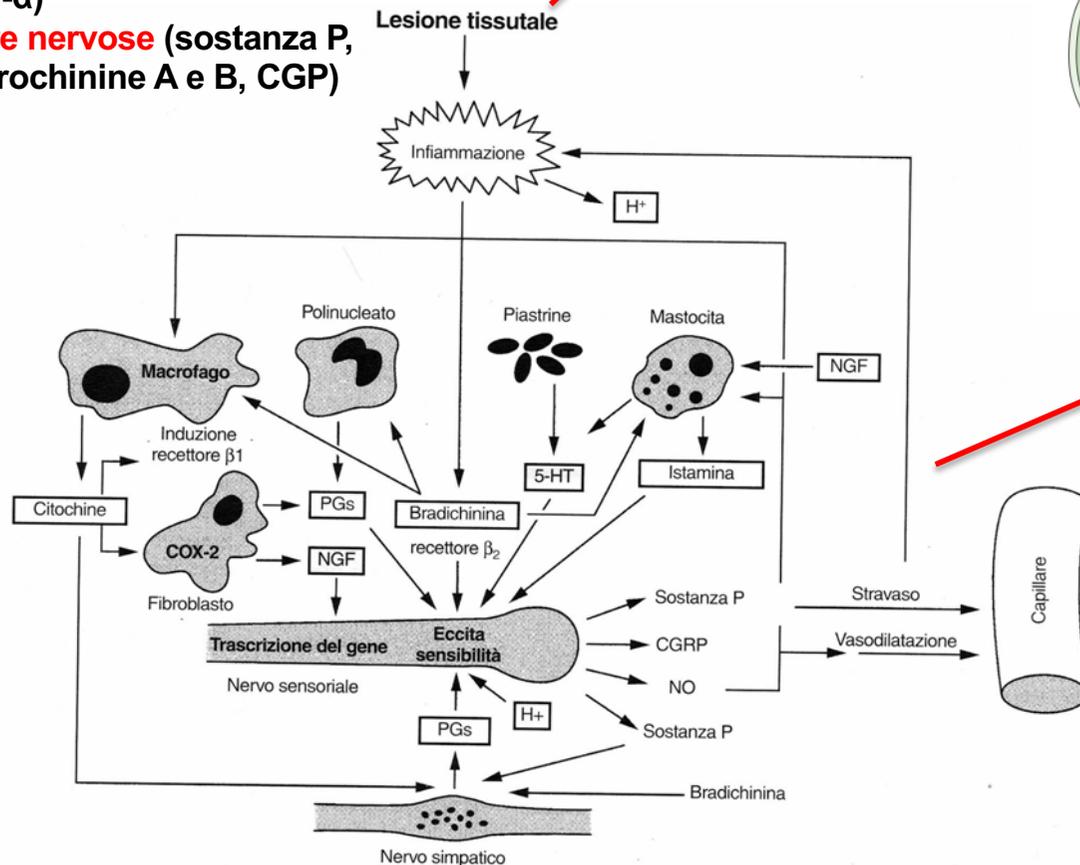
Il danno tessutale si risolve in:

- Rilascio di mediatori dell'inflammatione
- Inflammatione neurogena
- Attivazione diretta o indiretta dei nocicettori

Trasduzione (dolore infiammatorio)

I mediatori dell'inflammatione sono rilasciati da:

- **Tessuti** (bradichinina, metaboliti dell'ac. Arachidonico, NO, istamina, serotonina, protoni)
- **Cellule immunitarie** (NGF, citochine: interleuchina 1 β , TNF- α)
- **Fibre nervose** (sostanza P, neurochinine A e B, CGP)



Inflammatory pain

Tissue damage => **Mast cells & Macrophages** are activated and other immune cells, including neutrophils, may be recruited.

Immune mediators are released (such as **TNF α , IL-1 β , IL-6, NO, bradykinin, NGF and protons**), which exert their **algesic effects** by acting **directly** on nociceptors or **indirectly** through the release of other mediators, most notably prostanoids.

COX2, cyclooxygenase 2; B1/B2, bradykinin receptor; EP/IP, prostanoid receptor; ERK1/2, extracellular signal-regulated kinase 1/2; Nav, voltage-activated sodium channel; PGs, prostaglandins; PKA/PKC, protein kinase A/C; TrkA, tyrosine receptor kinase A; TRPV1, transient receptor potential channel.

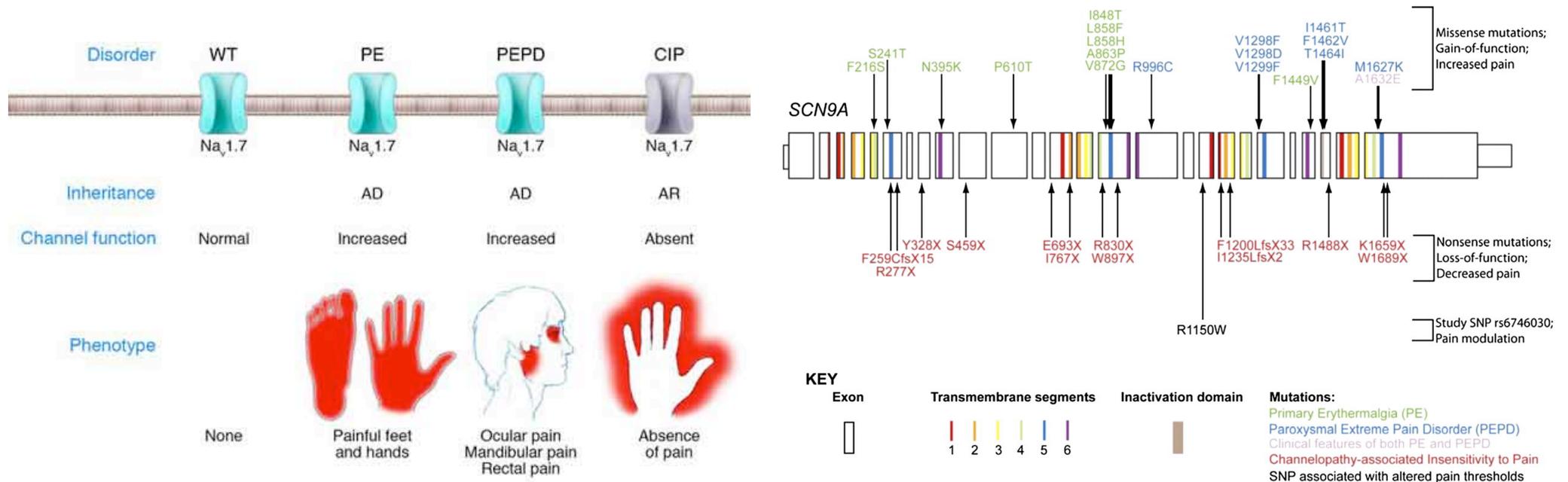
ARTICLES

Soglia del dolore scandita da un gene

An *SCN9A* channelopathy causes congenital inability to experience pain

James J. Cox^{1*}, Frank Reimann^{2*}, Adeline K. Nicholas¹, Gemma Thornton¹, Emma Roberts³, Kelly Springell³, Gulshan Karbani⁴, Hussain Jafri⁵, Jovaria Mannan⁶, Yasmin Raashid⁷, Lihadh Al-Gazali⁸, Henan Hamamy⁹, Enza Maria Valente¹⁰, Shaun Gorman¹¹, Richard Williams¹², Duncan P. McHale¹², John N. Wood¹³, Fiona M. Gribble² & C. Geoffrey Woods¹

The complete inability to sense pain in an otherwise healthy individual is a very rare phenotype. In three consanguineous families from northern Pakistan, we mapped the condition as an autosomal-recessive trait to chromosome 2q24.3. This region contains the gene *SCN9A*, encoding the α -subunit of the voltage-gated sodium channel, $Na_v1.7$, which is strongly expressed in nociceptive neurons. Sequence analysis of *SCN9A* in affected individuals revealed three distinct homozygous nonsense mutations (S459X, I767X and W897X). We show that these mutations cause loss of function of $Na_v1.7$ by co-expression of wild-type or mutant human $Na_v1.7$ with sodium channel β_1 and β_2 subunits in HEK293 cells. In cells expressing mutant $Na_v1.7$, the currents were no greater than background. Our data suggest that *SCN9A* is an essential and non-redundant requirement for nociception in humans. These findings should stimulate the search for novel analgesics that selectively target this sodium channel subunit.





Heterocephalus glaber

L'insensibilità al dolore derivante dall'acido consente alle talpe di prosperare nei tunnel sotterranei che formano le loro colonie, nonostante la presenza di elevati livelli di acidità dovuti all'accumulo di anidride carbonica sprigionata alla morte degli animali.

Talpa nuda possiede mutazioni nel canale **NaV1.7** (gene **SCN9A**):

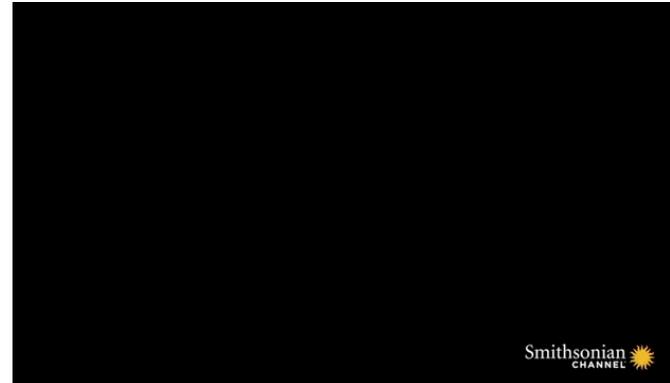
la forma mutata di tale canale viene bloccata con maggior facilità rispetto alla versione "normale" di cui è dotato il topo, da un meccanismo noto come inibizione da acido.

2019

Ratti talpa del sud africa orientale
(*Cryptomys hottentotus pretoriae*)

- TRPA1 mutato
- SCN9A mutato
- NALCN iperespresso

https://youtu.be/znM_ZV1C9z8



<https://youtu.be/2sKADUBfdMk>

Rapid molecular evolution of pain insensitivity in multiple African rodents

DOI: [10.1126/science.aau0236](https://doi.org/10.1126/science.aau0236)

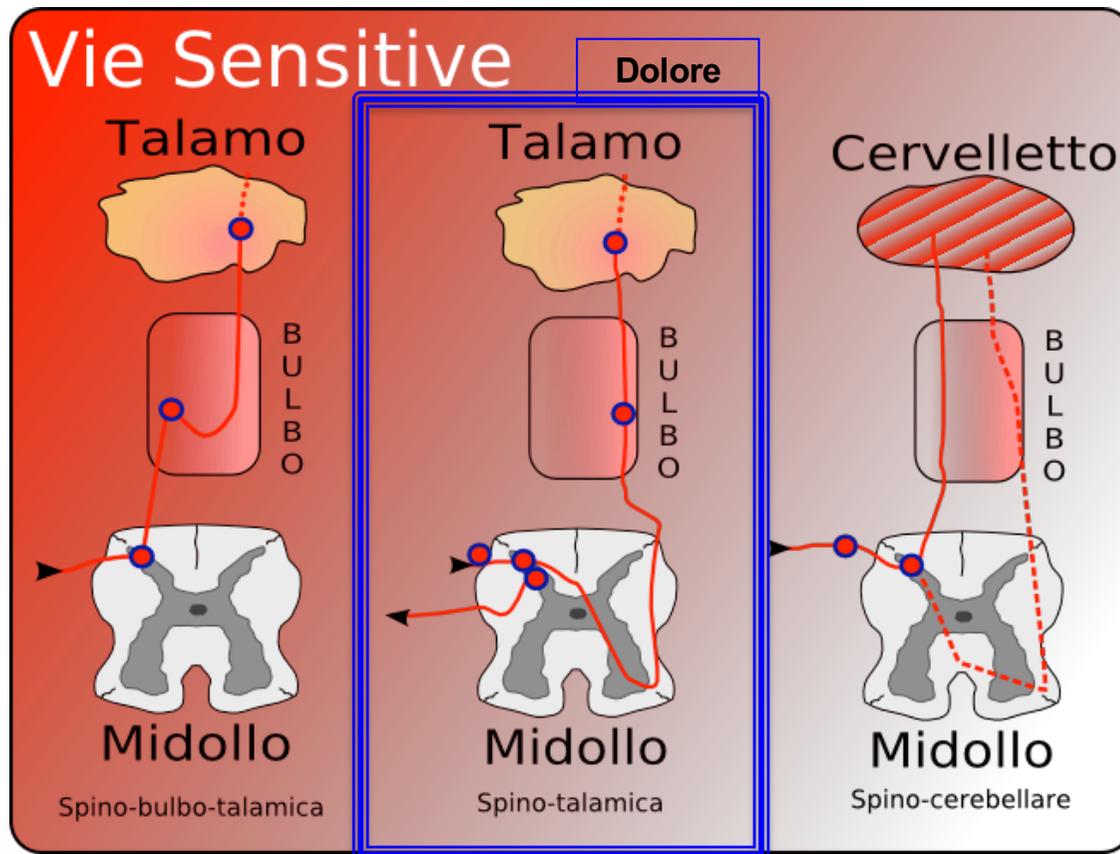


TRASMISSIONE

**meccanismo neurologico
attraverso il quale l'impulso
elettrico raggiunge il
cervello
via nervi sensitivi (
periferia-midollo)
rete di neuroni di
connessione
(midollo-tronco-talamo)
e via talamo corticale
(strutture del SNC deputate
all'elaborazione della
sensazione dolorosa)**

Vie sensitive

- Sono vie neuronali che portano l'informazione **dalla periferia alle aree di competenza del sistema nervoso centrale**
- Funzione: trasmettere le informazioni ricevute attraverso il tatto o attraverso gli epiteli di ghiandole ed organi verso le aree dell'encefalo che le dovranno tradurre in appositi stimoli di risposta



La via spino talamica

La via spino-talamica è formata da tre neuroni.

Neurone entra nel **corno posteriore** dove fa due sinapsi:

- La prima esce nuovamente dalla sostanza grigia e forma un **arco riflesso** (sistema formato da un neurone sensitivo e da un neurone motorio);
- La seconda sale fino ad arrivare al bulbo dove forma una seconda sinapsi.

La sinapsi è definita "seconda", e non come potrebbe apparire "terza" (arco riflesso e la via spino-talamica propria possono essere considerate come due percorsi differenti della stessa via)

Dal bulbo, il neurone finisce al talamo dove forma una terza sinapsi che sfocia nell'area sensitiva di riferimento.

La via spino-talamica porta sensazioni "crude" (non discriminate, poco localizzate) tattili superficiali, pressorie, prurito e solletico + termiche e dolorifiche
(Es: coscienza che la pelle è stata toccata ma non del punto preciso)

Dal Midollo spinale alla Corteccia

DREZ: DORSAL ROOT ENTRY ZONE

La DREZ spinale è il corno dorsale del midollo spinale

La DREZ troncale è il subnucleo caudale

Regione dove avviene trasmissione sinaptica tra 1° e 2° neurone e modulazione afferenze nocicettive

SECONDO NEURONE

Ha il corpo cellulare in sostanza grigia midollare e dà origine a fibre ascendenti al talamo distinte in lemniscali extralemniscali

TERZO NEURONE

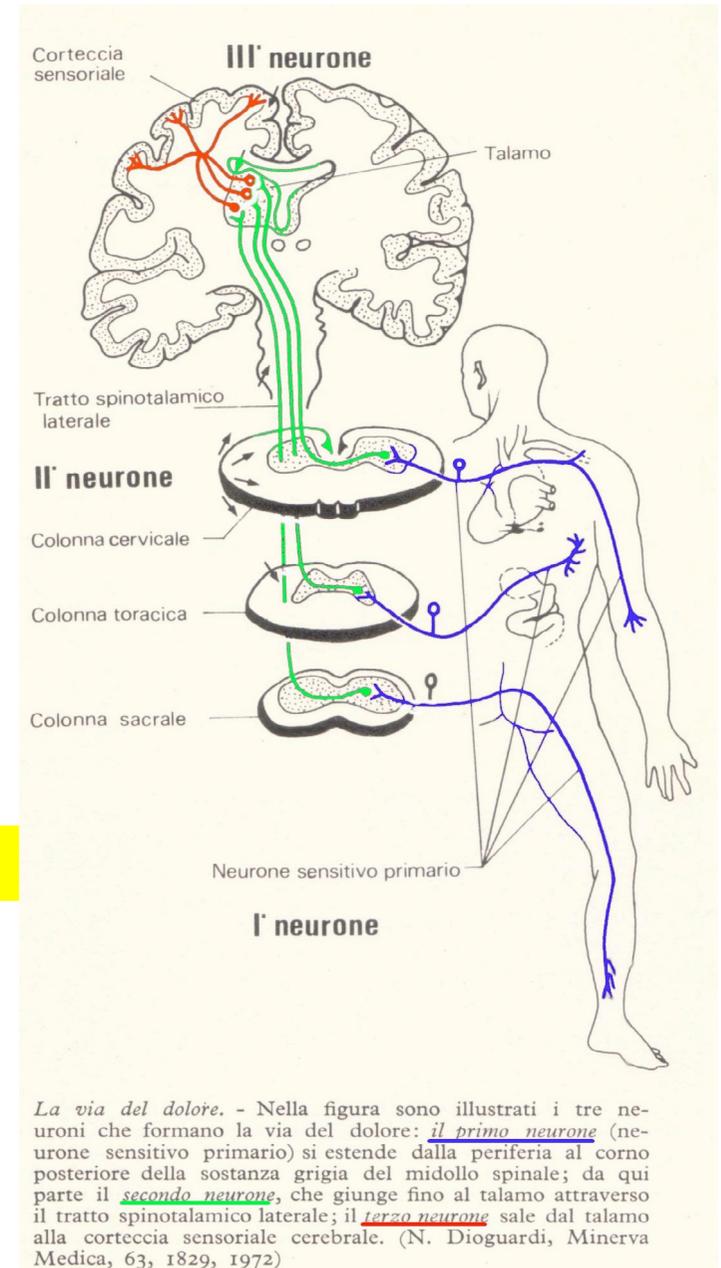
Nel talamo, proietta sulla corteccia

QUARTO NEURONE

Nella corteccia, con aree distinte

Neurotrasmettitori che possono facilitare o inibire lo stimolo doloroso

	Eccitatori	Inibitori
Aminoacidi	Glutammato	GABA
Neuropeptidi	Sostanza P Neurokinina A Peptide correlato al gene della calcitonina	B-endorfina Leu-encefalina Dinorfina
Monoamine		Serotonina Noradrenalina



Dal Midollo spinale alla Corteccia

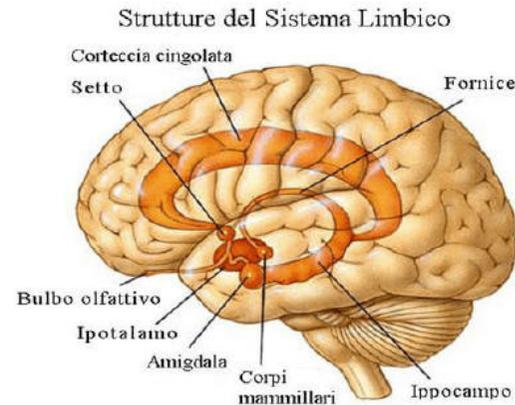
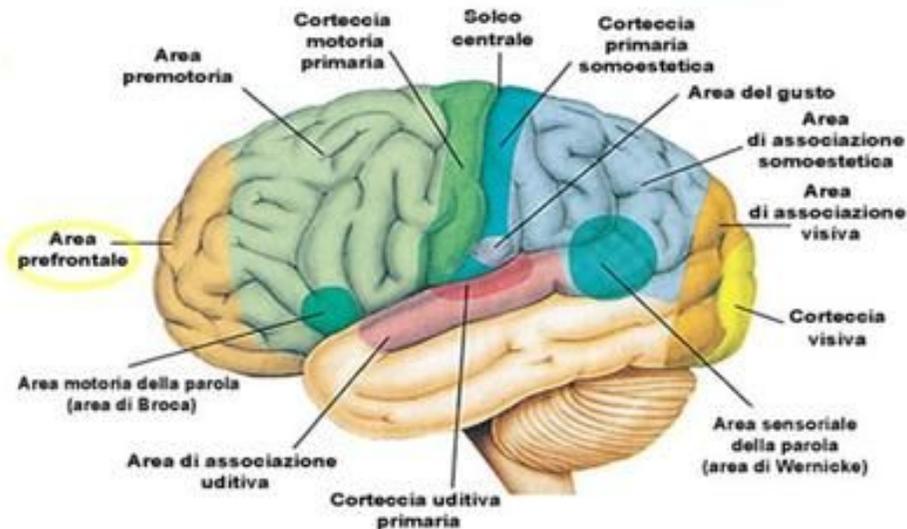
Stimoli dolorifici => midollo spinale => talamo
=> corteccia
=> sistema limbico

- **Corteccia somatosensoriale** => percezione cosciente del dolore (integrazione della sensibilità generale)
- **Sistema limbico** => connette ipotalamo <=> corteccia cerebrale

Sistema limbico => elabora stimoli algici come elementi emotivi e inconsci
=> influenza anche la percezione cosciente del dolore

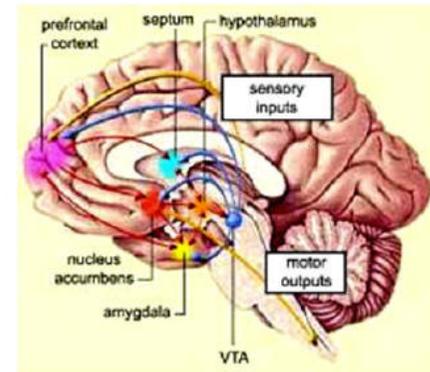
- ✓ Ippocampo (memoria a breve termine)
- ✓ Ipotalamo (asse con ipofisi)
- ✓ Amigdala (umore, aggressività, comportamento sociale)

LA CORTECCIA CEREBRALE



Cervello emozionale

- Emozioni
- Rabbia
- Ira
- Repulsione
- Attrazione sessuale
- Olfatto
- Ricordo delle sensazioni
- Pensiero e decisione istintiva



MODULAZIONE

**Attività neurologica di
controllo dei neuroni
di trasmissione del
dolore**

Modulazione periferica

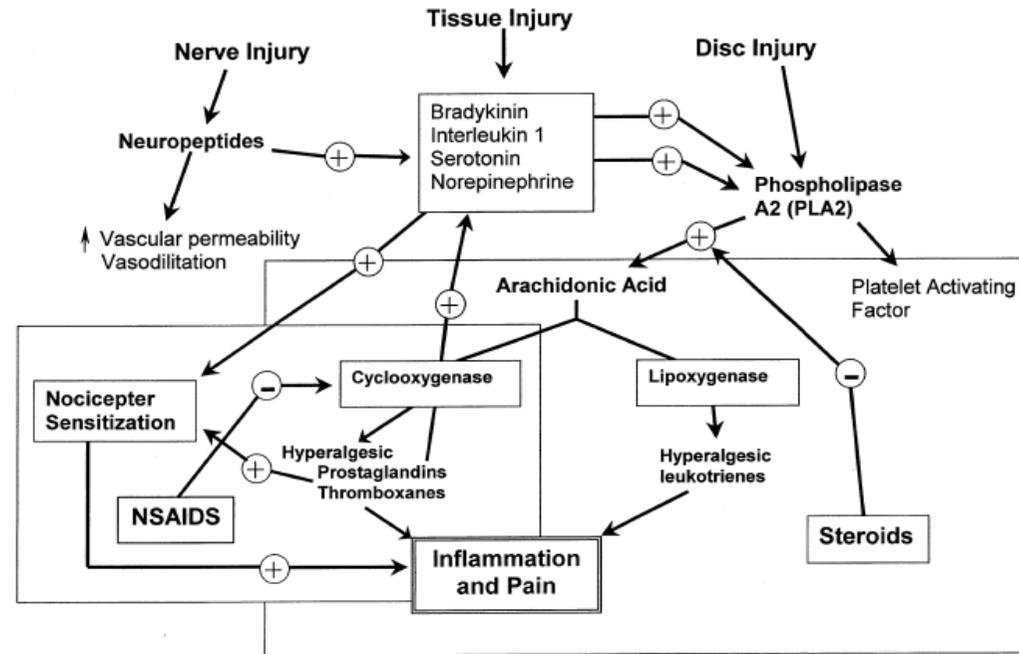
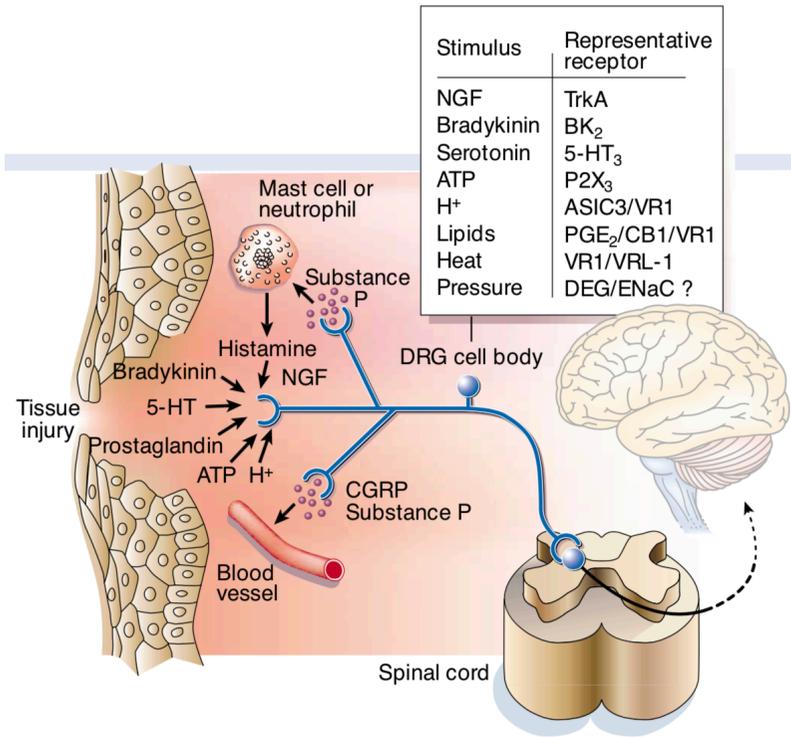


Fig. 3. Mediators of inflammation and pain. Phospholipase A2, released from the damaged disc or produced in response to tissue injury, drives the arachidonic acid pathway that produces both leukotrienes (via the lipoxygenase pathway) and prostaglandins and thromboxanes (via the cyclooxygenase pathway). Nonsteroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs) may limit the production of prostaglandins and thromboxanes by inhibiting cyclooxygenase, but cannot effect leukotriene production. Corticosteroid medications, by inhibiting phospholipase A2, may limit the production and release of all eicosanoids generated from arachidonic acid. (+)=activation or stimulation of pathway, (-)=inhibition or interruption of pathway.

Infiammazione

Cortisonici

FANS

FANS attuano anche modulazione centrale (via COX2)

...anche i Batteri!

Asse Microrganismi-Intestino-Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Intestino e SNC sono in costante comunicazione bidirezionale:

- percezione di disfunzioni gastrointestinali (nausea, sazietà, dolore o effetto stress sulla motilità intestinale).
- Comunicazione avviene attraverso meccanismi neuronali (500 milioni di neuroni presenti nell'apparato digerente), immunologici ed endocrini.

Feromoni e neuropeptidi

- Batteri producono peptidi biologicamente attivi e neuromediatori (GABA, serotonina, melatonina, istamina, acetilcolina)

Percezione e interocezione

- Interocezione è associata a stati emotivi
- include anche sensazioni quali il dolore, la temperatura, il prurito, la tensione intestinale, i bruciori gastrici.
- Trasmesse al SNC attraverso le fibre simpatiche del vago e del glossofaringeo.

Microrganismi intestinali e SNC

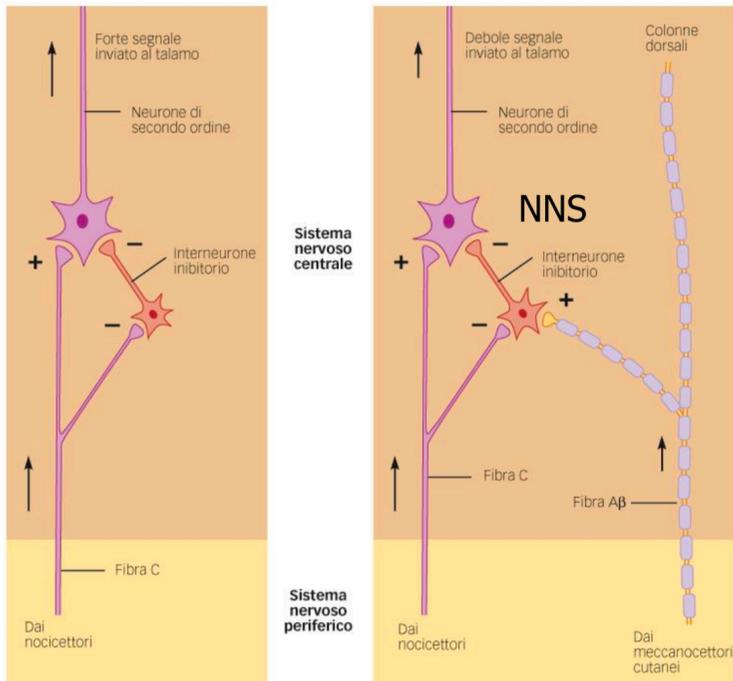
- Rete di interneuroni che potrebbe essere il target di messaggi chimici provenienti da batteri neuroattivi, tra cui il *L. rhamnosus* JB-1, => effetto eccitatorio attraverso la modulazione di canali del calcio potassio-dipendenti.
- **Alcuni batteri (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. paracasei*) potrebbero avere effetti analgesici interferendo sulla trasmissione della sensazione dolorifica a livello delle sinapsi tra i neuroni mioenterici e le fibre afferenti dei neuroni spinali**, modulando la memoria nocicettiva della distensione coloretale.

Modulazione midollare (ascendente)

Azione inibitoria localizzata nella sostanza grigia del corno posteriore del midollo

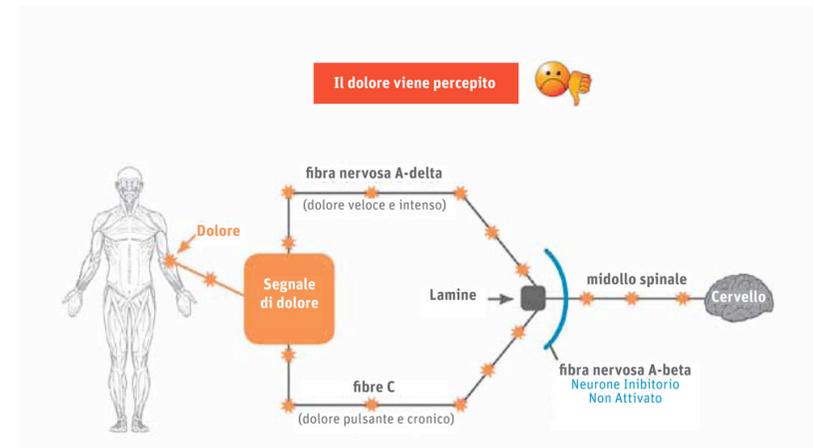
“GATE CONTROL” (Wall -Melzack '65)

- Fibre Ad => segnale del dolore veloce & intenso
- Fibre C => segnale del dolore cronico "pulsante"
- Fibre Ab => segnali tattili/pressori
- **Teoria del "Gate Control"** : i segnali trasmessi dalle fibre A-delta e "C" possono essere contrastati dalla attivazione/stimolazione delle fibre A-beta: si blocca la percezione del dolore poichè il segnale non arriva al cervello.

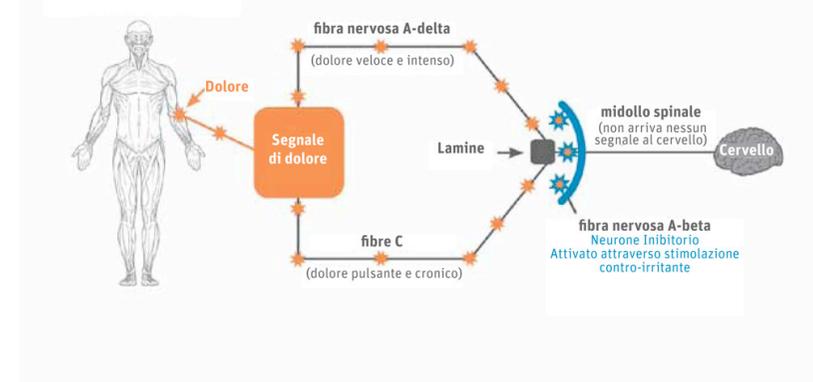


I meccanismi di inibizione possono essere attivati da sistemi inibitori discendenti.

- Interazione + modulazione reciproca tra le fibre nervose nocicettive e quelle non-nocicettive.
- A livello dello stesso neurone del midollo spinale convergono diversi tipi di fibre, ognuna delle quali porta informazioni sensitive di tipo diverso (principalmente tattili, termiche, propriocettive, cinestetiche e dolorifiche)
- Il neurone è in grado di discriminare tra i vari tipi di sensibilità e di assegnare una "priorità" diversa a ciascuno di essi, in modo da portare al cervello un'informazione chiara e pulita.



- **Compressione blocca prima le Aδ**
- **Anestesia locale blocca prima le C**



Via discendente di controllo del dolore

Vie discendenti modulano vie ascendenti

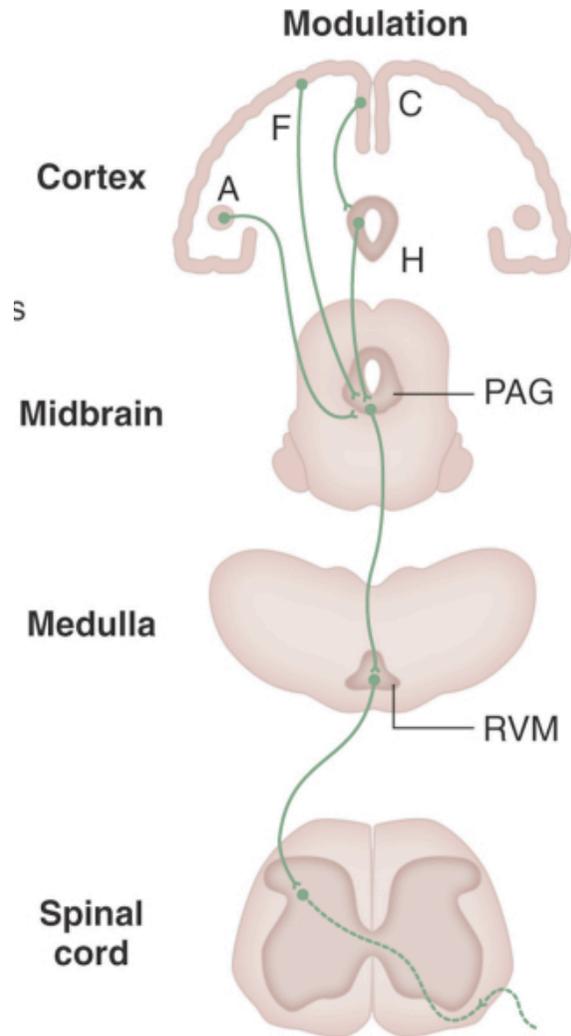


Tabella II. Trasmittitori implicati nel sistema discendente di modulazione del dolore.

Trasmittitori maggiormente presenti nelle vie discendenti

Monoamine

- Noradrenalina
- Serotonina
- Dopamina

Istamina

Vasopressina ed ossitocina

Trasmittitori maggiormente presenti nei neuroni delle corna dorsali

- Acetilcolina
- GABA e glicina
- Peptidi oppioidi
- Altro: colecistochinina (CKK), galanina, neurotensina

Trasmittitori maggiormente presenti nelle fibre afferenti primarie

- Sostanza P
- Glutammato

Modulatori non attribuibili a specifiche vie neuronali

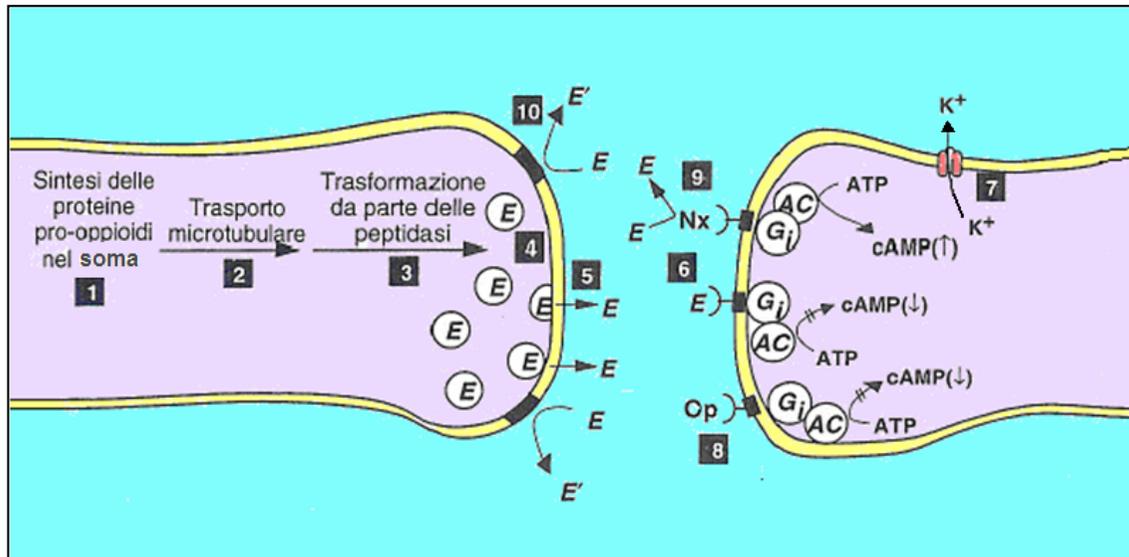
- Cannabinoidi
- Adenosina

PEPTIDI OPIIODI ENDOGENI

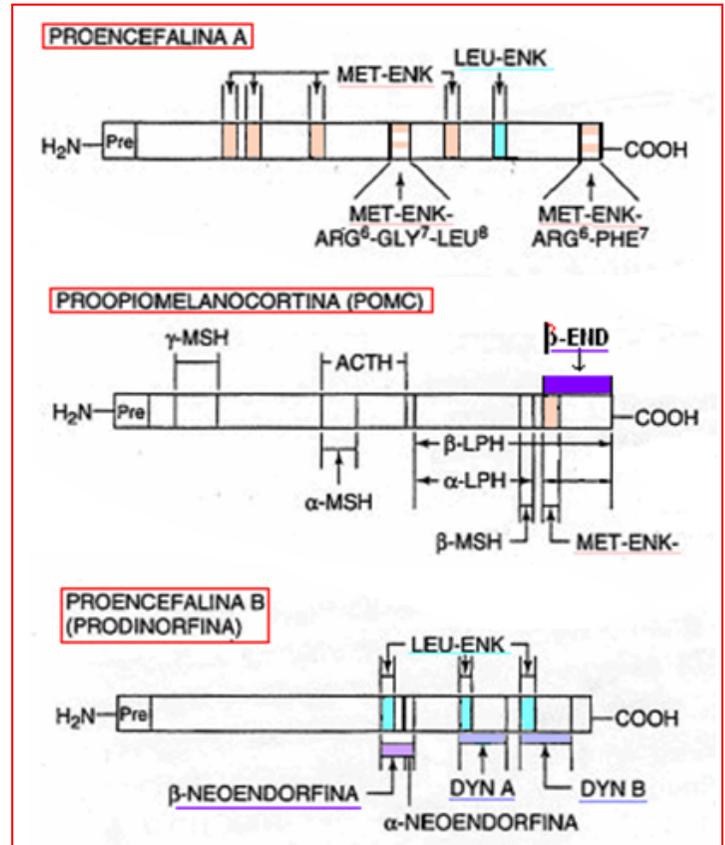
endorfine - Peptidi oppiacei endogeni

	PEPTIDE ENDOGENO	SEQUENZA AMMINOACIDICA	PRECURSORE	RECCETTORE
ENDORFINE	β-endorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu	pro-opiomelanocortina	μ (MOR, OP ₃)
ENCEFALINE	(met ⁵)encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	proencefalina	δ (DOR, OP ₁)
	(leu ⁵)encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu		
DINORFINE	dinorfina A	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln	prodinorfina	κ (KOR, OP ₂)
	dinorfina a(1-8)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile		
	dinorfina B	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr		
NOCICETTINE	nocicettina/orfanina FQ	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln	pronocicettina	ORL ₁ (NOP ₁)
ENDOMORFINE	endomorfina-1	Tyr-Pro-Trp-Phe-Nh ₂	sconosciuto	μ (MOR, OP ₃)
	endomorfina-2	Tyr-Pro-Phe-Phe-Nh ₂		

- Encefaline
- Endorfine
- Dinorfine
- Endomorfine
- Nocicettina



E: oppioide endogeno (ad es. endorfine)
Op: oppioide esogeno (ad es. morfina)
Nx: antagonista (ad es. naloxone)
E': metabolita inattivo di E derivante dall'azione di endopeptidasi (ad es. encefalinas)



Oppioide
 sostanza (endogena o esogena) che produce effetti morfino-simili (bloccati da antagonisti specifici, es. naloxone)

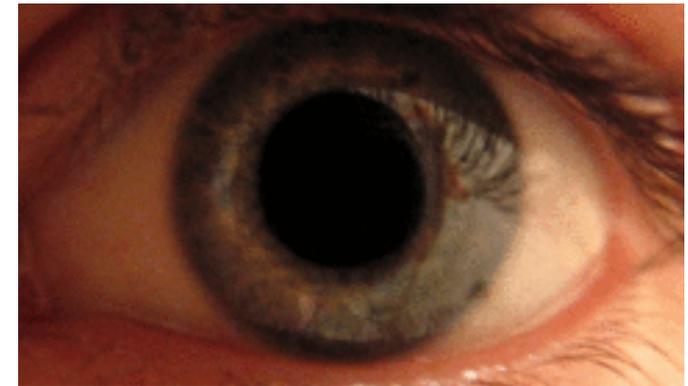
Oppiaceo
 sostanze farmacologicamente morfino-simili, strutturalmente correlabili alla morfina

Recettori degli oppioidi

- La **morfina e gli altri agonisti oppioidi** producono analgesia principalmente attraverso interazione con **recettori μ**
- La stimolazione dei recettori μ è responsabile di una sensazione di benessere (euforia) ed anche della miosi
- Recettori δ legano sia gli agonisti che gli antagonisti degli oppioidi

Peptidi op. endogeni	μ	κ	δ
β -endorfina	■		■
endomorfina 1/2	■		
dinorfina A	■	■	
dinorfina B	■	■	■
met(leu)-encefalina	■		■
α -neoendorfina	■	■	■
nocicettina/orfanina q	■	■	■

Legenda				
Agonista	+++	++	+	ag parz
Antagonista	+++	++	+	no att.



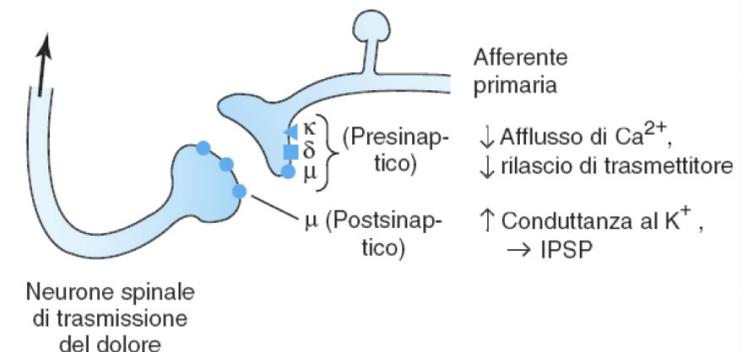
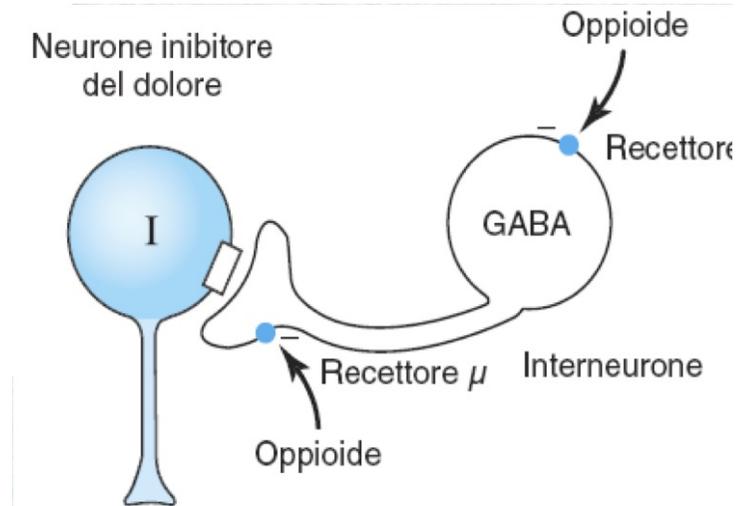
Miosi: diminuzione del diametro della pupilla per contrazione del muscolo costrittore della pupilla.



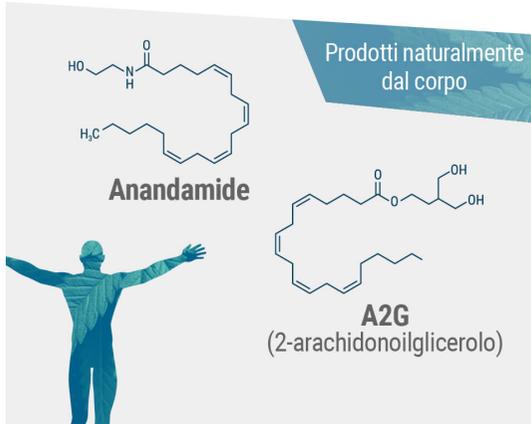
Miosi da oppiacei

- Inibizione adenilatociclasasi => Riduzione produzione cAMP
=> Modulazione sintesi neurotrasmettitori
- Recettori κ agiscono diminuendo ingresso di Ca^{2+} voltaggio dipendente
=> Depressione eccitabilità
- Recettori κ e δ svolgono la loro attività aumentando la conduttanza del K^+ =>> diminuita liberazione presinaptica di neurotrasmettitori
- Modulazione a livello spinale (trasmissione), sia a livello sovratalamico (integrazione)
- Modulazione a livello centrale di funzioni vegetative (respiratoria, cardiocircolatoria, gastrointestinale) e di funzioni neuroendocrine
- Modulazione a livello periferico della funzione immunologica
- Possibile comparsa della dipendenza fisica e psichica (per attivazione prolungata)

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI & SIGNIFICATO BIOLOGICO del SISTEMA OPIOIDE



Cannabinoidi endogeni:



Fitocannabinoidi

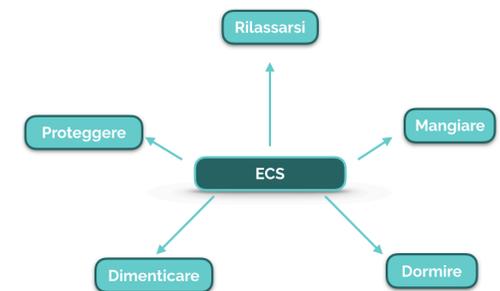
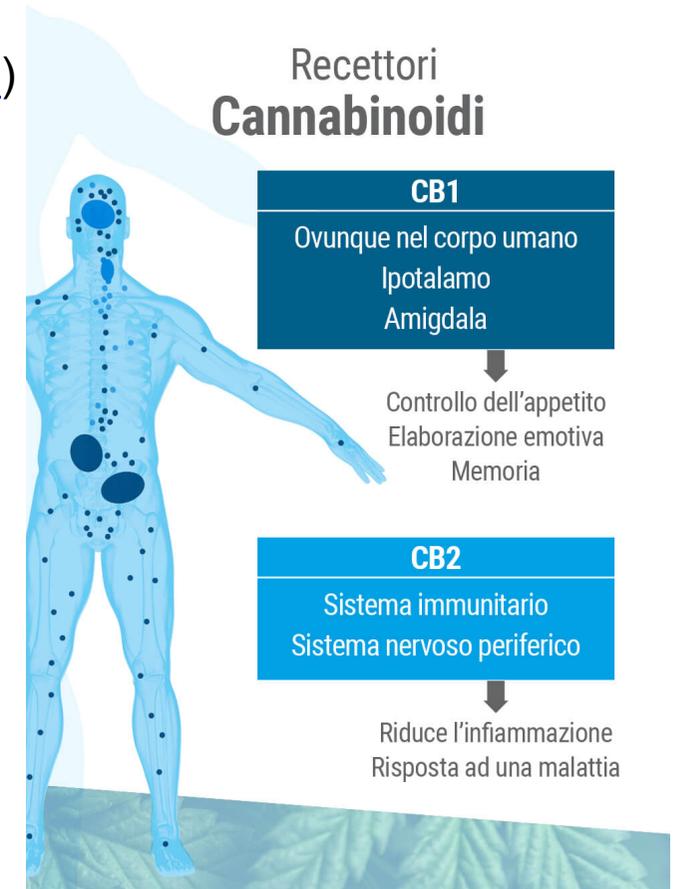
- Delta-9-tetraidrocannabinolo ([THC](#))
- Cannabidiolo ([CBD](#))
- Cannabinolo ([CBN](#))
- **Cannabinoidi acidi** ([THCA](#))

Sappiamo dell'esistenza del sistema endocannabinoide dal 1990, quando la biologa molecolare Lisa A. Matsuda annunciava che il gruppo di ricerca del National Institute of Mental Health (USA) aveva per la prima volta individuato un recettore sensibile al THC nel cervello dei topi da laboratorio.

- Tutti gli animali hanno un sistema endocannabinoide.
- Il sistema endocannabinoide è il responsabile degli effetti terapeutici dei fitocannabinoidi.
- Anche l'attività fisica e la dieta sono in grado di interagire con il sistema endocannabinoide (aumentare l'assunzione di acidi grassi omega 3, presenti nel pesce azzurro o nei semi di lino o canapa, migliora segnalazione endocannabinoide).

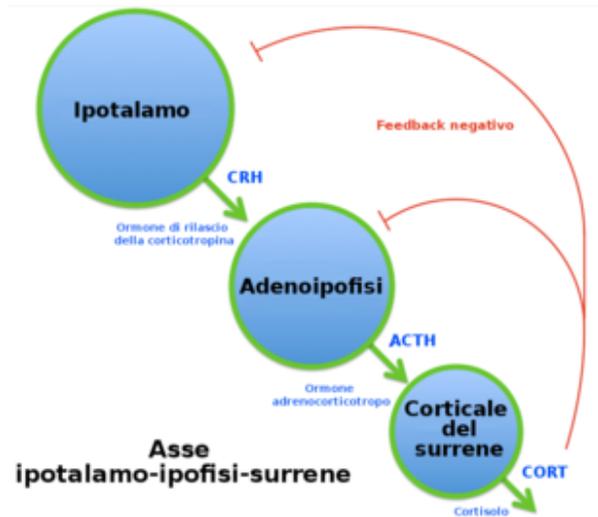


Cannabinoidi





PLACEBO & NOCEBO



“Se tu vieni, per esempio, alle quattro del pomeriggio, alle tre io comincerò ad essere felice. Più si avvicinerà l’ ora, più aumenterà la mia felicità. Alle quattro, in punto, io mi agiterò e mi inquieterò; scoprirò il prezzo della felicità! Ma se tu vieni, non si sa quando, io non saprò mai a che ora prepararmi il cuore...Ci vogliono i riti.”

Antoine de Saint-Exupéry. Il piccolo principe

Effetti opposti

PLACEBO

Descrive gli effetti terapeutici ottenuti da una sostanza inerte (farmaco «finto» o placebo) somministrata da un medico o da qualcuno che rivesta un ruolo in campo sanitario, a una persona inconsapevole (convinta, cioè, che si tratti di un farmaco vero)



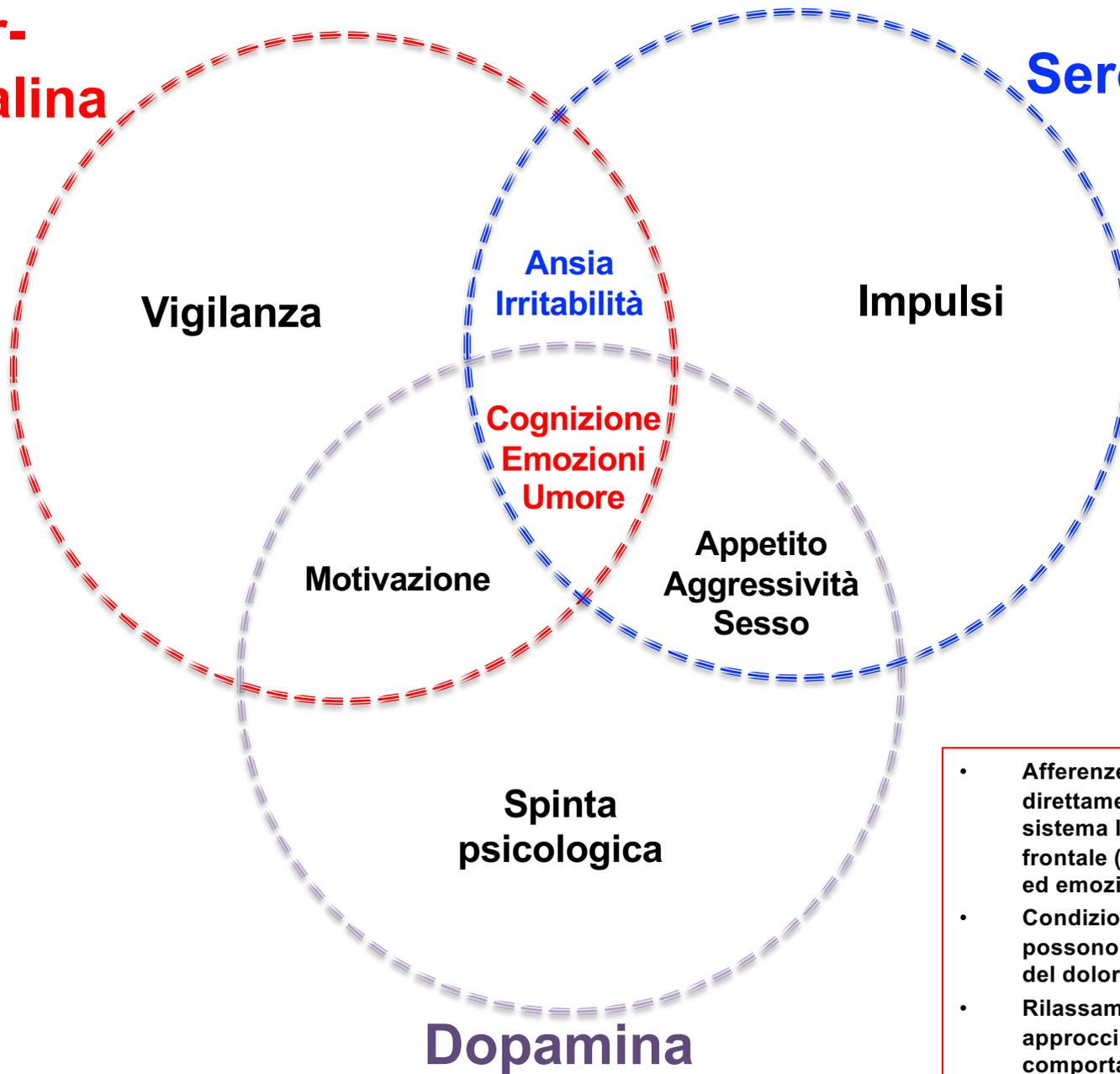
NOCEBO

Descrive la comparsa di effetti collaterali tipici di un certo farmaco in una persona che ha ricevuto una sostanza inerte (placebo), convinta però di aver ricevuto il vero farmaco. L'effetto nocebo si può riferire anche alla comparsa degli effetti indesiderati di un farmaco per il semplice fatto di sapere che si sarebbero potuti verificare



**Nor-
adrenalina**

Serotonina



- **Afferenze nocicettive connesse direttamente/indirettamente con sistema limbico e corteccia frontale (aree associate a memoria ed emozioni)**
- **Condizioni psichiche ed emotive possono influenzare la percezione del dolore**
- **Rilassamento profondo ed approcci cognitivi-comportamentali possono modulare la percezione del dolore**

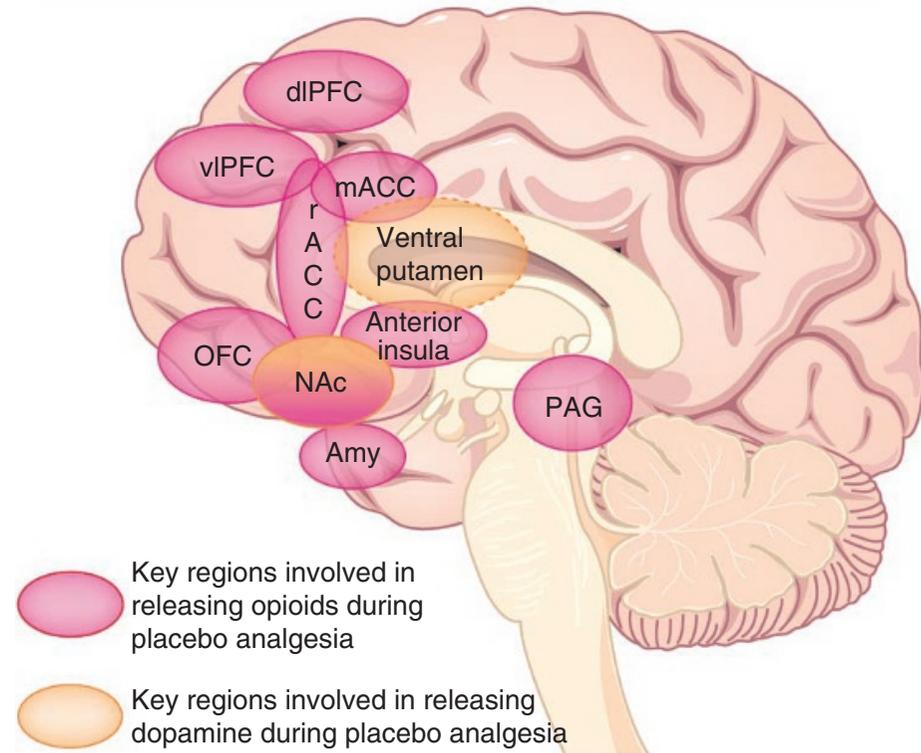
- Endorfine
- Endocannabinoidi
- Ossitocina
- Dopamina

vmPFC, corteccia prefrontale ventromediale;
 Amy, amigdala;
 lpo, ipotalamo;
 Hipp, ippocampo;
 S2, corteccia somatosensoriale secondaria;
 S1, corteccia somatosensoriale primaria;
 dlPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale;
 rACC, corteccia cingolata anteriore rostrale;
 mACC, corteccia cingolata medio-anteriore

C

Key receptors: placebo
 μ opioid and D2 and D3
 dopamine

Key receptors: nocebo
 CCK-A, CCK-B
 (and decreased binding at
 μ opioid and D2 and D3)



Effetto Placebo

Ossitocina e ADH potenziano effetto placebo?

Vasopressina: ormone ipotalamico noto anche come **ormone antidiuretico**, dall'inglese **anti-diuretic hormon (ADH)**, adiuretina o arginin-vasopressina (AVP).

Ossitocina: ipofisi (gh. pituitaria)

- Duplice funzione: ormonale e di neurotrasmettitore.

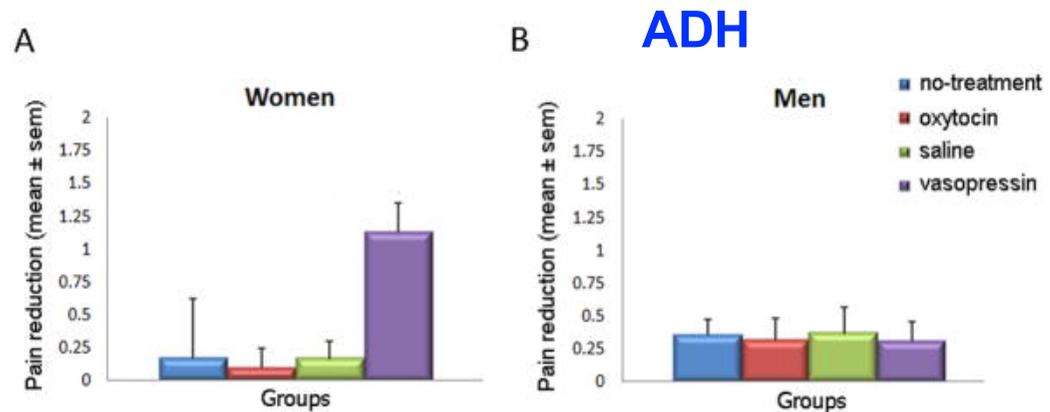
Does intranasal oxytocin promote prosocial behavior to an excluded fellow player? A randomized-controlled trial with Cyberball.
Psychoneuroendocrinology, 23 Jan 2013, 38(8):1418-1425
DOI: [10.1016/j.psyneuen.2012.12.023](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.023) PMID: 23352229

Test del Cyberball, lancio della palla virtuale: partecipanti sono tenuti a credere di giocare a palla con altri individui a loro volta capaci di giocare come loro tramite un pc. Nella prima fase dello studio, ogni individuo ha la stessa probabilita di ricevere la palla come gli altri e il gioco va avanti senza dubbi, nella seconda meta del test un giocatore viene escluso dal gioco e non riceve più la palla da nessuno del altri giocatori compreso il nostro paziente. La propensione a lanciare la palla verso l'individuo "escluso dal gioco" era aumenta in pazienti OT e non in pazienti placebo tutto ciò solo nei pazienti che avevano ricevuto un basso livello di amore materno.

Test della beneficenza. La differenza si riscontrava soprattutto in pazienti OT che avevano ricevuto un basso livello di amore materno e che erano più predisposti a donare soldi, mentre individui in condizione di placebo non dichiaravano effetti rilevanti. Gli individui che avevano ricevuto un basso livello di amore materno erano più propensi a spendere soldi per gli altri

Effect of Oxytocin on Placebo Analgesia: A Randomized Study.
JAMA, 23/10/2013
doi: 10.1001 / jama.2013.277446

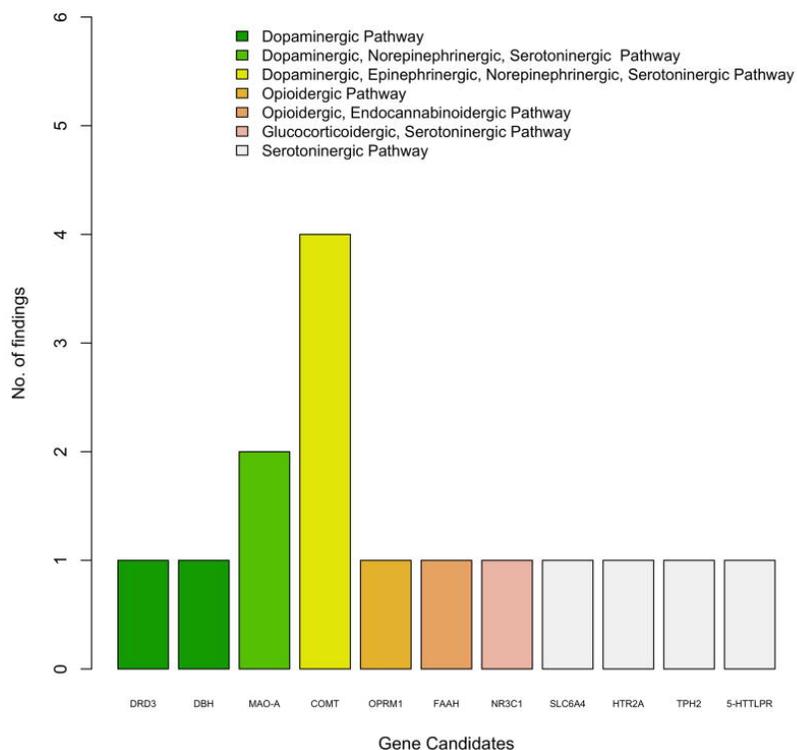
Effects of Oxytocin on Placebo and Nocebo Effects in a Pain Conditioning Paradigm: A Randomized Controlled Trial
2020, The Journal of Pain, 21 (3-4), 430-439
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.08.010>.



- **Oxytocin does not enhance placebo effect or decrease nocebo effect.**
- **Oxytocin does not influence extinction of placebo and nocebo responses.**

Dopamina & Effetto Placebo

Published Findings For Candidate Genes Influencing The Placebo Effect



The placebo effect: From concepts to genes.

Neuroscience, 10 Aug 2015, 307:171-190

DOI: [10.1016/j.neuroscience.2015.08.017](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.017)

- Gene **COMT** codifica per catecol-O-metiltrasferasi, che **degrada** le **catecolamine** (**dopamina e adrenalina**).
- Espressa nella corteccia prefrontale (area del cervello coinvolta nella cognizione, nell'espressione della personalità e nel processo decisionale).
- **Varianti del gene COMT => differente sensibilità al dolore.**
- **Sensibilità al dolore e risposta al placebo sono collegate al rilascio di dopamina.**
- **Polimorfismo gene COMT => risposta degli individui all'effetto placebo**
- **Varianti del gene COMT sembrano essere molto poco efficienti nel rimuovere la dopamina => sensazione di sollievo dal dolore dopo trattamento farmacologico/placebo.**
- **Analisi genetica=> Val158Met del gene COMT.**
- Ogni individuo può essere portatore di due copie dell'allele "metionina" (**met/met**) o due copie dell'allele "valina" (**val/val**) o una copia "valina" e una "metionina" (**val/met**).
- **met/met => livelli di dopamina 3-4x superiori rispetto a pz val/val**
- **Omozigoti met/met sensibili** a trattamento con placebo.
- **Omozigoti val/val insensibili** a trattamento con placebo.

Effetto Nocebo



Attività

- asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)
- sist. della colecistochinina (CCK)

Attività

- sist. dopaminergico
- oppioidi endogeni



CCK: ormone di 33 aa gastrointestinale coinvolto nell'omeostasi dei processi digestivi. Causa il rilascio di bile dalla cistifellea e di enzimi digestivi pancreatici, stimola la secrezione di insulina e determina il senso di sazietà

Memoria del Dolore

- Memoria del dolore di per sé può agire come stimolo doloroso e determinare un'esperienza dolorosa anche in assenza di stimoli dolorosi.
- **Intensità stimolo percepito + conseguenze derivate**
- **Plasticità neuronale a livello del midollo spinale** (modulazione ascendente e discendente) **& a livello della corteccia motoria** (coinvolta nella pianificazione, nel controllo e nell'esecuzione dei movimenti volontari)
- **MECCANISMI PERIFERICI:** IRRITAZIONE NERVI PERIFERICI che INNERVANO ARTO SCOMPARSO
- **MECCANISMI CENTRALI:** Riorganizzazione dei circuiti della corteccia somatosensoriale
- **STIMOLAZIONE NOCICETTIVA PROLUNGATA CON PERSISTENZA DI AFFERENZE NOCICETTIVE =>>> MODIFICAZIONI DELLE CONNESSIONI INTERNEURONALI CON SQUILIBRIO DELLA ORGANIZZAZIONE SINAPTICA A FAVORE DELLA PERSISTENZA DELLE MODIFICAZIONI ANCHE IN ASSENZA DELLA CAUSA SCATENANTE (MEMORIA del DOLORE) =>>> COMPONENTE ECCITATORIA A SCAPITO DI QUELLA INIBITORIA**

La memorizzazione del dolore comporta:

- ✓ **riduzione** soglia del dolore
- ✓ **aumento** risposta del neurone
- ✓ **iperalgesia**
- ✓ **cronicizzazione dolore**

ANESTESIA LOCALE

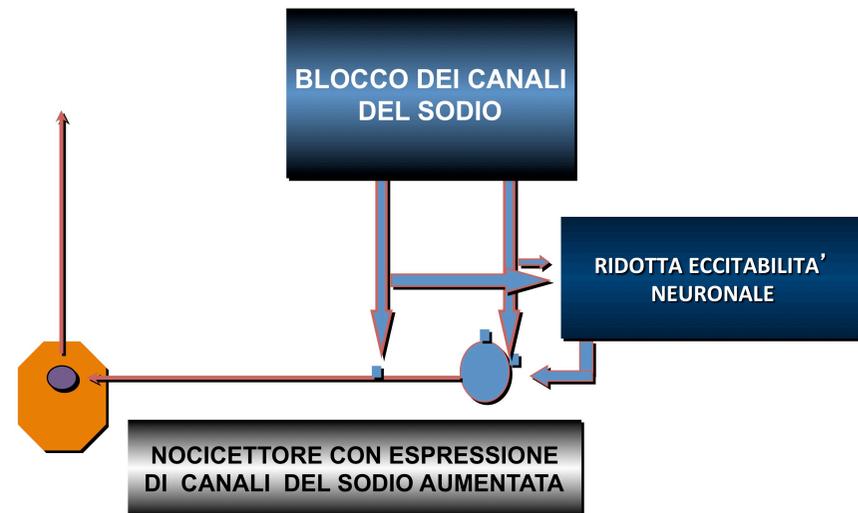
- **Anestetici locali:** meccanismo d'azione basato sull'interruzione transitoria e reversibile della conduzione nervosa in corrispondenza del sito in cui vengono applicati.

- **Potenza anestetica è dipendente dalla liposolubilità** del farmaco dalla quale a sua volta dipende la capacità di attraversamento delle membrane da parte dello stesso.

- L'inibizione di pochi nodi di Ranvier lungo la fibra fa sì che gli impulsi nervosi generati al di sotto dei nodi bloccati non possono più propagarsi fino al ganglio.

- **Blocco conduzione nervosa mediante:**
 - ✓ **INIBIZIONE** recettori canale di tipo **eccitatorio:** ionotropici glutammato, AChR, 5-HT₃
 - ✓ **AUMENTARE** attività di recettori **inibitori:** GABA_A + glicina
 - ✓ **INIBIZIONE** flusso ioni Sodio nel citoplasma del neurone

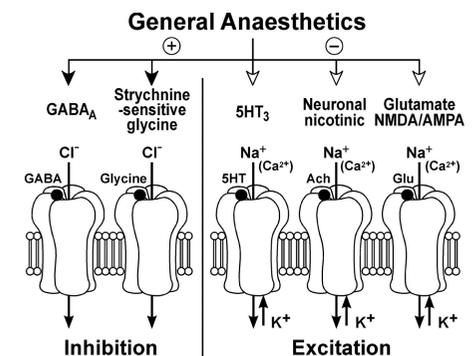
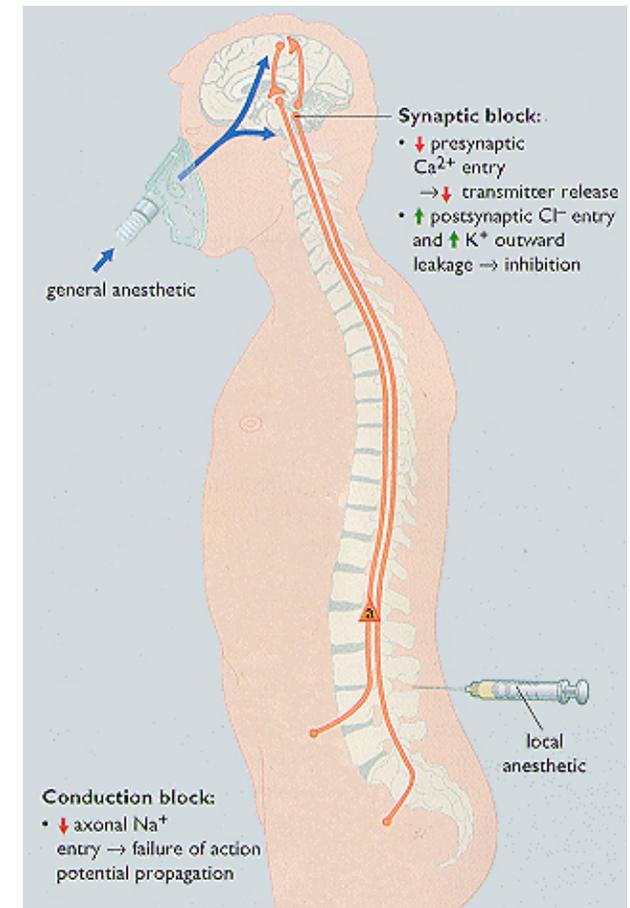
anestetico locale	Tossicità	Potenza	Indice Anestetico
procaina	1	1	1
pontocaina	12	5-10	0.5
clorprocaina	2.4	0.5	0.2
mepivacaina	0.75	3.0	4.0
lidocaina	1.5	3.0	2.0
bupivacaina	3.0	3-4	1.5



ANESTESIA GENERALE

- **Anestesia generale: stato farmacologicamente indotto, temporaneo e reversibile, di sedazione, analgesia e rilassamento muscolare completo.**
- **Meccanismo d'azione anestetici gassosi non ancora chiaro. Inibiscono la conduzione dell' impulso nervoso a livello delle sinapsi.**
- **Importanti proprietà fisico-chimiche (tensione di vapore e la solubilità nei tessuti).**

- **Teoria lipidica (abbandonata): anestetico interagisce direttamente con le membrane cellulari che sono coinvolte nelle funzioni cerebrali.**
- **Teoria proteica: anestetico ha un'azione diretta sulle proteine cellulari come i canali ionici e i recettori coinvolti nella neurotrasmissione.**
- **Inibizione recettori canale di tipo eccitatorio: ionotropi del glutammato, AChR, 5-HT₃**
- **Attivazione recettori inibitori: GABA_A e glicina.**



TENS

Transcutaneous Electrical
Nerve Stimulation

- Cambia la percezione del dolore
- Lavora sui nervi sensori
- Allieva la sensazione di dolori anche cronici
- Trattamento aggiuntivo nel controllo di dolori acuti post traumatici o post operatori

EMS

Electro Muscle Stimulation

- Contrae i muscoli
- Lavora sui nervi motori dei muscoli
- Previene o ritarda l'atrofia dei muscoli non utilizzati
- Rilassa gli spasmi muscolari
- Aumenta la circolazione sanguigna
- Aumenta le capacità muscolari (forza e resistenza)
- Rieduca i muscoli al movimento
- Previene trombosi venose

TENS (& Agopuntura)

Tre principali meccanismi d'azione TENS:

- Chiusura del “cancello” alle informazioni del dolore
- Rilascio di sostanze oppioidi endogene
- Attenuazione della tensione muscolare – rilassamento



Prurito: sensazione spiacevole che induce il desiderio di grattarsi



Il Prurito

- **Seconda modalità di nocicezione**
- **Sintomo di numerose malattie di tipo dermatologico/non dermatologico (non sempre è associato a patologie o lesioni cutanee specifiche, ma solo a lesioni secondarie a grattamento e sfregamento, anche di minima entità).**
- **Anche se sembra condividere alcune modalità con il dolore, il prurito segue vie distinte da quelle del dolore.**

SOTTOTIPO	ESEMPI
<i>Dermatologico (Di origine cutanea: cute xerotica e dermatosi specifiche)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Dermatosi infiammatorie</i>: dermatite da contatto, dermatite atopica, eczema asteatosico, eczema nummulare, dermatite da stasi, dermatite seborroica, orticaria, psoriasi, lichen planus, reazione avversa cutanea a farmaci, eruzione polimorfa solare, mastocitosi, pemfigo e pemfigoide, dermatite erpetiforme, dermatomiosite – <i>Dermatosi infettive</i>: pediculosi, scabbia, infestazioni da parassiti, tinea corporis, impetigine, vaiolo – <i>Patologie neoplastiche</i>: linfomi a cellule T cutanei – <i>Dermatosi della gravidanza</i>: eruzione papulo-pruriginosa della gravidanza (PUPP), prurigo della gravidanza, herpes gestationis
<i>Sistemico (Derivante da alterazioni di organi diversi dalla cute, disturbi metabolici o di origine multifattoriale o iatrogeno)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Disturbi endocrino-metabolici</i>: insufficienza renale cronica (dialisi); patologie epatiche con o senza colestasi; alterazioni della tiroide – <i>Infezioni</i>: virus dell'immunodeficienza umana (HIV), parassiti, epatite C – <i>Disturbi ematologici</i>: policitemia vera, linfomi – <i>Tumori</i>: tumori viscerali, carcinoide – <i>Prurito farmaco-indotto</i> (con o senza colestasi)
<i>Neurologico (Neurogenico/neuropatico) Derivante da disturbi del sistema nervoso centrale o periferico; talora anche da patologie epatiche</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Sclerosi multipla; neoplasie, ascessi o infarti spinali o cerebrali; prurito dell'arto fantasma; nevralgia posterpetica; mielite trasversa; notalgia parestesica; prurito brachioradiale; meralgia parestesica; altre condizioni associate a danno, compressione o irritazione dei nervi, come neuropatia da incarceramento, radicolopatia o polineuropatia (incl. diabete mellito, deficit di vitamina B12, ecc.)
<i>Psicogeno/psicosomatico (Richiede la valutazione psichiatrica del paziente)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Delirio di parassitosi, escoriazioni psicogene, prurito soma- toforme, associato a malattie psichiatriche
<i>Misto</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Coesistenza di più forme, ad esempio, prurito dermatologico e neurologico in pazienti HIV-positivi o in pazienti con dermatite atopica; associazione di prurito uremico con xerosi cutanea; associazione di linfoma di Hodgkin con manifestazioni cutanee paraneoplastiche potenzialmente fuorvianti, come eczema con esordio in età adulta
<i>Altro (di origine ignota)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Prurito "idiopatico" senile, prurito "idiopatico" acquagenico, prurito nell'anoressia nervosa

- Indotto unicamente da **stimolazione della cute e delle zone di transizione cute-mucosa** (palpebre, labbra, ano, vulva ecc.).
- La sensibilità cutanea agli stimoli che lo provocano (meccanici, chimici, termici, elettrici) presenta una distribuzione a chiazze (cosiddetti punti del prurito), la cui densità è uguale a quella dei punti del dolore (circa 1/mm²).
- Recettori del prurito: terminazioni nervose libere amieliniche non specializzate che si trovano **in vicinanza della giunzione dermoepidermica**.
- **Sensazione Prurito viene mediata dai nocicettori A δ e C, localizzati negli strati cutanei più superficiali.**
- Tali strutture sono:
 - ✓ **Recettori tattili** [dischi di Merckel, nervi dei peli, corpuscoli pressori di Meissner, corpuscoli di Pacini e corpuscoli di Golgi], **Recettori termici** [corpuscoli di Krause per il freddo, e di Ruffini per il caldo] e
 - ✓ **Recettori dolorifici** [corrispondenti alle terminazioni nervose libere].
 - ✓ Stimoli elettrici o chimici inducono la depolarizzazione della membrana di tali recettori iniziando così la propagazione dell'impulso nervoso.
- La disposizione a strati dei recettori limita il prurito alla stimolazione dei livelli più superficiali della cute (**epidermide e zona di transizione dermoepidermica**), con un **massimo di sensibilità localizzata allo strato delle cellule basali**.
- Prurito induce riflesso di grattamento.
- Grattarsi allevia sul momento il fastidio MA dopo il prurito diventa ancora più intenso (serotonina).
- **Principali mediatori:**
 - ✓ **ISTAMINA, SEROTONINA, POLIPETIDI (Es. sostanza P), KININE e PROSTAGLANDINE**

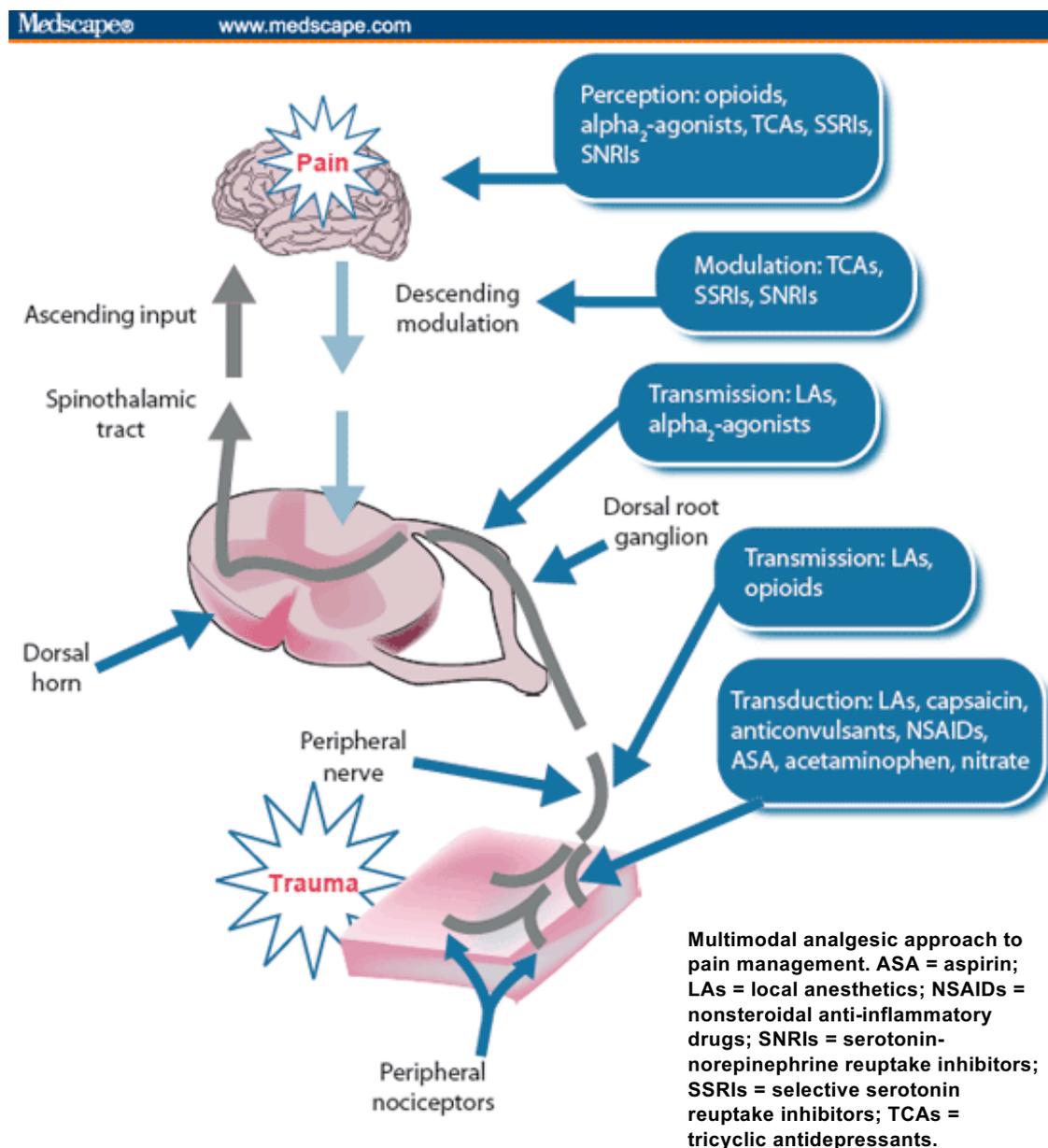
**Patogenesi
del PRURITO**

TERAPIA DEL DOLORE

- ✓ **Trasduzione:** FANS, anestetici locali.
- ✓ **Trasmissione:** analgesia tronculare e plessica, analgesia caudale, analgesia spinale con anestetici locali.
- ✓ **Modulazione:** oppioidi, analgesia caudale, analgesia spinale con oppioidi.
- ✓ **Percezione:** FANS?, oppioidi, antidepressivi

AD AZIONE PERIFERICA FANS - Cortisonici

AD AZIONE CENTRALE Oppiacei Paracetamolo Antidepressivi triciclici Antiepilettici



Source: Kehlet H, Dahl JB. Anesth Analg. 1993;77:1048-1056.

Dolore nocicettivo e neuropatico nelle malattie reumatiche

<https://youtu.be/nyHaL20e6-4>



Dolore cronico: quali classi di farmaci sono più utili?

<https://youtu.be/rxiQtCKS7NU>



Dolore cronico: che trattamenti?

<https://youtu.be/ddfKIDcBOvI>

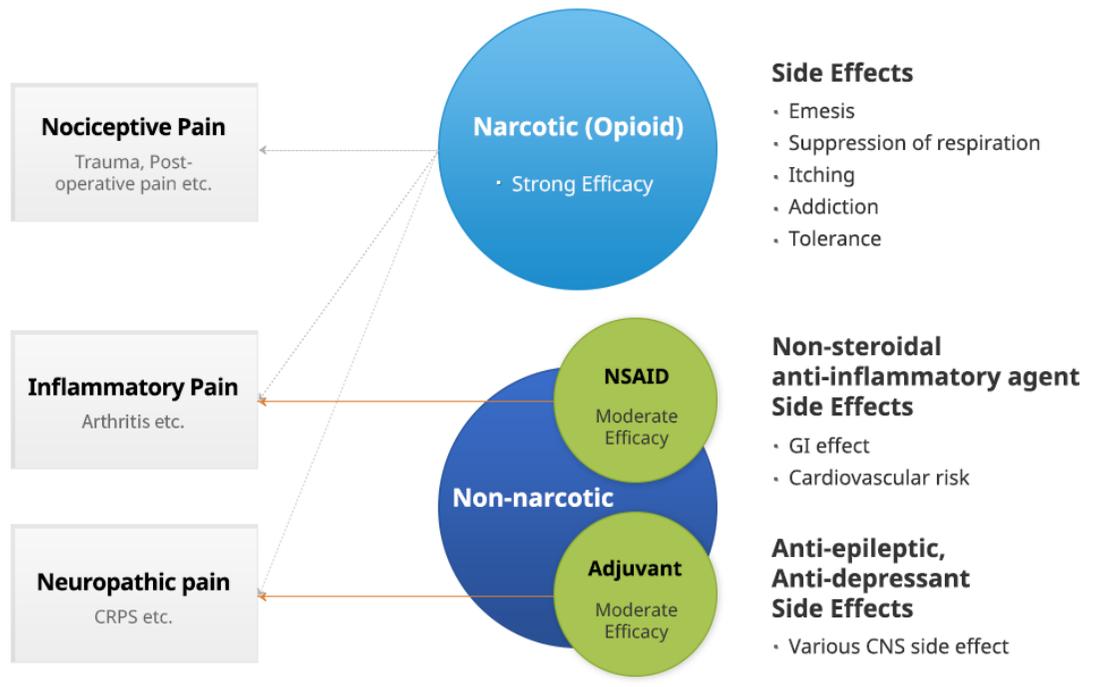
www.medicalive.it

Obiettivo Zero Dolore

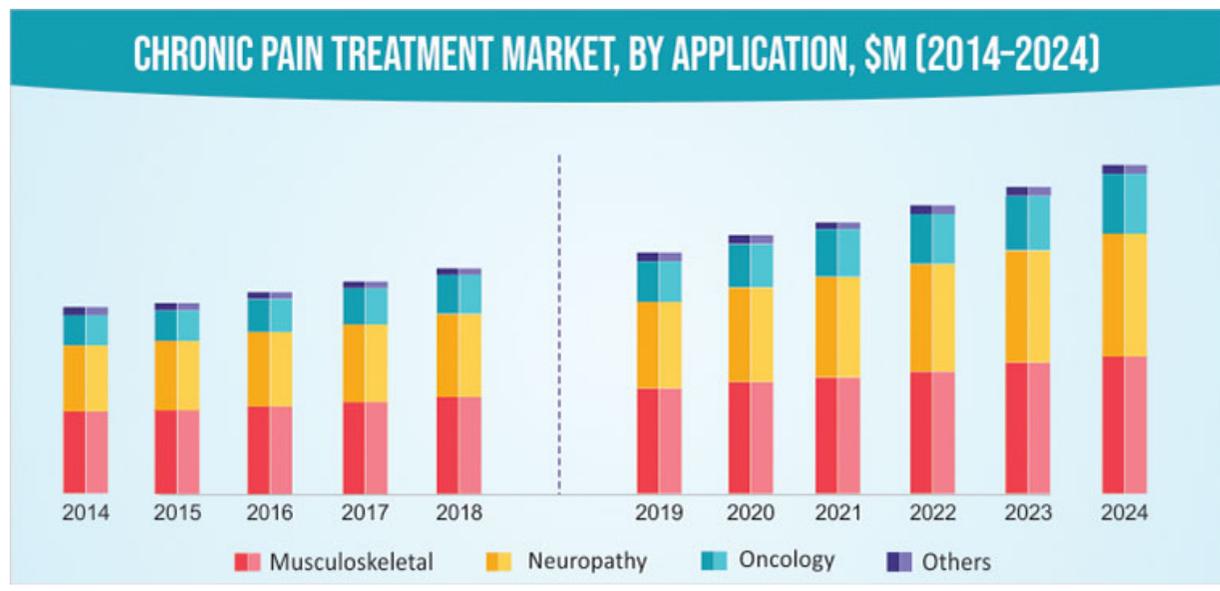
<https://youtu.be/jufhxoKV8XE>



Pain Market



Highly unmet needs in pain market
 New painkiller with superior efficacy as strong as opioid, but less side effect will be able to dominate the pain market



Pain Market

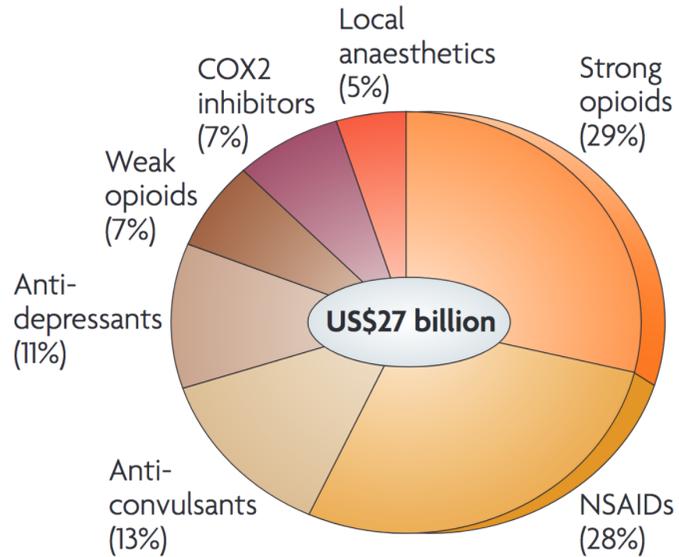
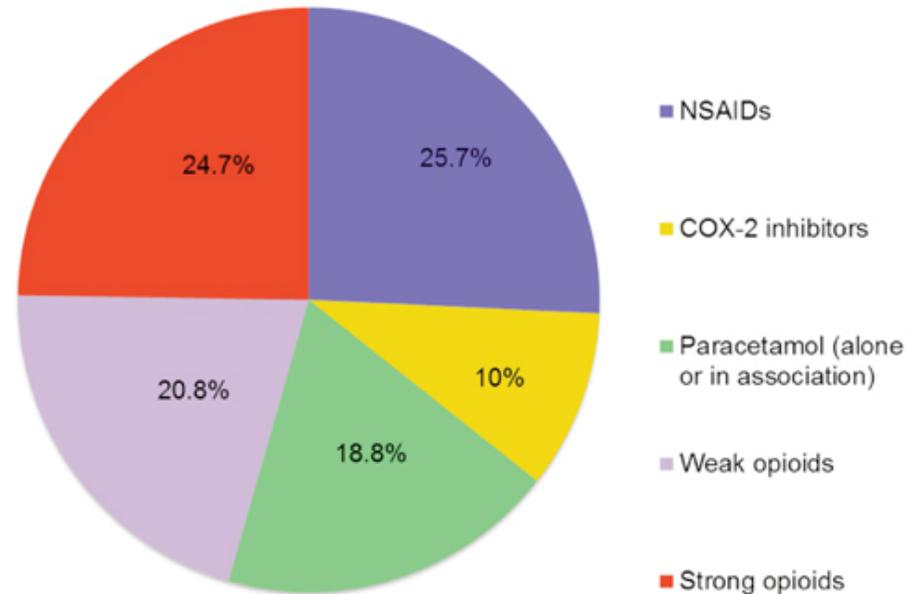


Figure 2 | **Total value and market share by sales in the seven major pharmaceutical markets of major pain drug classes in 2009.** Market shares of major drug classes as sales percentages of the total are indicated. NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs. Sources: Datamonitor, IMS Health, Decision Resources.

Opioid use for Chronic Pain Management in Italy
<https://www.pagepress.org/journals/index.php/or/article/view/5309/5397>



Most frequently prescribed drugs for severe osteo-articular pain management.

The Pain Clinic
<http://www.caratherapeutics.com/>

US National Library of Medicine and National Institutes of Health
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/pain.html>