



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**



Dipartimento di
Scienze della vita



Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Corso di FISILOGIA UMANA I

a.a. 2025-26

NEUROFISIOLOGIA 1

Introduzione al corso

Sistema Sensoriale

Lorenzo Cingolani
lcingolani@units.it

DOCENTI

1) Fisiologia cellulare	Prof.ssa Bernareggi (1.5 CFU)
2) Neurofisiologia 1	Prof. Cingolani (2 CFU)
3) Sistema escretorio	Prof. Buoite Stella (1.5 CFU)
4) Endocrinologia	Prof. Candido (1 CFU)
5) Pneumologia	Prof. Confalonieri (1 CFU)
6) Gastroenterologia	Prof.ssa Crocè (1 CFU)
7) Cardiologia	Prof. Fabris (1 CFU)

Libri di testo consigliati:

- 1) Guyton & Hall. Fisiologia Medica. Elsevier
- 2) Conti et al. Fisiologia medica. EdiErmes.
- 3) Silverthorn. Fisiologia umana. Pearson

Più specificatamente per la neurofisiologia:

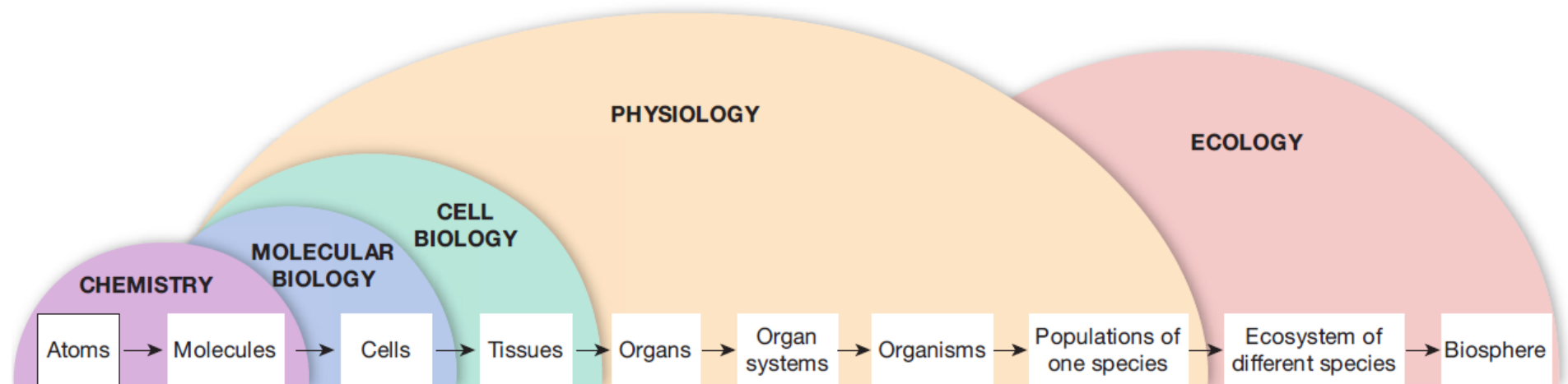
- 1) Purves et al. Neuroscienze. Zanichelli
- 2) Kandel et al. Principi di neuroscienze , Casa Editrice Ambrosiana

Neurofisiologia 1

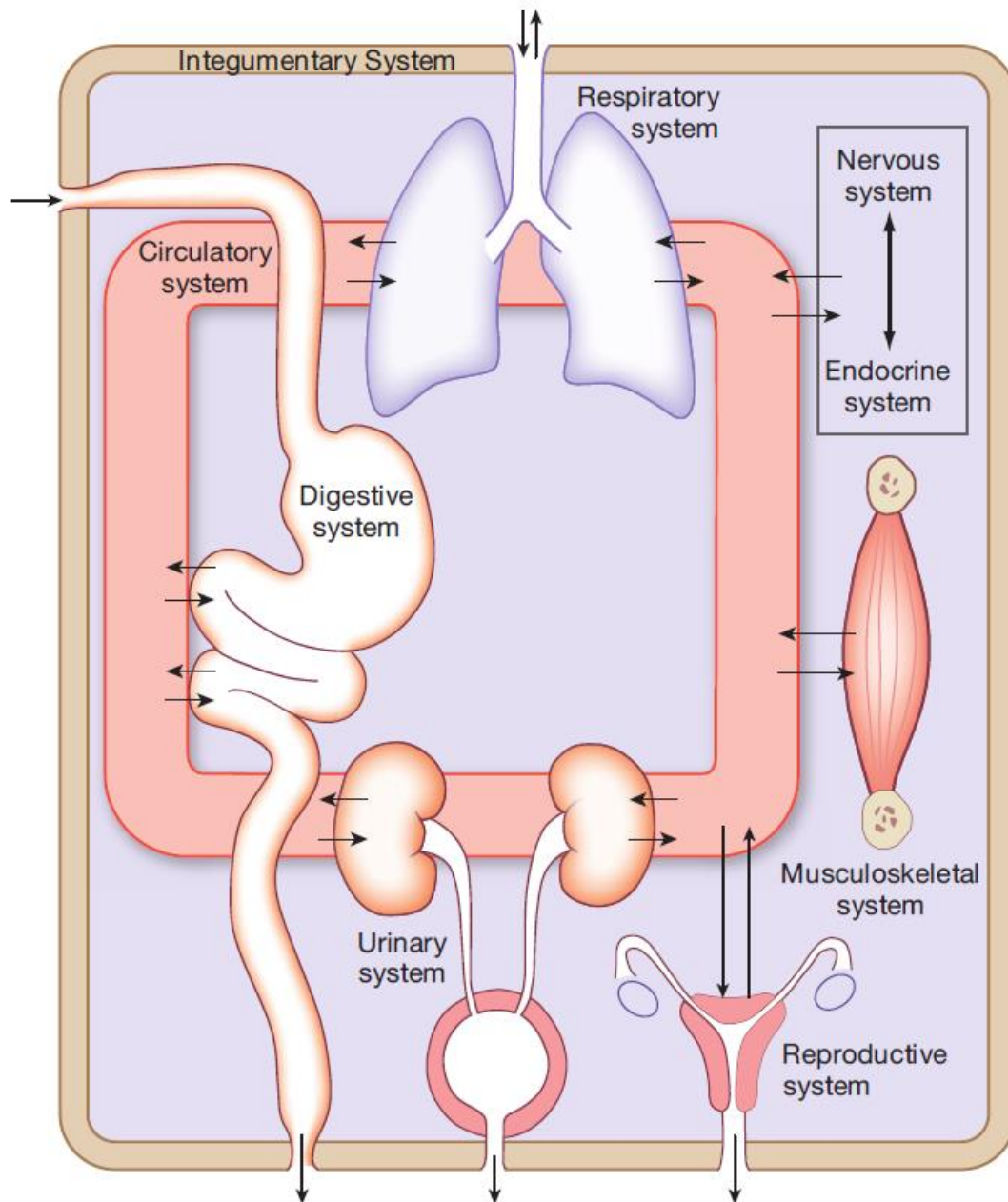
Quando:	Venerdì 26/09	16:00 - 18:00
	Venerdì 3/10	16:00 - 19:00
	Venerdì 10/10	16:00 - 19:00
	Lunedì 20/10	14:00 - 17:00
	Lunedì 27/10	14:00 - 17:00
	Venerdì 7/11	16:00 - 18:00
	Giovedì 13/11	17:00 - 19:00
	Lunedì 1/12	14:00 - 17:00
	Lunedì 15/12	14:00 - 17:00

Cos'è la fisiologia?

- I livelli di organizzazione degli organismi viventi vanno dagli atomi a gruppi di soggetti (popolazioni) a popolazioni di diverse specie (ecosistemi)
- **La fisiologia studia i principi chimico-fisici del funzionamento degli esseri viventi**
Nell'ambito della fisiologia si possono far ricadere varie discipline (dalla biologia molecolare all'ecologia)
- A qualsiasi livello la fisiologia è strettamente legata all'**anatomia** (la struttura di un tessuto o di un organo è strettamente correlata al suo funzionamento)
- La più piccola unità strutturale in grado di realizzare tutti i processi vitali è la **cellula**
- Cellule che presentano funzioni correlate costituiscono i **tessuti**
- I tessuti formano unità strutturali e funzionali denominate **organi** e gruppi di organi integrano le loro funzioni per creare **sistemi**



Sistemi



Sistema tegumentario:

Barriera protettiva dall'ambiente esterno

Sistema muscolo-scheletrico:

Movimento

Sistemi respiratorio, digerente, urinario, riproduttivo:

Scambio di materiali con l'ambiente

Sistema circolatorio:

Distribuzione di materiali

Sistemi nervoso e endocrino:

Coordinamento

Sistema immunitario:

Protezione



NEUROFISIOLOGIA

Neurofisiologia 1 (primo semestre)

- Sistema sensoriale
- Sistema motorio
 - Somatico
 - Viscerale

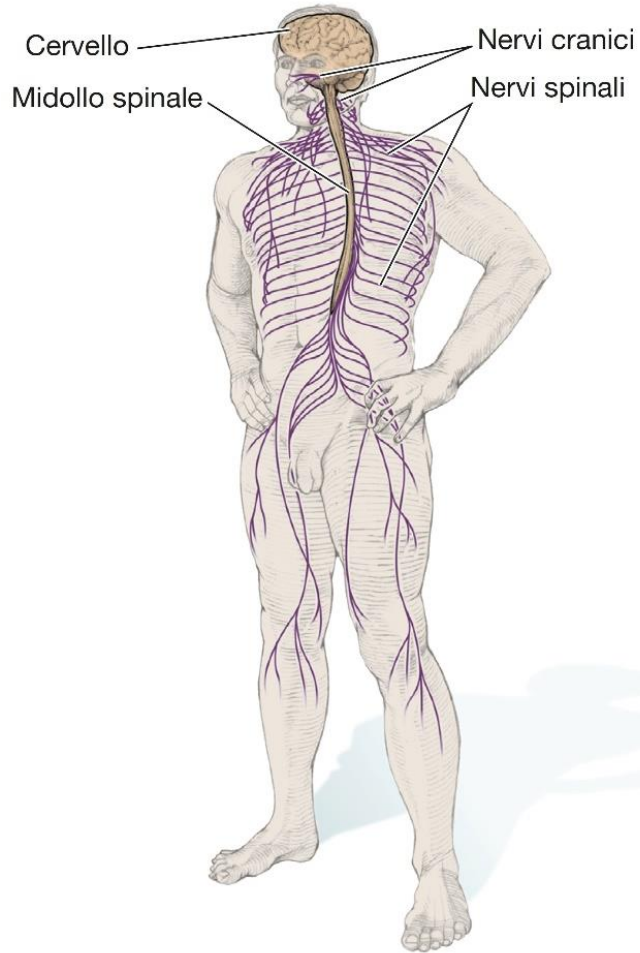
Neurofisiologia 2 (secondo semestre)

- Funzioni superiori

Anatomia del Sistema Nervoso

**Sistema nervoso
centrale**

**Sistema nervoso
periferico**



SNC - Assi di riferimento

- **Superiore / inferiore**

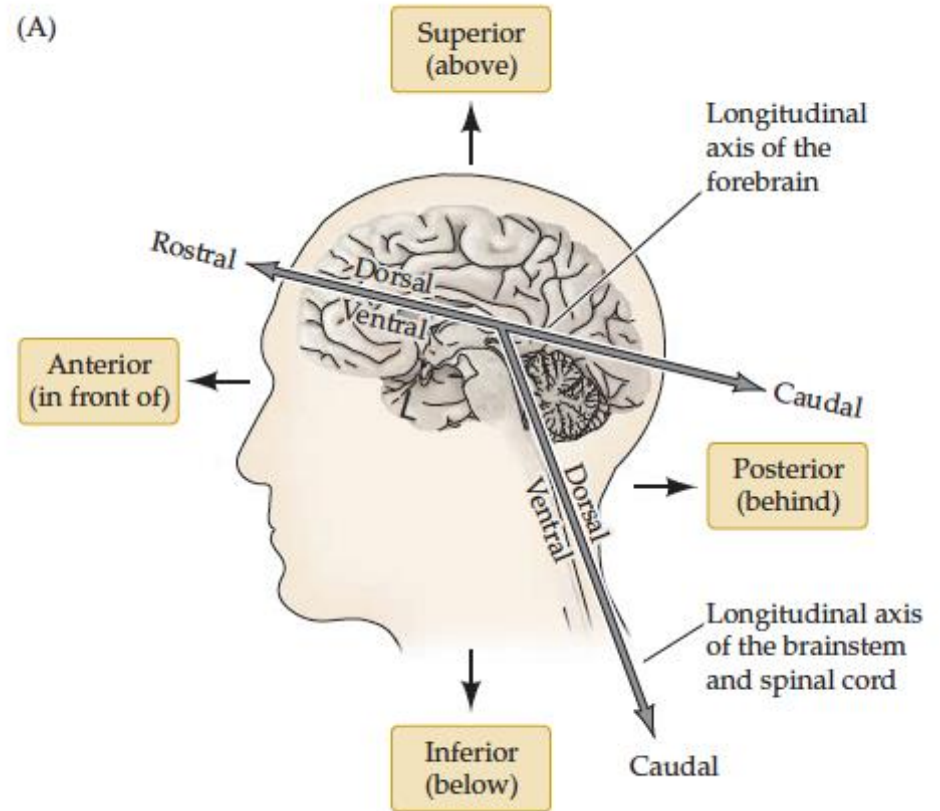
- **Anteriore / posteriore**

(si riferiscono all'asse longitudinale del corpo)

- **Dorso / ventrale**

- **Rostro / caudale**

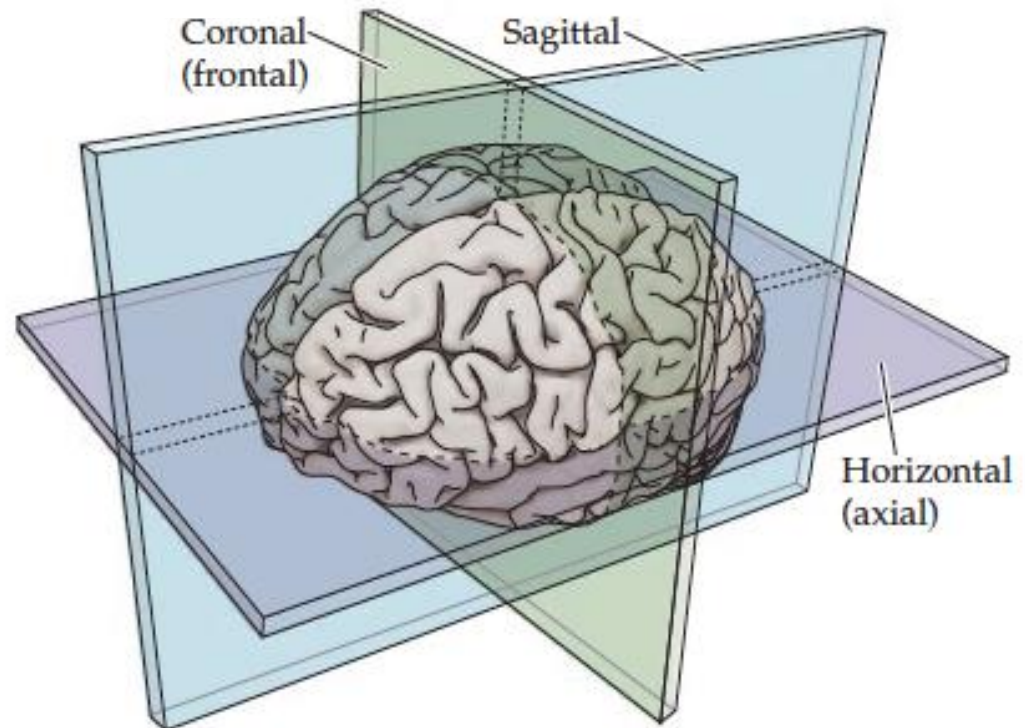
(si riferiscono all'asse longitudinale del SNC, che ha una flessione tra il tronco encefalico e il cervello anteriore)



SNC - Sezioni

Le sezioni possono essere:

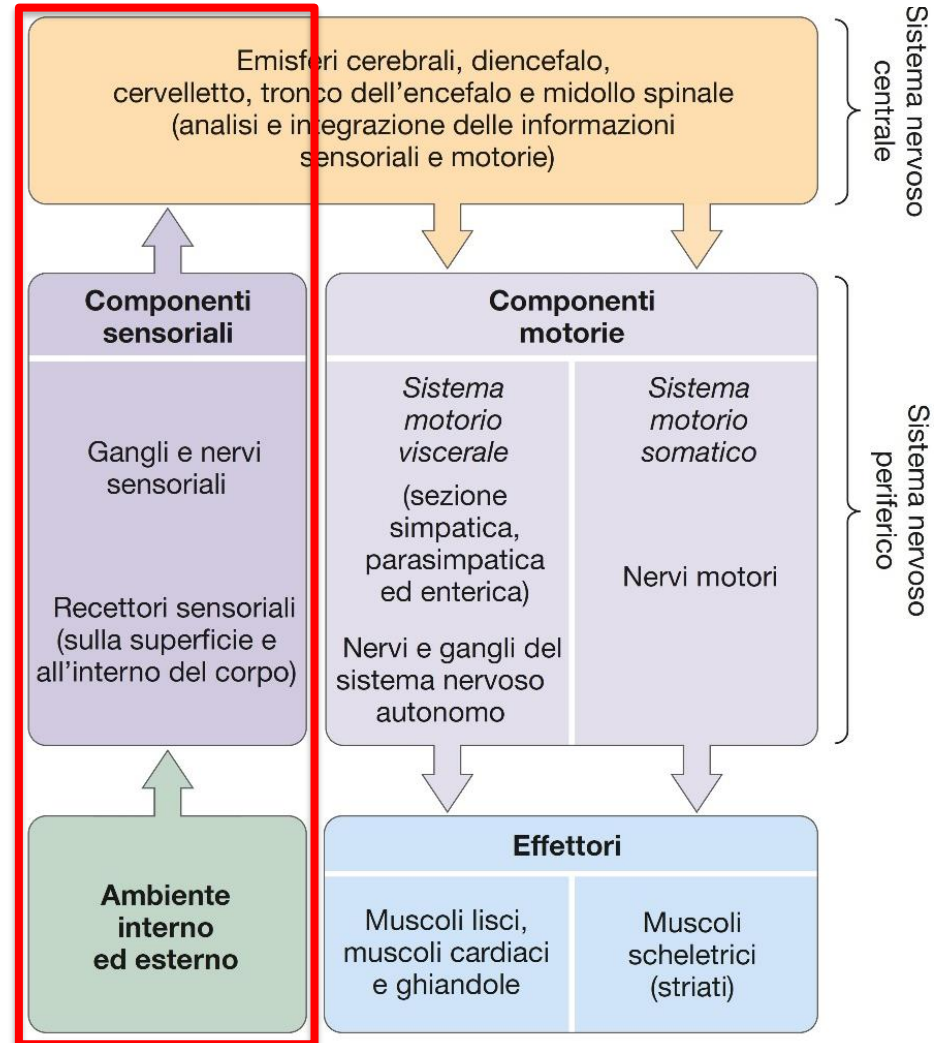
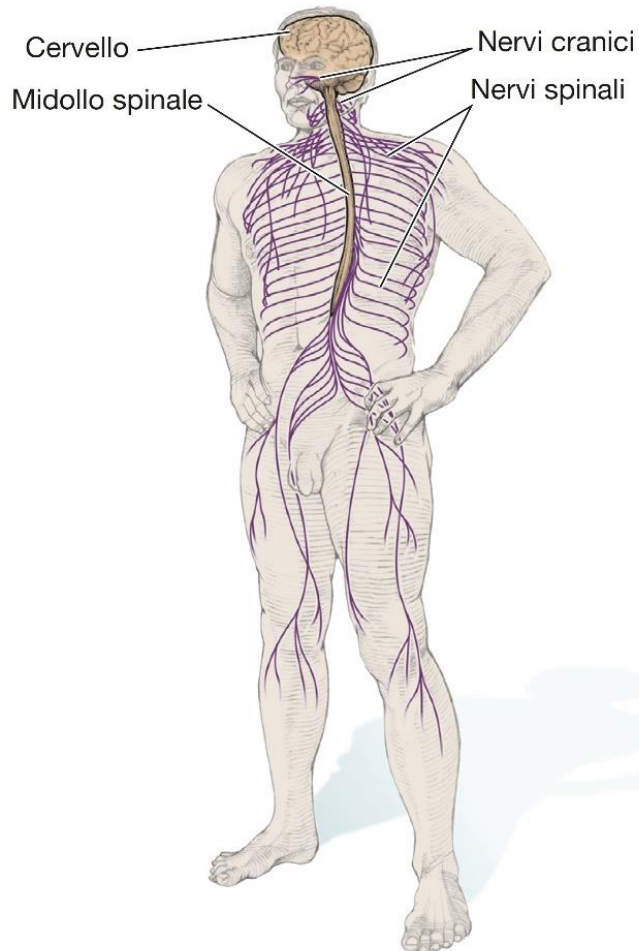
- **Orizzontale:** divide la parte dorsale da quella ventrale
- **Sagittale:** divide la parte destra e sinistra
- **Coronale:** divide la parte rostrale da quella caudale



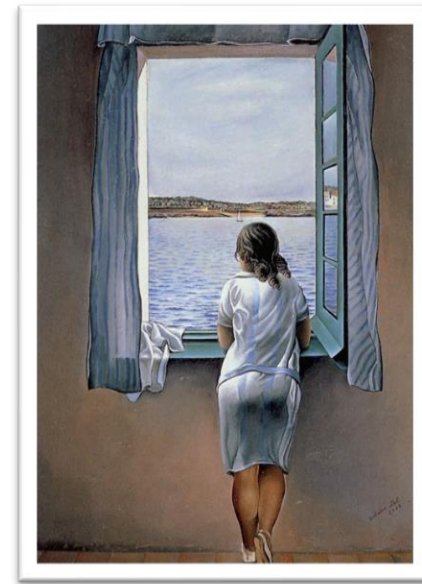
Introduzione al sistema sensoriale

Sistema nervoso centrale

Sistema nervoso periferico



Il sistema sensoriale è la nostra 'finestra sul mondo'



1. **Recettori** specifici percepiscono stimoli 'adeguati'
2. **Trasduzione** = conversione dello stimolo in **segnale elettrico**
3. **Codifica** dello stimolo (tipo, intensità, durata, localizzazione spaziale, ...)
4. Trasmissione ed **elaborazione** centrale (sensazione / percezione)

PROGRAMMA DETTAGLIATO SISTEMA SENSORIALE 1

- **Introduzione al sistema sensoriale:** Il potenziale di recettore; Elaborazione e trasmissione del segnale.
- **Meccanoccezione:** Recettori tattili; Vie centrali di trasmissione degli stimoli somatici; Corteccia somatosensoriale I e II; Campo recettivo e Dermatomi.
- **Nocicezione:** Nocicettori; Vie centrali di trasmissione degli stimoli dolorosi; Perdita sensoriale dissociata e Dolore riferito; Controllo discendente del dolore; Effetto placebo; Controllo a cancello del dolore; Dolore dagli organi interni; Sensibilizzazione; Mal di testa; Arto fantasma.
- **Termocezione:** Termocettori; Vie centrali di trasmissione degli stimoli termici.

I. Mechanoreceptors

Skin tactile sensibilities (epidermis and dermis)

- Free nerve endings
- Expanded tip endings
 - Merkel's discs
 - Plus several other variants
- Spray endings
- Ruffini's endings
- Encapsulated endings
 - Meissner's corpuscles
 - Krause's corpuscles
- Hair end-organs

Deep tissue sensibilities

- Free nerve endings
- Expanded tip endings
- Spray endings
 - Ruffini's endings
- Encapsulated endings
 - Pacinian corpuscles
 - Plus a few other variants
- Muscle endings
 - Muscle spindles
 - Golgi tendon receptors

Hearing

- Sound receptors of cochlea

Equilibrium

- Vestibular receptors

Arterial pressure

- Baroreceptors of carotid sinuses and aorta

Quali stimoli percepiamo?

Esistono cinque tipi di recettori, ognuno specializzato nel percepire stimoli di una determinata modalità

1. **Meccanocettori** percepiscono stimoli meccanici, es. compressione o stiramento del tessuto circostante

II. Thermoreceptors

Cold

- Cold receptors

Warmth

- Warm receptors

III. Nociceptors

Pain

- Free nerve endings

IV. Electromagnetic Receptors

Vision

- Rods
- Cones

V. Chemoreceptors

Taste

- Receptors of taste buds

Smell

- Receptors of olfactory epithelium

Arterial oxygen

- Receptors of aortic and carotid bodies

Osmolality

- Neurons in or near supraoptic nuclei

Blood CO₂

- Receptors in or on surface of medulla and in aortic and carotid bodies

Blood glucose, amino acids, fatty acids

- Receptors in hypothalamus

2. **Termocettori** percepiscono cambiamenti di temperatura (caldo / freddo)

3. **Nocicettori** percepiscono danno meccanico o chimico ai tessuti

4. **Recettori elettromagnetici:** percepiscono la luce a livello della retina

5. **Chemocettori** percepiscono una grande diversità di sostanze chimiche presenti nel nostro organismo

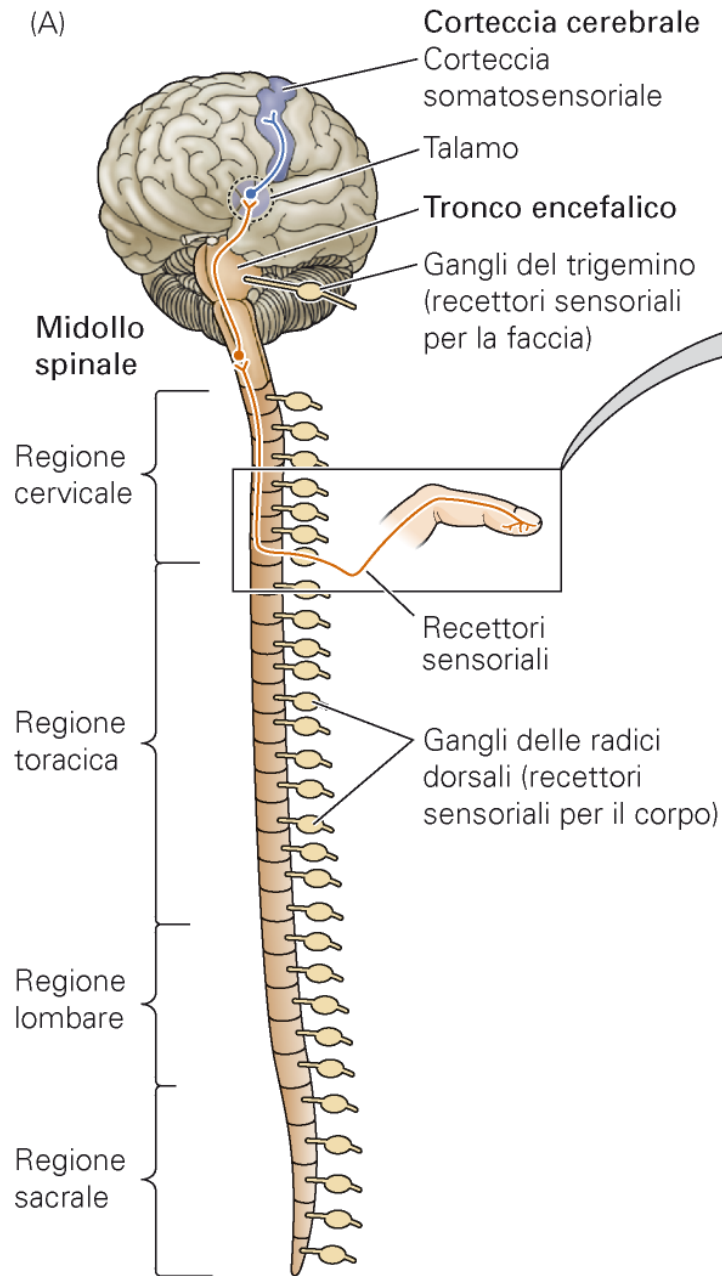
****Ogni recettore è estremamente sensibile ad un determinato tipo di stimolo, e completamente insensibile a tutti gli altri**

Tutte queste modalità sono però codificate esclusivamente da **impulsi elettrici**.

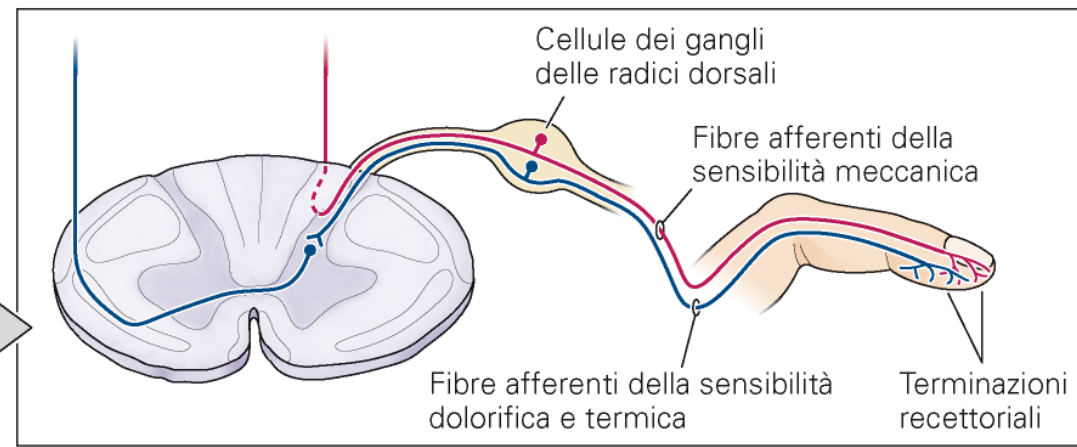
Che cosa quindi determina le qualità così diverse delle nostre percezioni?

Principio linea attivata (*Labeled line principle*): l'informazione sulla modalità dello stimolo è intrinseca alla via afferente utilizzata. La sensazione percepita dipende dall'area cerebrale a cui quel determinato stimolo afferisce.

(A)



(B)



Sensibilità somatica

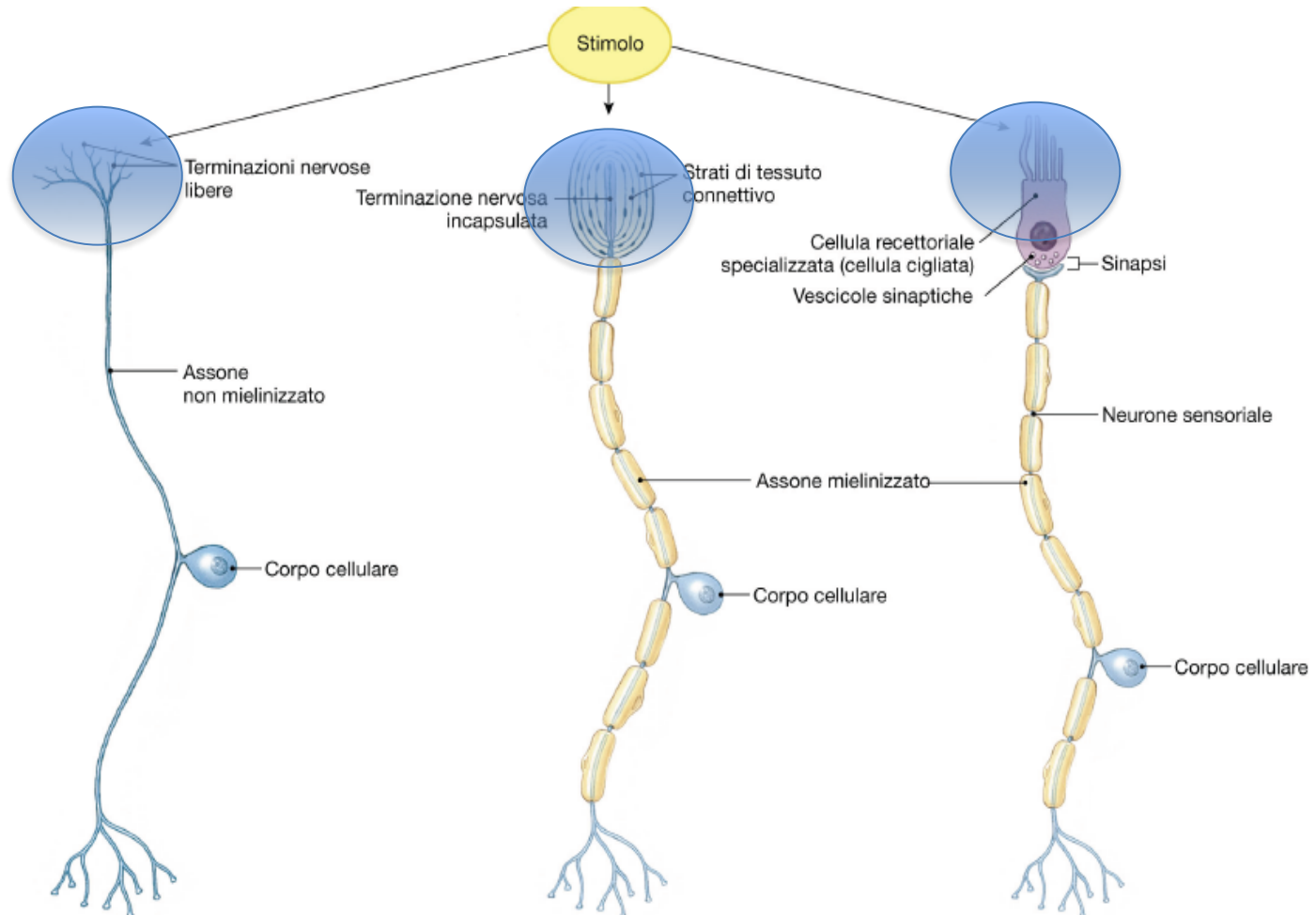
- Origina dall'attività delle **fibre afferenti** che terminano in cute, muscoli e articolazioni
- I **corpi cellulari** delle fibre afferenti si trovano nei **gangli dorsali spinali** (per il corpo) e nei **gangli dei nervi cranici** (per la testa) → fanno parte del **SNP**
- I **potenziali d'azione** generati in cute, muscoli o articolazioni viaggiano lungo le fibre fino a bersagli centrali

Classificazione dei recettori sensoriali



Classe I: il recettore è lo stesso neurone gangliare, con terminazioni recettoriali. Lo stimolo è convertito direttamente in un **potenziale di recettore (=potenziale graduato)** → PA.

Classificazione dei recettori sensoriali

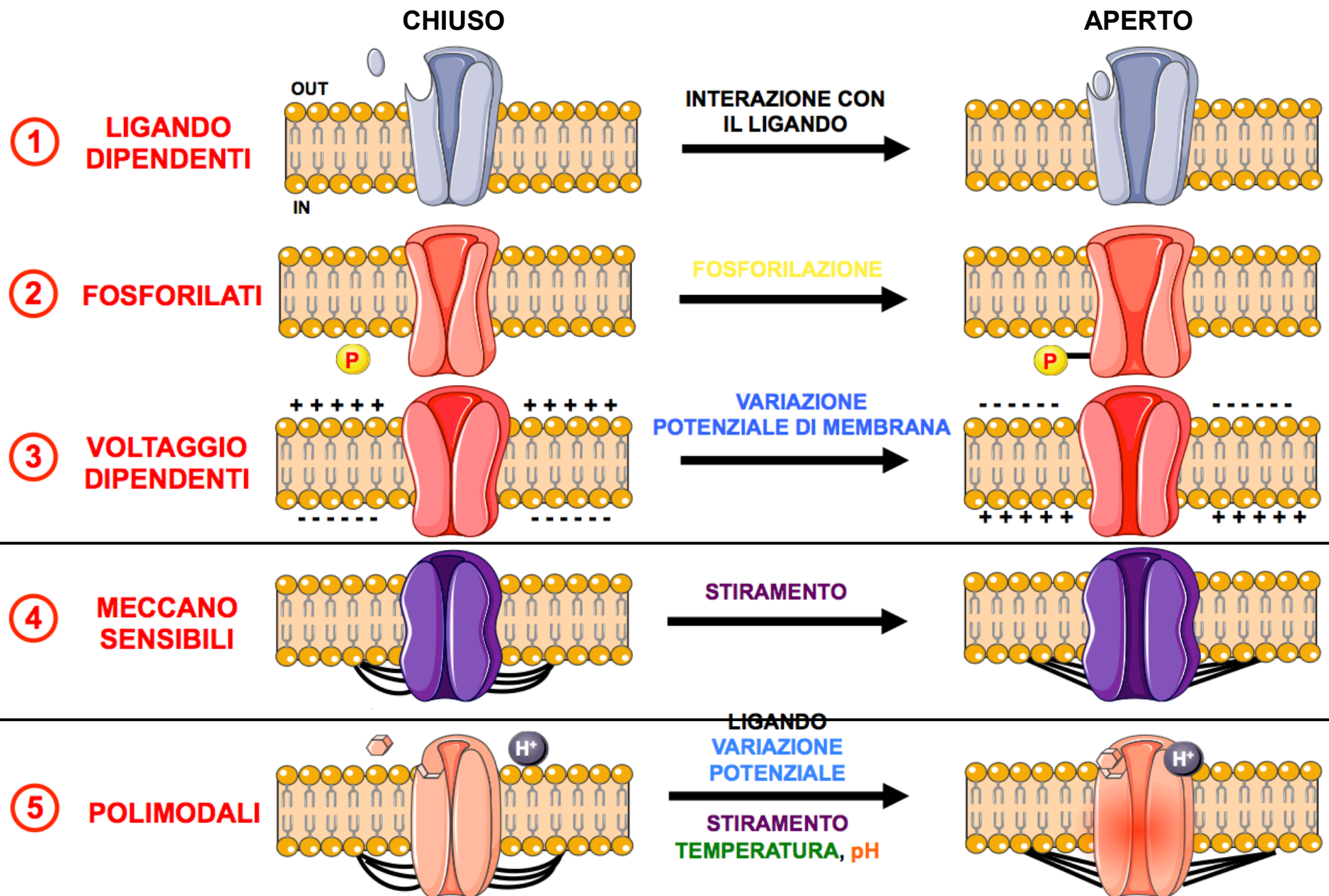


(a) I **recettori semplici** sono terminazioni assonali libere.

(b) I **recettori complessi** sono costituiti da una terminazione nervosa racchiusa in una capsula di tessuto connettivo.

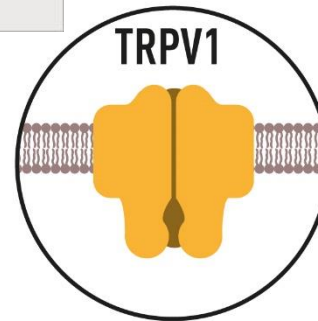
(c) La maggior parte dei **recettori dei sensi speciali** è costituita da cellule che rilasciano un neurotrasmettitore su un neurone sensoriale che a sua volta può poi scatenare un potenziale d'azione.

Stimoli che controllano apertura e chiusura dei canali ionici



The 2021 Nobel Prize Laureates

David Julius and Ardem Patapoutian were awarded the 2021 Nobel prize in Physiology or Medicine “for their discoveries of receptors for temperature and touch”.



Temperature
Heat pain

Core body temperature
Inflammatory pain
Neuropathic pain
Visceral pain
Protective reflexes

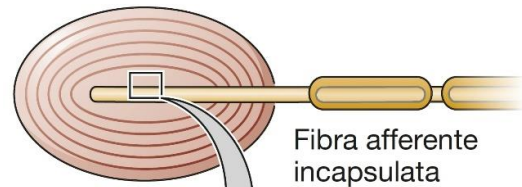


Touch
Proprioception

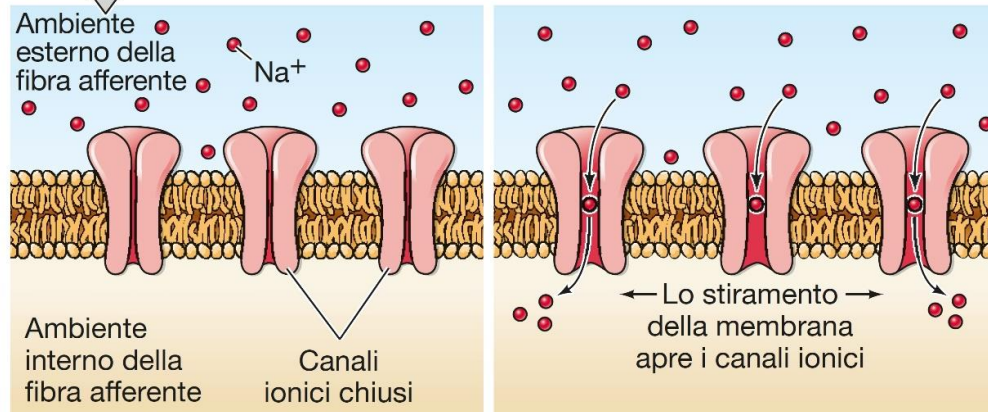
Mechanical pain
Urination
Respiration
Blood pressure
Skeletal remodeling

Trasduzione sensoriale

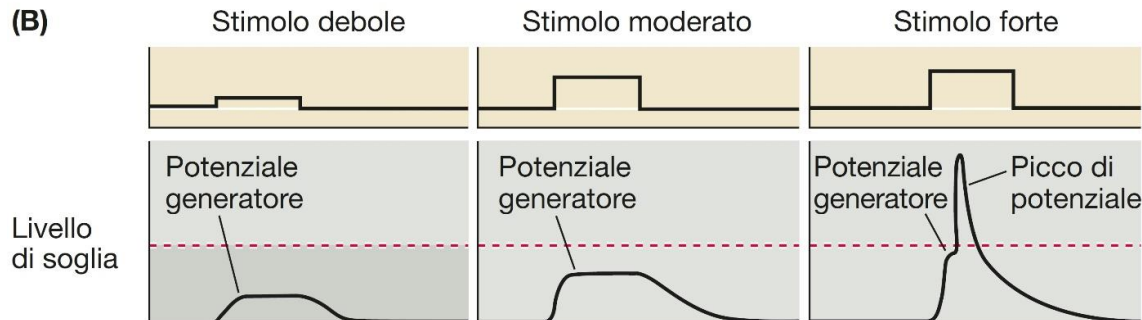
La trasduzione sensoriale converte l'energia di uno stimolo in un **segnale elettrico**. Nelle fibre afferenti somatosensoriali, stimoli come la **deformazione della membrana** modificano la permeabilità dei **canali cationici meccanosensibili**, generando un **potenziale di recettore**.



(A)



(B)

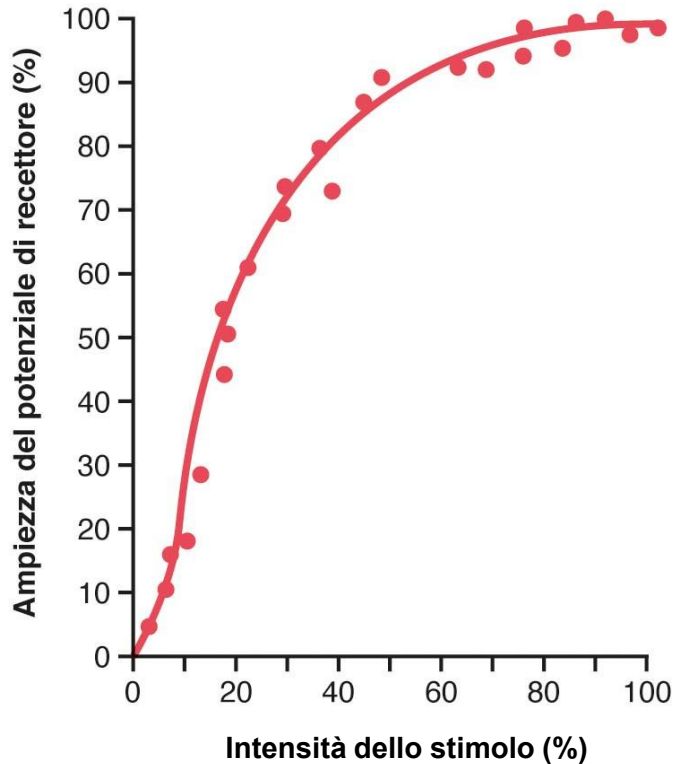


Il potenziale di recettore

Il **potenziale di recettore** non è 'tutto o nulla' come il **potenziale d'azione**, ma è un potenziale graduato.

Se lo stimolo è di intensità sufficiente il potenziale di recettore supera la soglia e genera un potenziale d'azione che viene trasmesso verso il ganglio dorsale e poi al sistema nervoso centrale.

Il potenziale di recettore

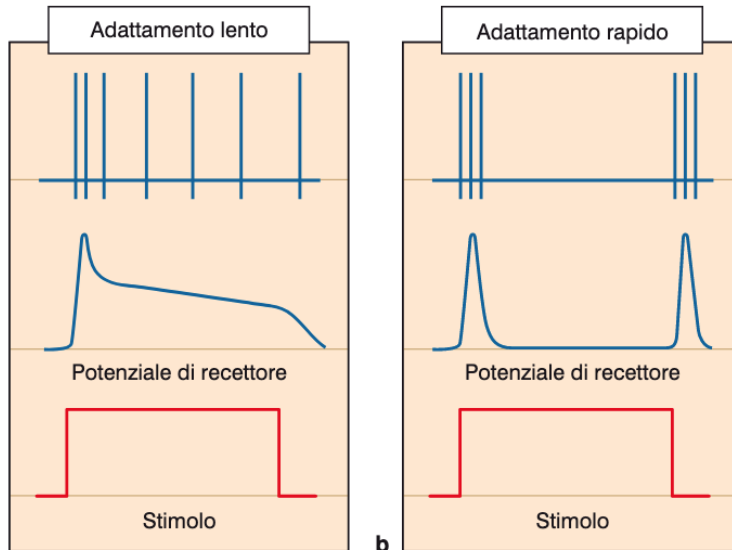


- L'**ampiezza** del potenziale di recettore **aumenta rapidamente** con stimoli deboli.
- L'incremento si fa **più lento** con stimoli più intensi fino a saturare

Questo grafico è comune a quasi tutti i recettori sensoriali

Adattamento dei recettori sensoriali

In presenza di uno stimolo prolungato, la risposta del recettore è inizialmente elevata ma poi decresce più o meno rapidamente, fino a raggiungere un livello minimo o ad “annullarsi” del tutto.

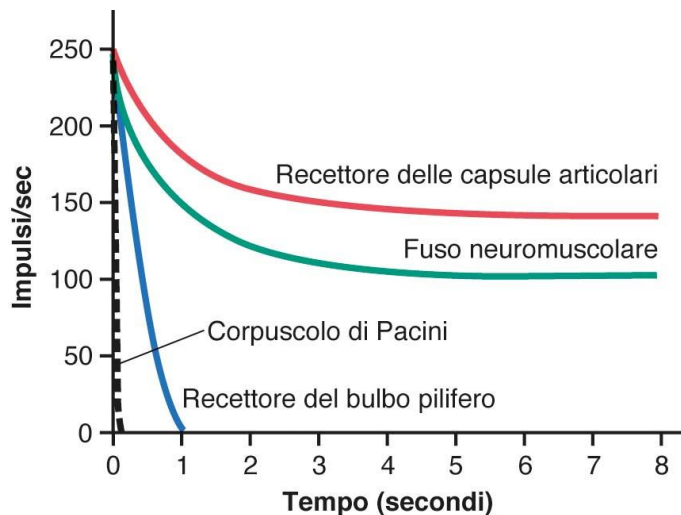


Recettori ad adattamento lento (tonici)

- Mantengono l'attivazione per tutta la durata dello stimolo
- Trasmettono informazioni sugli **attributi spaziali** (es. dimensione, forma)
- Esempi: recettori propriocettivi, vestibolari, nocicettori, barocettori, chemocettori del circolo sanguigno

Recettori ad adattamento rapido (fasici o di velocità)

- Si attivano all'inizio e alla fine di uno stimolo
- Restano silenti durante stimolo prolungato
- Trasmettono informazioni sulle **variazioni dello stimolo** (es. movimento)
- Funzioni anche predittive: permettono movimenti di adattamento anticipatorio

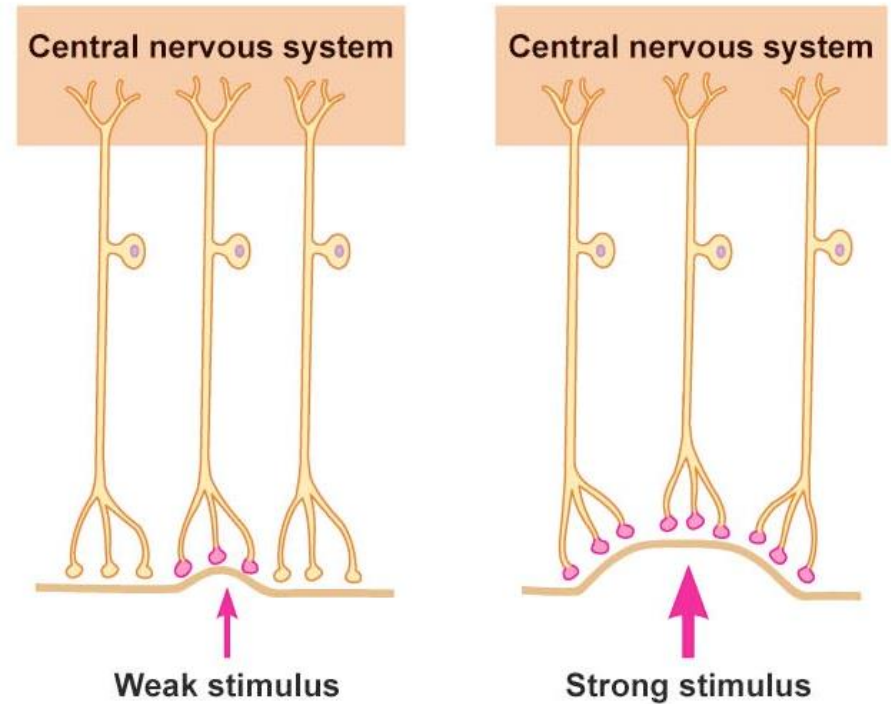


Codifica dell'intensità dello stimolo - 1

Sommazione spaziale (codice di popolazione): l'intensità dello stimolo è codificata in base al **numero di recettori sensoriali attivati**

Uno stimolo più intenso attiva più recettori sensoriali, alcuni a soglia più bassa altri a soglia più alta.

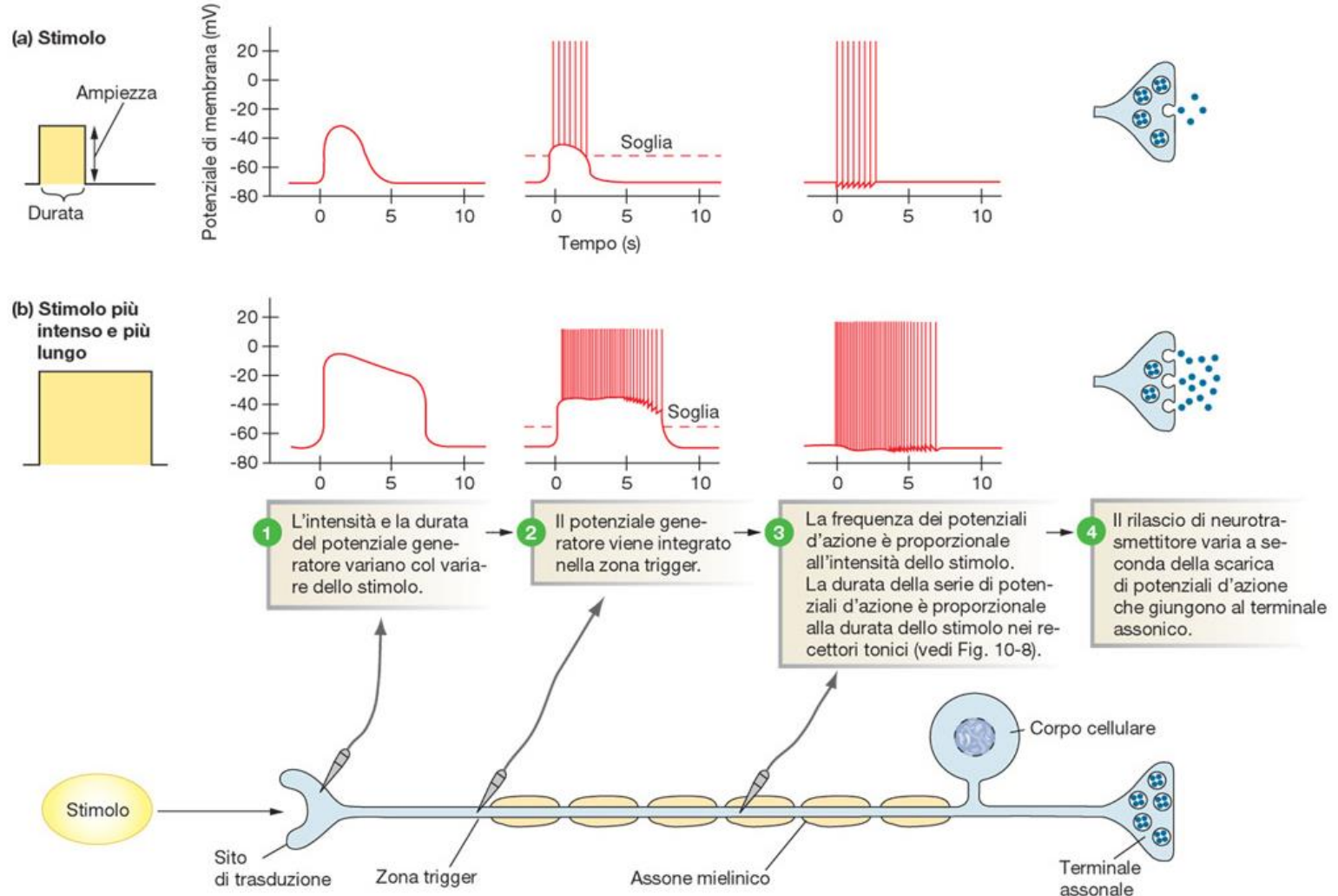
Il SNC interpreta il numero di recettori attivati come una misura di intensità dello stimolo.



(b) Multiple sensory units stimulated

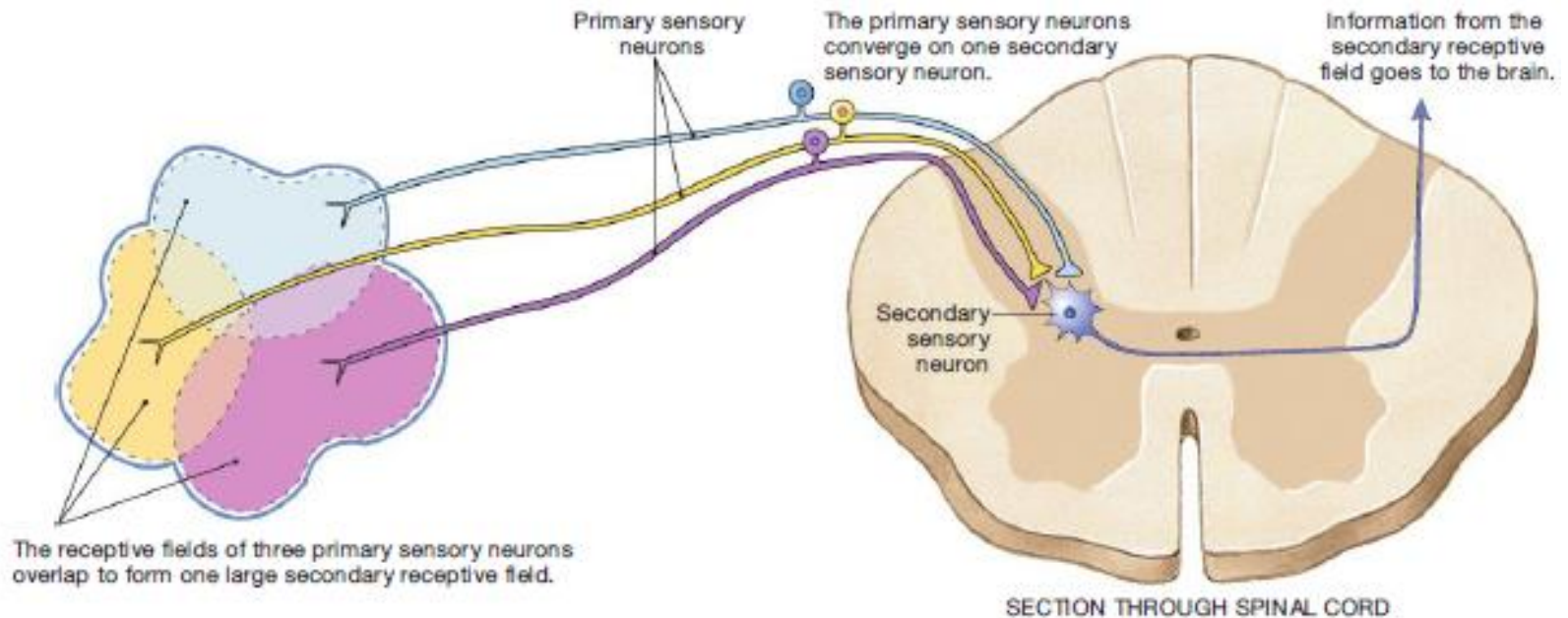
Codifica dell'intensità dello stimolo - 2

Sommazione temporale (codice di frequenza): l'intensità e la durata dello stimolo sono codificate dalla **frequenza e numero dei potenziali d'azione**



Campo recettivo e acuità sensoriale

- Un neurone sensoriale risponde agli stimoli in una specifica area → **campo recettivo**
- **Acuità tattile (visive)** = capacità di discriminare due punti distinti
- **Soglia di discriminazione** = distanza minima a cui due punti sono percepiti separate
- Campi recettivi piccoli → maggiore acuità (ma minore sensibilità)
- L'acuità dipende anche dal **livello di convergenza** dei neuroni primari sui secondari



● **FIGURE 10-2** *Receptive fields of sensory neurons.* Convergence of primary sensory neurons allows simultaneous subthreshold stimuli to sum at the secondary sensory neuron and initiate an action potential. (In this illustration, only part of the secondary sensory neuron is shown.)

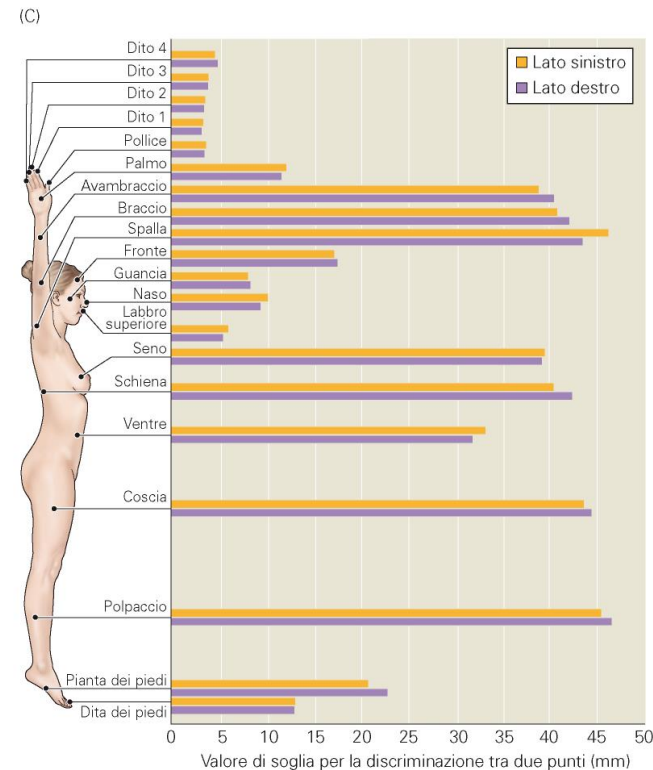
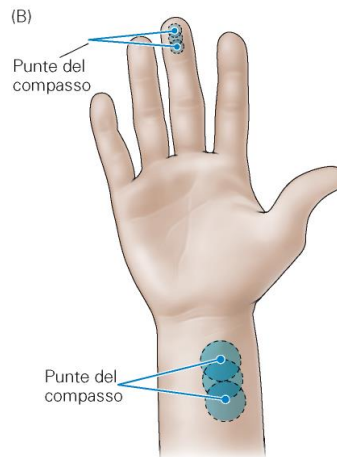
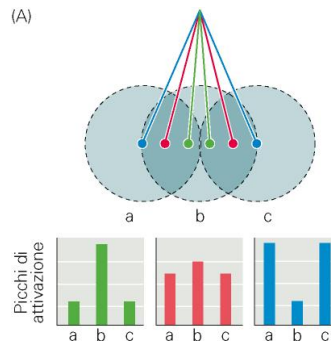
Campo recettivo

- Stimoli ravvicinati → un unico punto di attività (fibra centrale più attiva)
- Stimoli più distanti → aumentano le risposte delle fibre laterali, diminuisce quella centrale
- Oltre una certa distanza → due punti distinti → soglia di discriminazione a due punti

- La soglia varia nelle diverse aree cutanee
- Dipende dalla **densità di innervazione periferica** (n. fibre nervose / unità di area)
- Inversamente correlata alla dimensione del campo recettivo

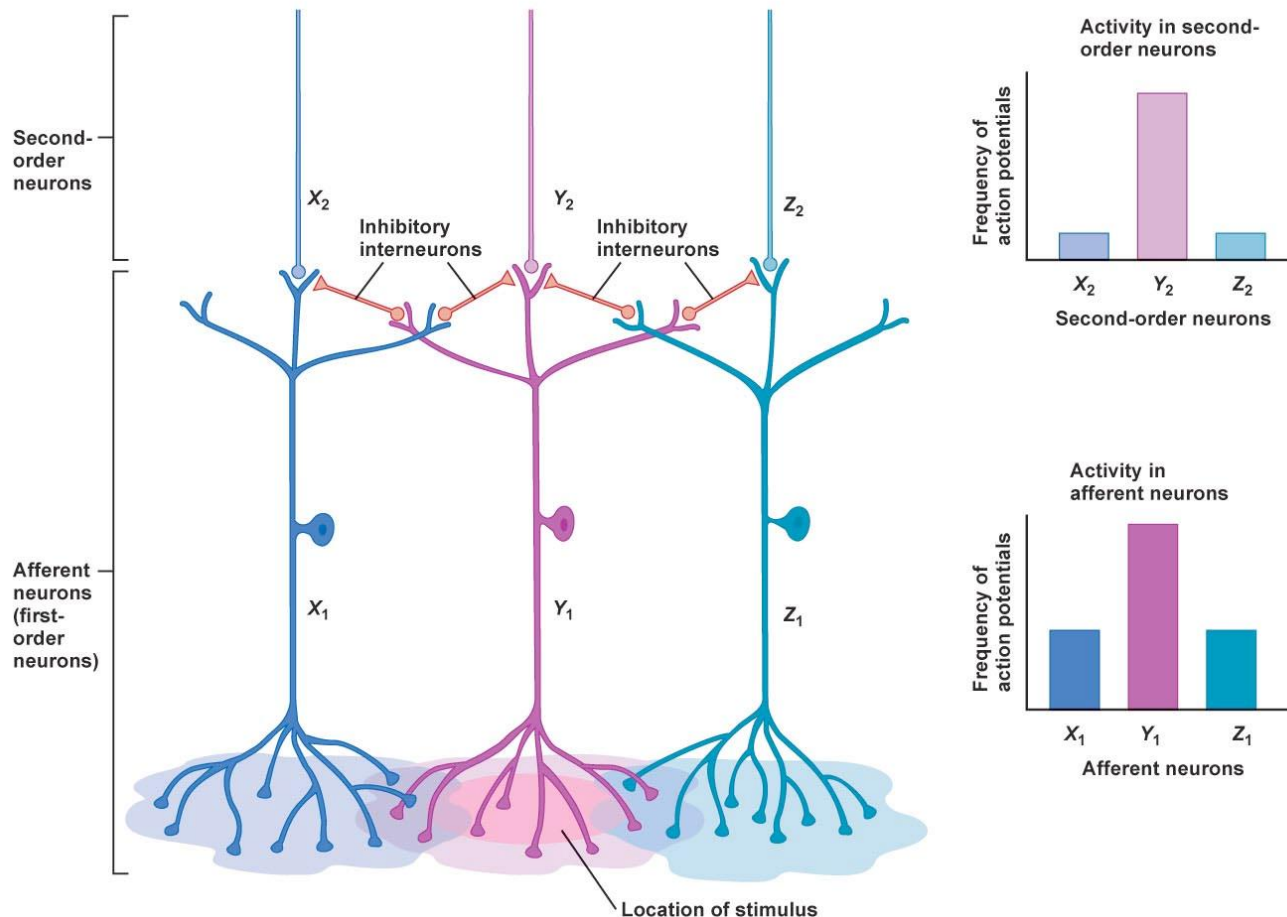
Polpastrelli → circa 2 mm

Braccio superiore → circa 40 mm



Inibizione laterale

- Uno **stimolo tattile (o visivo)** eccita un recettore sensoriale, il quale **inibisce neuroni secondari limitrofi** tramite attivazione di interneuroni inibitori
- Effetto: aumenta il **contrasto** tra campi recettivi adiacenti (maggiore acuità sensoriale)



Inibizione laterale - Percezione contrasti



Velocità di conduzione delle fibre sensoriali

Dipende da:

Diametro assonale (maggiore diametro → conduzione più rapida)

Presenza di mielina (più mielina → conduzione più rapida)

Fibre A: mielinate, diametro maggiore → conduzione più rapida.

Comprendono la maggior parte delle fibre sensoriali e i neuroni motori

Fibre C: non mielinate, diametro più piccolo → conduzione più lenta.

Comprendono i nocicettori e i neuroni motori del sistema nervoso autonomo.

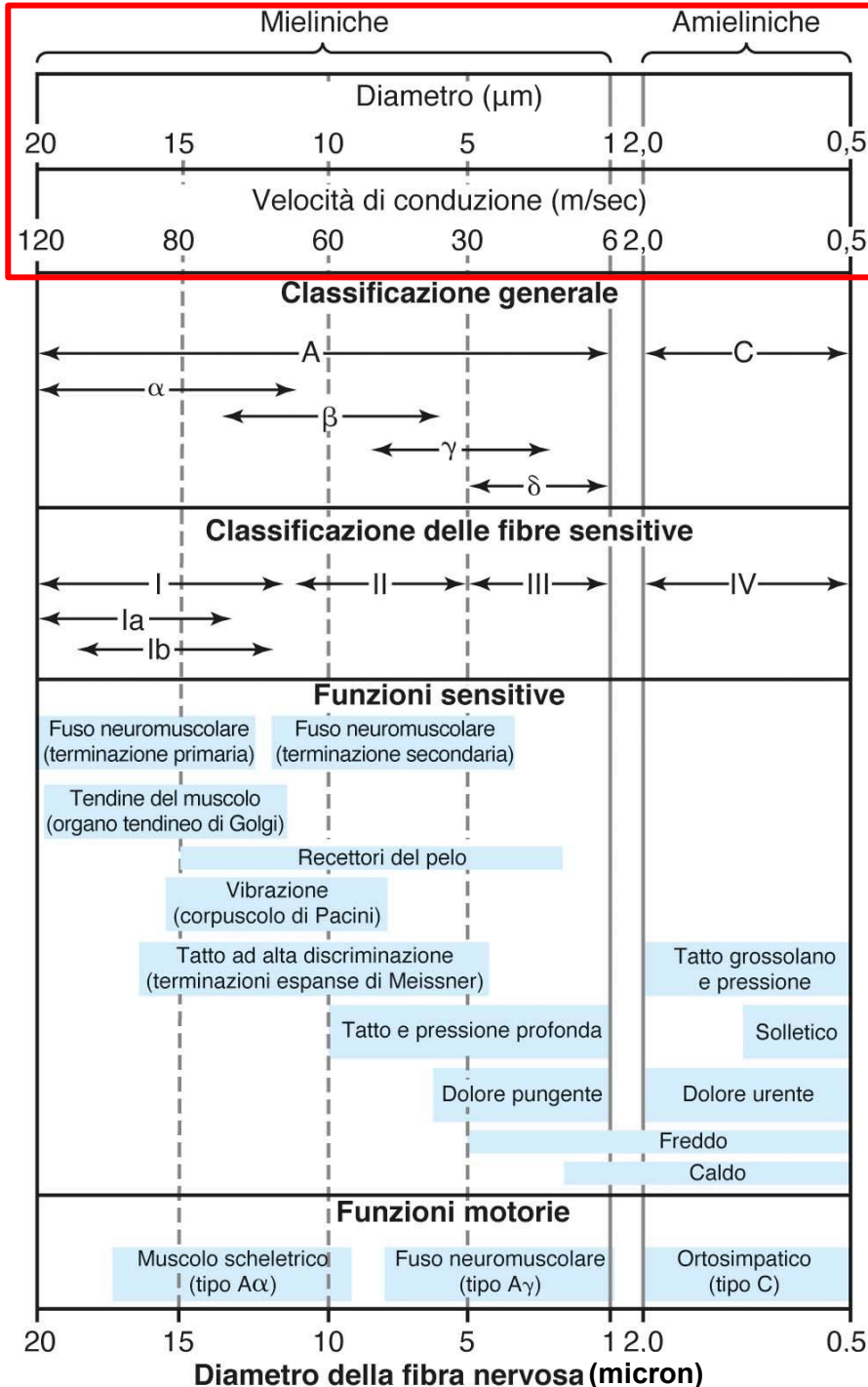
Le fibre sensoriali sono anche suddivise in:

Gruppo Ia e Ib ↔ A α

Gruppo II ↔ A β e A γ

Gruppo III ↔ A δ

Gruppo IV ↔ C



Riassumendo



- Esistono cinque tipi principali di recettori sensoriali, ognuno specifico per una determinata modalità sensoriale.
 - Meccanocettori
 - Termocettori
 - Nocicettori
 - Recettori elettromagnetici
 - Chemocettori
- **Principio della linea attivata:** ogni fibra nervosa sensoriale trasmette informazioni relative a una specifica modalità sensoriale, indipendentemente dal modo in cui viene stimolata.
- Il processo di **trasduzione sensoriale** inizia con la generazione del potenziale di recettore
- Classificazione dei recettori sensoriali.
- La codifica dell'intensità dello stimolo avviene per **sommazione spaziale e temporale**.
- Proprietà principali
 - Adattamento
 - velocità di conduzione → classificazione delle fibre sensoriali

PROGRAMMA DETTAGLIATO SISTEMA SENSORIALE 1

- **Introduzione al sistema sensoriale:** Il potenziale di recettore; Elaborazione e trasmissione del segnale.
- **Meccanoccezione:** Recettori tattili; Vie centrali di trasmissione degli stimoli somatici; Corteccia somatosensoriale I e II; Campo recettivo e Dermatomi.
- **Nocicezione:** Nocicettori; Vie centrali di trasmissione degli stimoli dolorosi; Perdita sensoriale dissociata e Dolore riferito; Controllo discendente del dolore; Effetto placebo; Controllo a cancello del dolore; Dolore dagli organi interni; Sensibilizzazione; Mal di testa; Arto fantasma.
- **Termocezione:** Termocettori; Vie centrali di trasmissione degli stimoli termici.

Meccanocezione

Sensi somatici

1. Meccanocettori (tatto e proprioccezione)

Tatto, pressione, vibrazione, prurito

Posizioni statiche e movimento

2. Termocettori (caldo / freddo)

3. Nocicettori (potenziali danni a tessuti)

Sensi speciali:

1. Vista

2. Udito

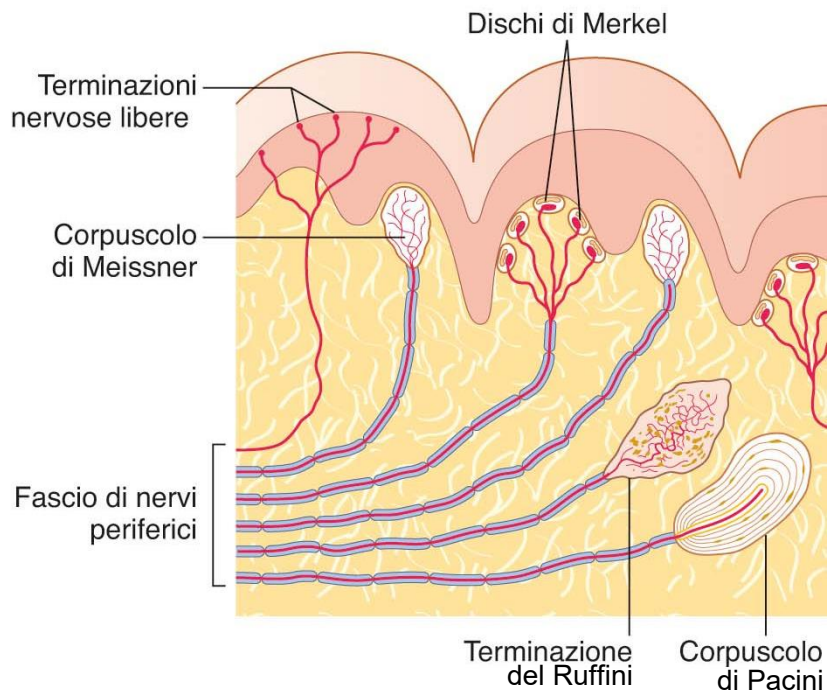
3. Equilibrio

4. Gusto

5. Olfatto

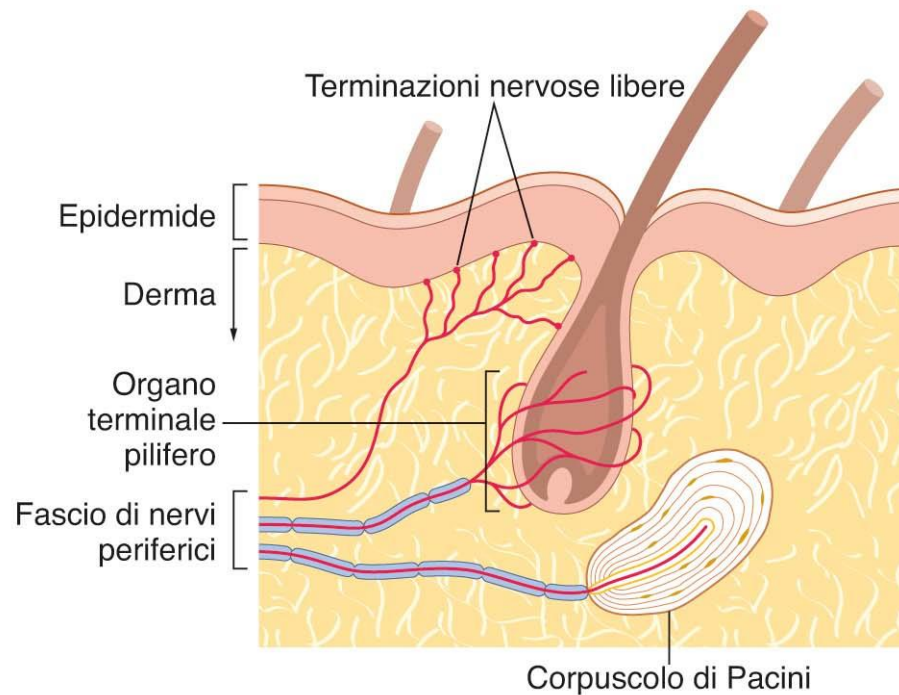
Recettori tattili

Pelle glabra



- ✓ Terminazioni nervose libere
- ✓ Corpuscoli di Meissner
- ✓ Dischi di Merkel
- ✓ Corpuscoli di Ruffini
- ✓ Corpuscoli di Pacini

Pelle con peli



- ✓ Terminazioni nervose libere delle radici dei peli
- ✓ Presenti in piccole quantità anche dischi di Merkel

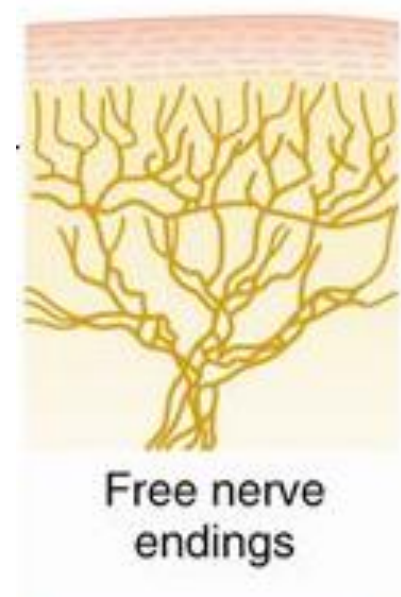
Terminazioni nervose libere

➤ Fibre Aδ

- Presenti nella pelle e in molti altri tessuti.
- Sensibili a **tatto e pressione**.
- **Esempio**: sono gli unici recettori presenti nella **cornea**

➤ Fibre C (nocicettori)

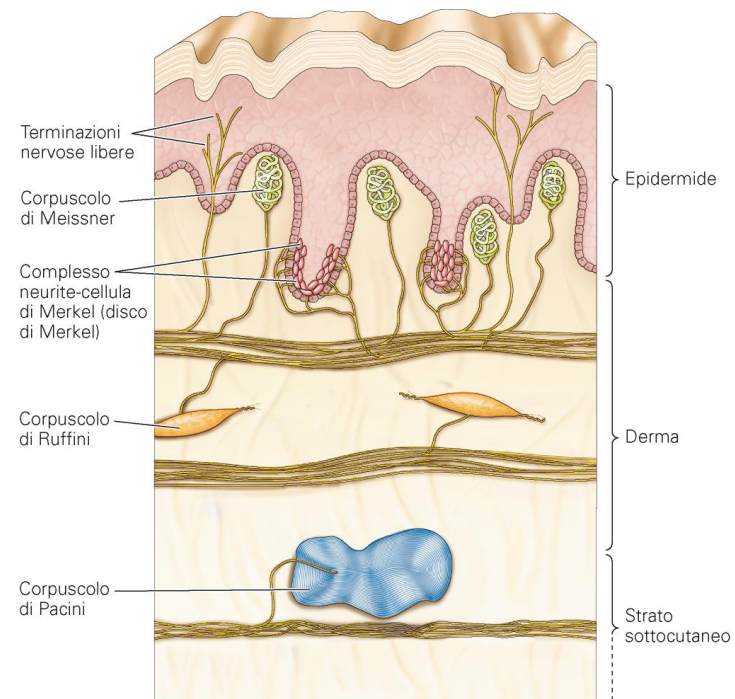
- Anch'essi terminazioni nervose libere.
- Sensibili a **stimoli dolorifici** (nocivi)



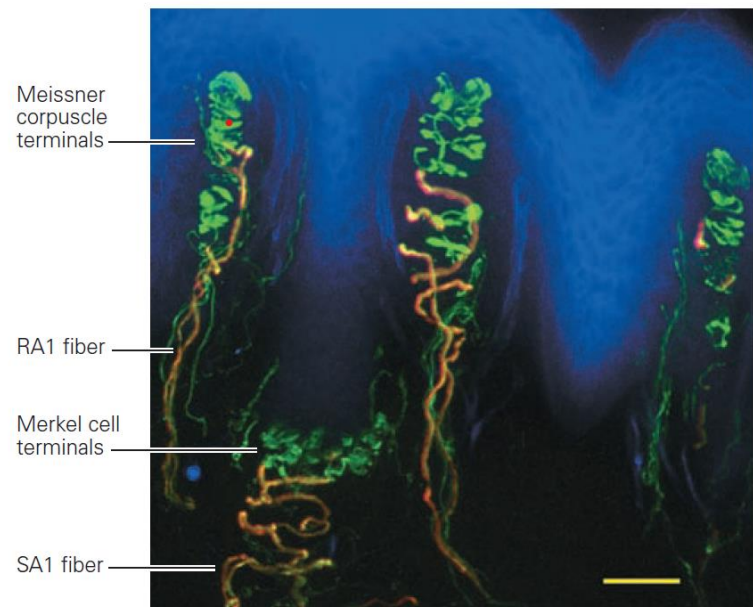
- Le terminazioni nervose libere percepiscono anche sensazioni di **prurito e solletico** dagli strati superficiali della pelle.
- Trasmissione: fibre lente di tipo C, simili a quelle per gli stimoli dolorosi.
- Funzione: il **prurito** induce il **grattarsi come azione riflessa**, utile per eliminare un potenziale pericolo (es. insetto che punge)

Le afferenze di Meissner

- Fibre di tipo **A β** , mielinate, a **rapido adattamento**.
- Costituiscono circa il **40%** delle fibre sensoriali della mano
- Abbondanti nei **polpastrelli**, nelle **labbra** e in altre zone a elevata sensibilità tattile
- I terminali nervosi formano i **corpuscoli di Meissner**: una capsula di tessuto connettivo contenente una serie di lamelle appiattite derivate da cellule di Schwann e i terminali di 2-6 fibre afferenti.
- Localizzati **molto vicino alla superficie** della pelle
- Elevata sensibilità alle **deformazioni** (4 x rispetto alle fibre di Merkel)
- Ma bassa risoluzione spaziale (campi recettivi più ampi rispetto alle fibre di Merkel)
- Grazie al rapido adattamento, rispondono in modo ottimale a **vibrazioni a bassa frequenza** (3 - 40 Hz) generate al **passaggio di oggetti ruvidi** sulla pelle e

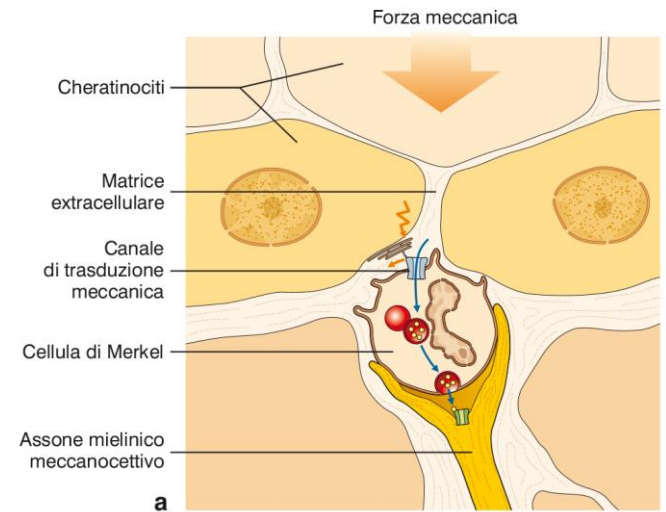
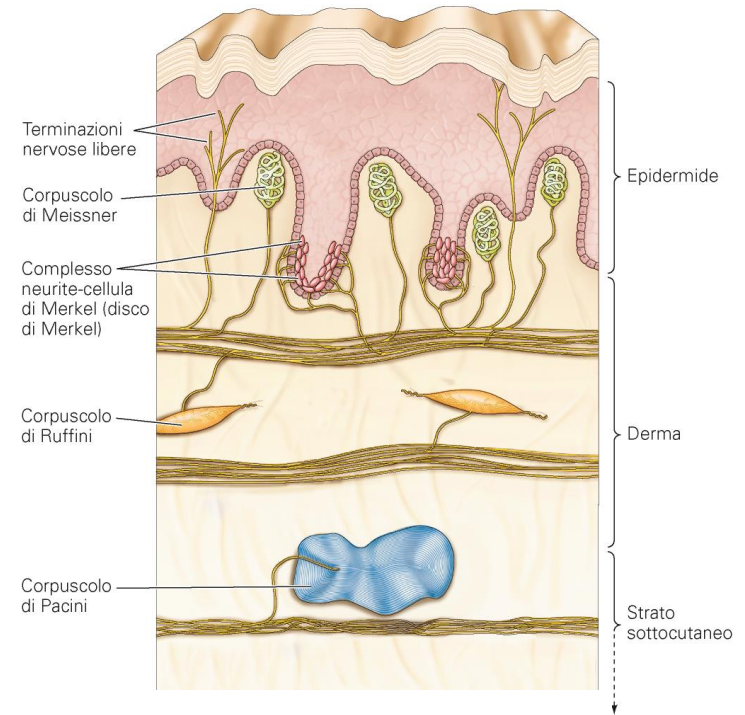


A Glabrous skin



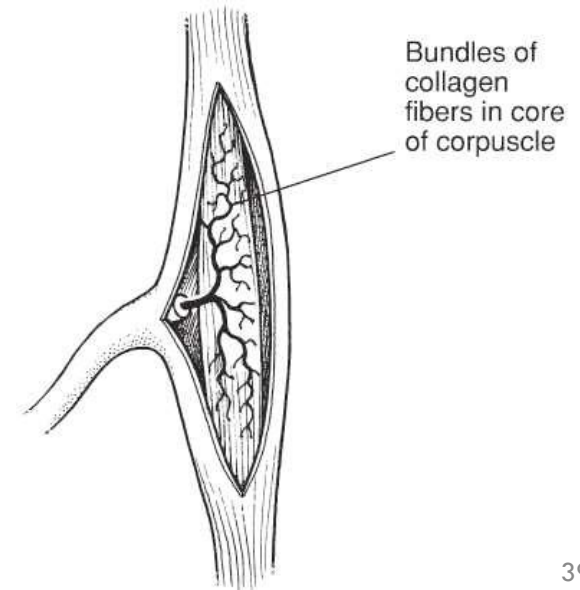
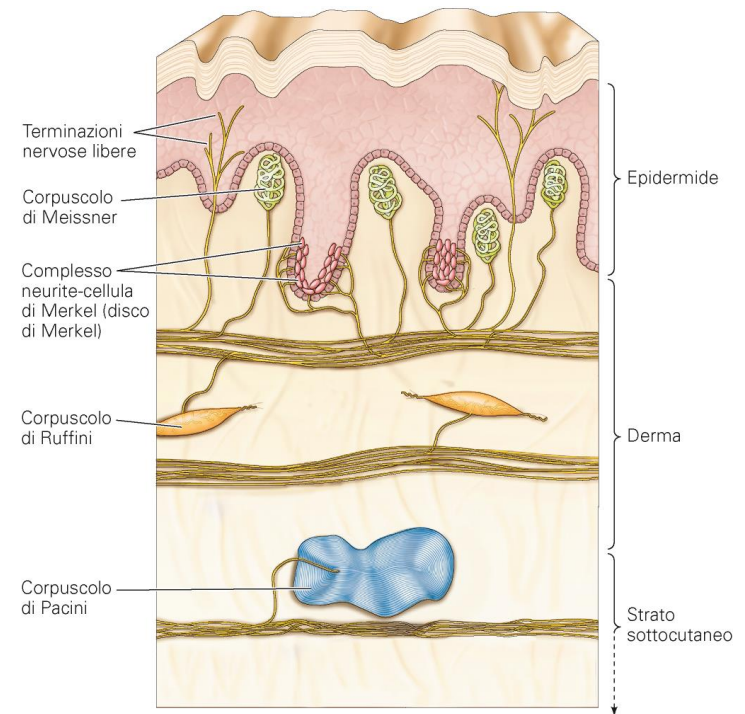
Le afferenze di Merkel

- Fibre di tipo **A β** , mielinate, a **lento adattamento**
- Costituiscono circa il **25%** delle fibre sensoriali della mano
- Presenti in gran numero sui polpastrelli delle dita
- Le fibre ricevono input da **cellule recettori specializzate** nell'epidermide (cellule di Merkel)
- I dischi di Merkel (=complesso cellula di Merkel + fibra afferente) sono spesso raggruppati in **cupole tattili**, che protrudono nell'epidermide.
- Grazie al lento adattamento, sono **sensibili al contatto continuo** di oggetti sulla pelle
- Possiedono una elevata **risoluzione spaziale** (0.5 mm): sono estremamente sensibili a punte, spigoli e curvature.



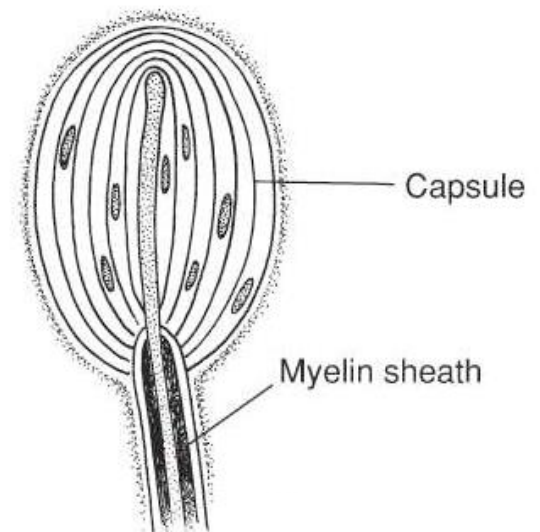
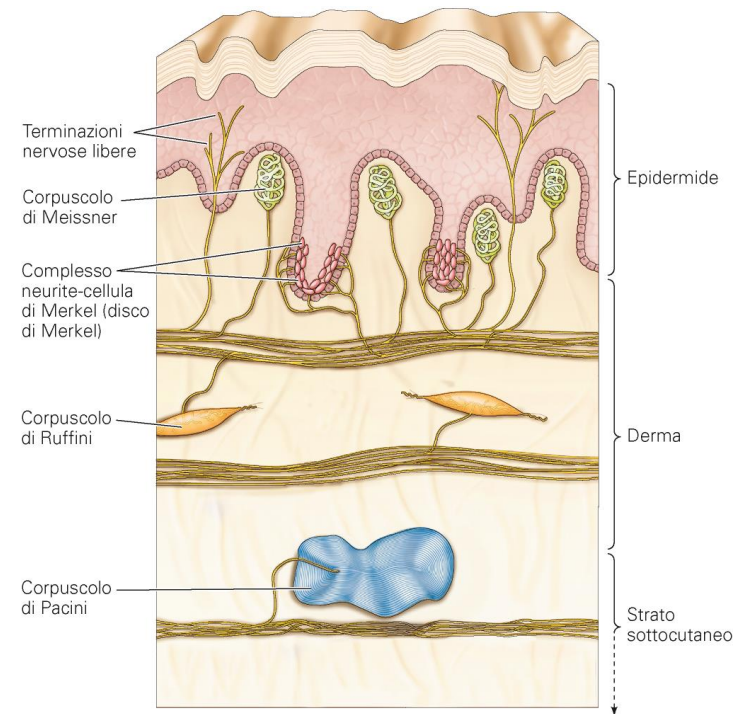
Le afferenze di Ruffini

- Fibre afferenti a **lentissimo adattamento**
- I terminali sono contenuti in capsule fusiformi disposte parallelamente alle linee di forza della cute
- Localizzazione: **strati profondi della pelle, legamenti e tendini.**
- Sensibili allo **stiramento cutaneo**, prodotto da movimento di dita e arti
- Contribuiscono alla rappresentazione della posizione delle dita e della mano nello spazio (**propriocezione**).



Le afferenze di Pacini

- Fibre ad adattamento estremamente rapido
- Costituiscono circa il **10-15 %** delle fibre sensoriali della mano
- Localizzate in profondità nel derma o nel tessuto sottocutaneo
- Ogni fibra circondata da una capsula dalla struttura 'a cipolla' → agisce da filtro, permettendo **percezione di vibrazioni** trasmesse da oggetti a contatto con la mano ad alta frequenza (250-300 Hz)
- Altissima sensibilità: rilevano movimenti cutanei **< 10 nm**
- Fondamentali per l'esecuzione di movimenti fini (es. scrittura)



Organi terminali piliferi

- Fibre afferenti: **A β** , **A δ** o **C**
- Terminali nervosi che **circondano il follicolo pilifero**
- Estremamente **sensibili alla deflessione del pelo**
- **Adattamento rapido** → rilevano **movimento** di oggetti sulla pelle e/o **primo contatto**
- Percepiscono
 - passaggio dell'aria sulla pelle
 - contatto lievi (es. una carezza)

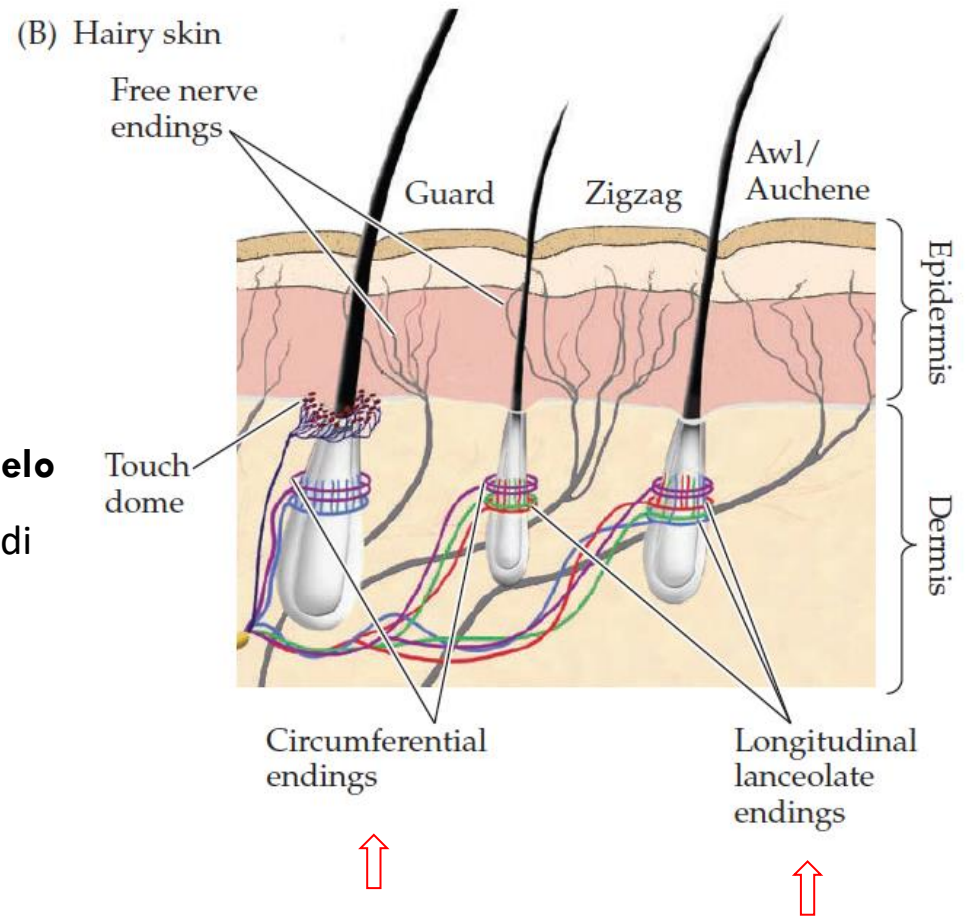


TABLE 9.2 ■ Afferent Systems and Their Properties

	Small receptive field		Large receptive field	
	Merkel	Meissner	Pacinian	Ruffini
Location	Tip of epidermal sweat ridges	Dermal papillae (close to skin surface)	Dermis and deeper tissues	Dermis
Axon diameter	7–11 μm	6–12 μm	6–12 μm	6–12 μm
Conduction velocity	40–65 m/s	35–70 m/s	35–70 m/s	35–70 m/s
Sensory function	Shape and texture perception	Motion detection; grip control	Perception of distant events through transmitted vibrations; tool use	Tangential force; hand shape; motion direction
Effective stimuli	Edges, points, corners, curvature	Skin motion	Vibration	Skin stretch
Receptive field area ^a	9 mm ²	22 mm ²	Entire finger or hand	60 mm ²
Innervation density (finger pad)	100/cm ²	150/cm ²	20/cm ²	10/cm ²
Spatial acuity	0.5 mm	3 mm	10+ mm	7+ mm
* Response to sustained indentation	Sustained (slow adaptation)	None (rapid adaptation)	None (rapid adaptation)	Sustained (slow adaptation)
* Frequency range	0–100 Hz	1–300 Hz	5–1000 Hz	0–? Hz
Peak sensitivity	5 Hz	50 Hz	200 Hz	0.5 Hz
Threshold for rapid indentation or vibration:				
Best	8 μm	2 μm	0.01 μm	40 μm
Mean	30 μm	6 μm	0.08 μm	300 μm

* Percezione delle vibrazioni: tutti i tipi di recettori tattili sono stimolati da vibrazioni. A seconda che siano a rapido / lento adattamento percepiranno vibrazioni a frequenza maggiore / minore.

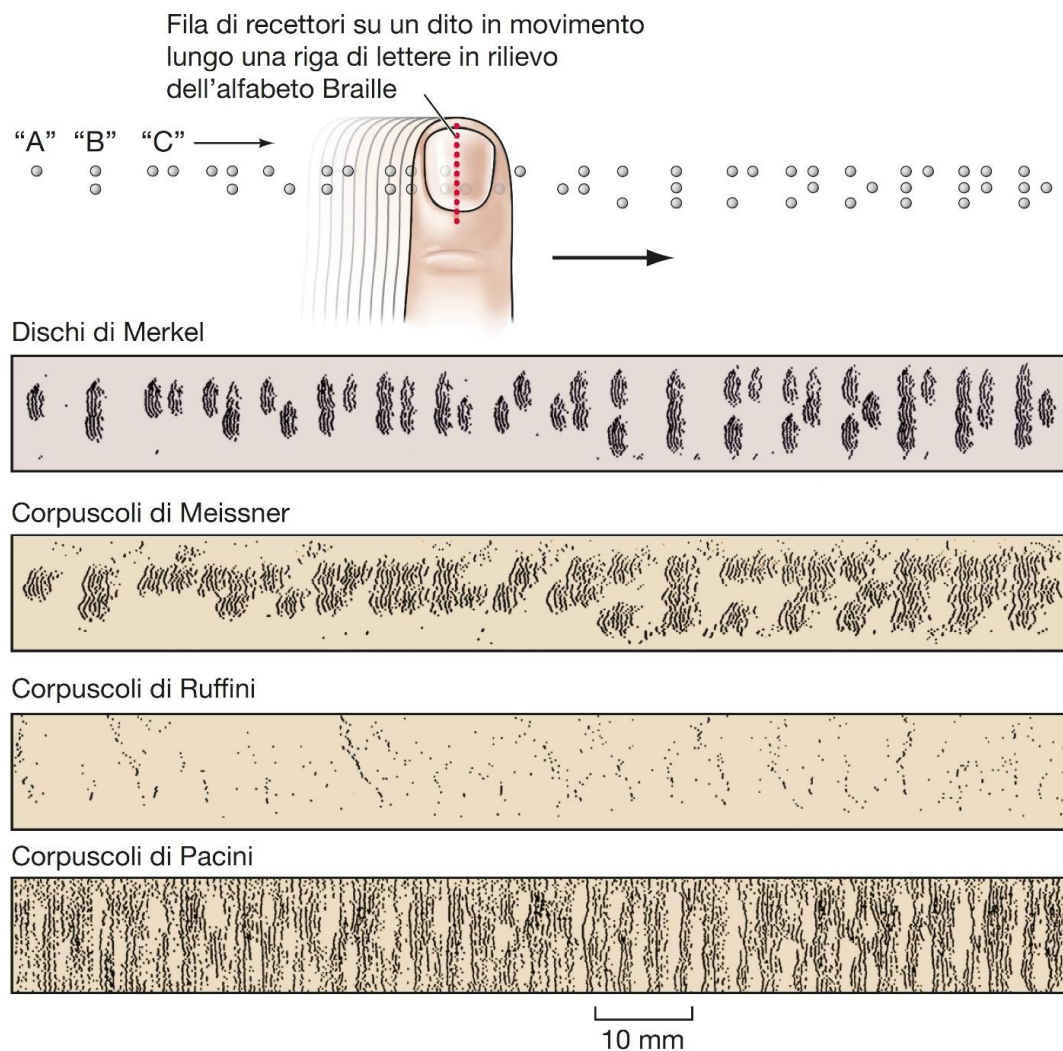
Es. corpuscoli del Pacini, adattamento rapido, possono percepire vibrazioni fino a 1000 Hz

Corpuscoli di Merkel, adattamento più lento, max 100 Hz

TABLE 9.1 ■ Somatosensory Afferents That Link Receptors to the Central Nervous System

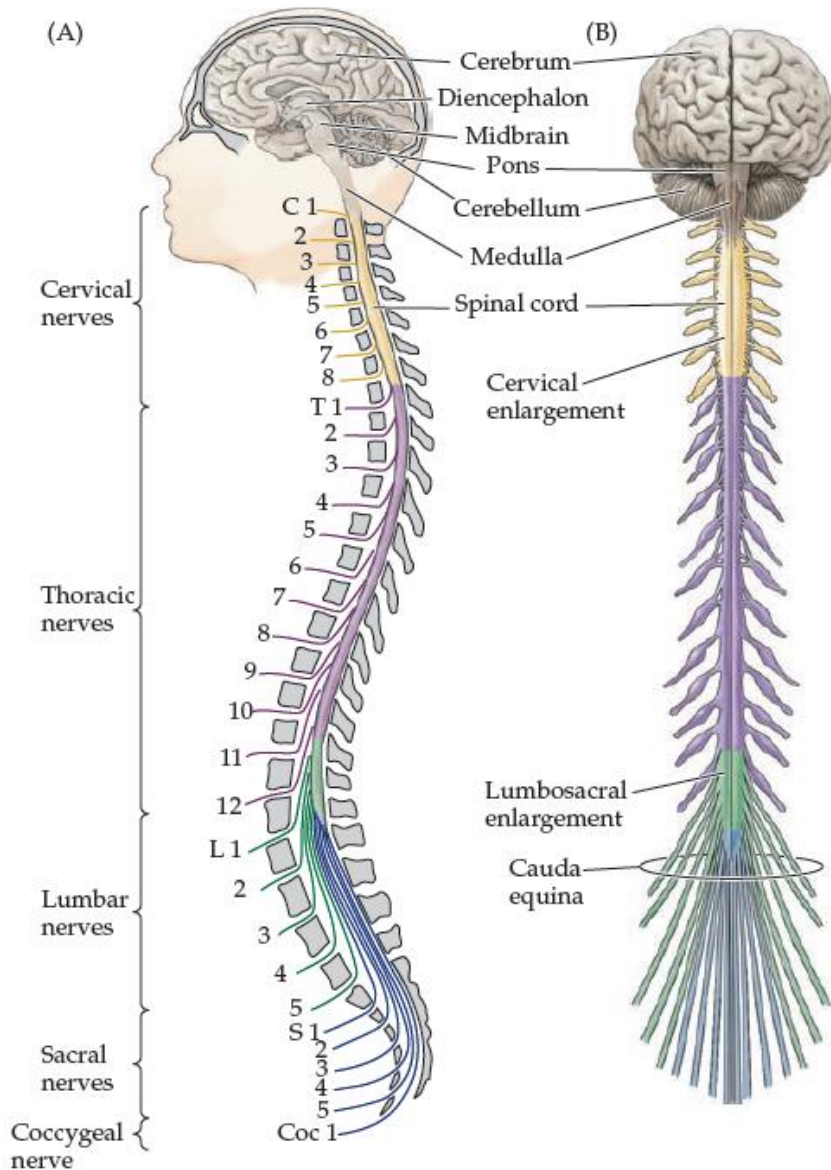
Sensory function	Receptor type	 Afferent axon type ^a	Axon diameter	Conduction velocity
Proprioception	Muscle spindle	Ia, II	13–20 μm	80–120 m/s
Touch	Merkel, Meissner, Pacinian, and Ruffini cells	A β	6–12 μm	35–75 m/s
Pain, temperature	Free nerve endings	A δ	1–5 μm	5–30 m/s
Pain, temperature, itch, non-discriminative touch	Free nerve endings (unmyelinated)	C	0.2–1.5 μm	0.5–2 m/s

Lettura alfabeto Braille



- Registrazione dell'attività di fibre meccanosensoriali durante il passaggio su una riga di caratteri Braille
- Ogni punto = un **potenziale d'azione** in una singola fibra afferente
- Solo le fibre **di Merkel a lento adattamento** forniscono una rappresentazione ad **alta fedeltà** dei singoli punti Braille

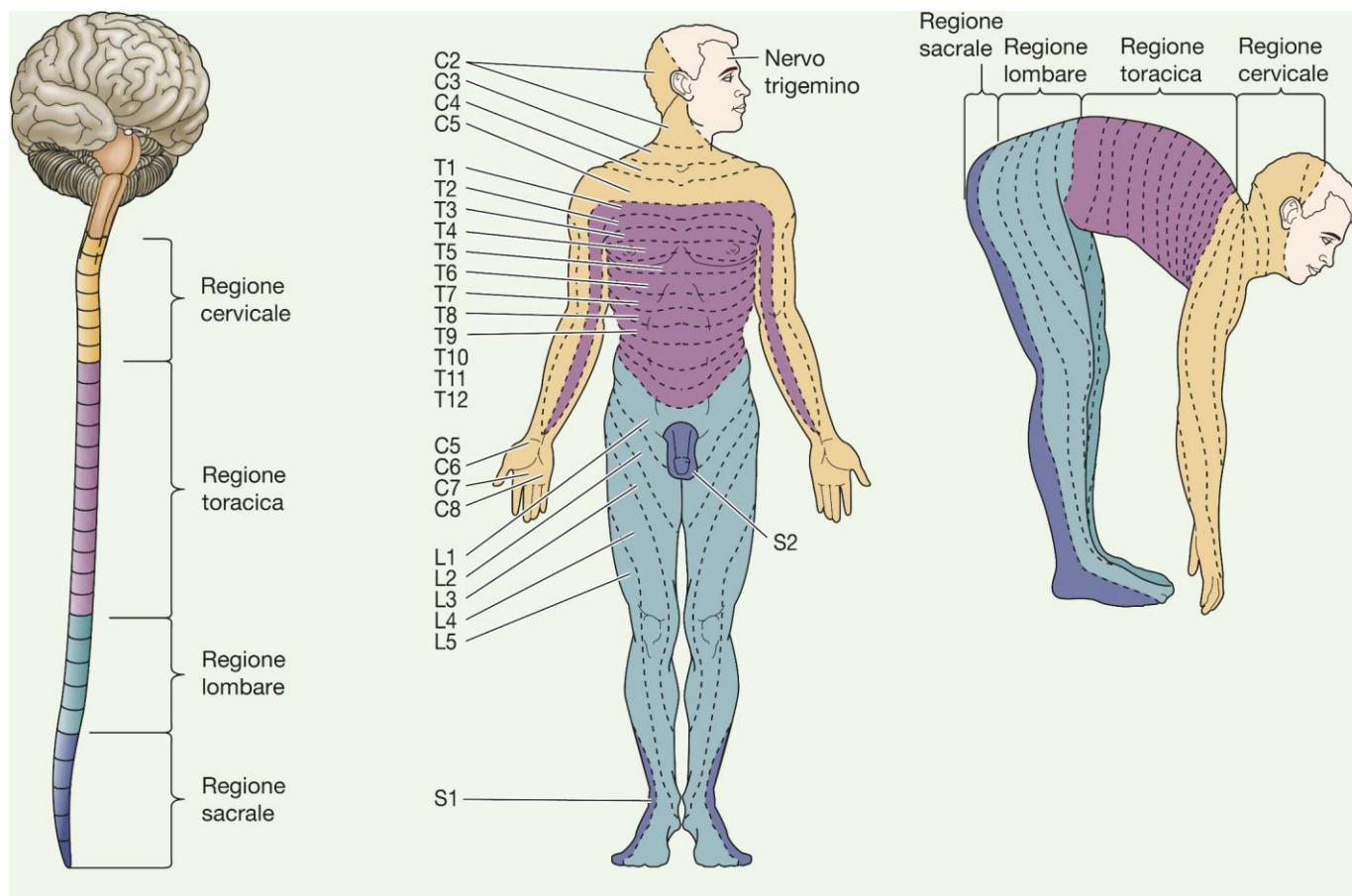
SNC - Midollo spinale



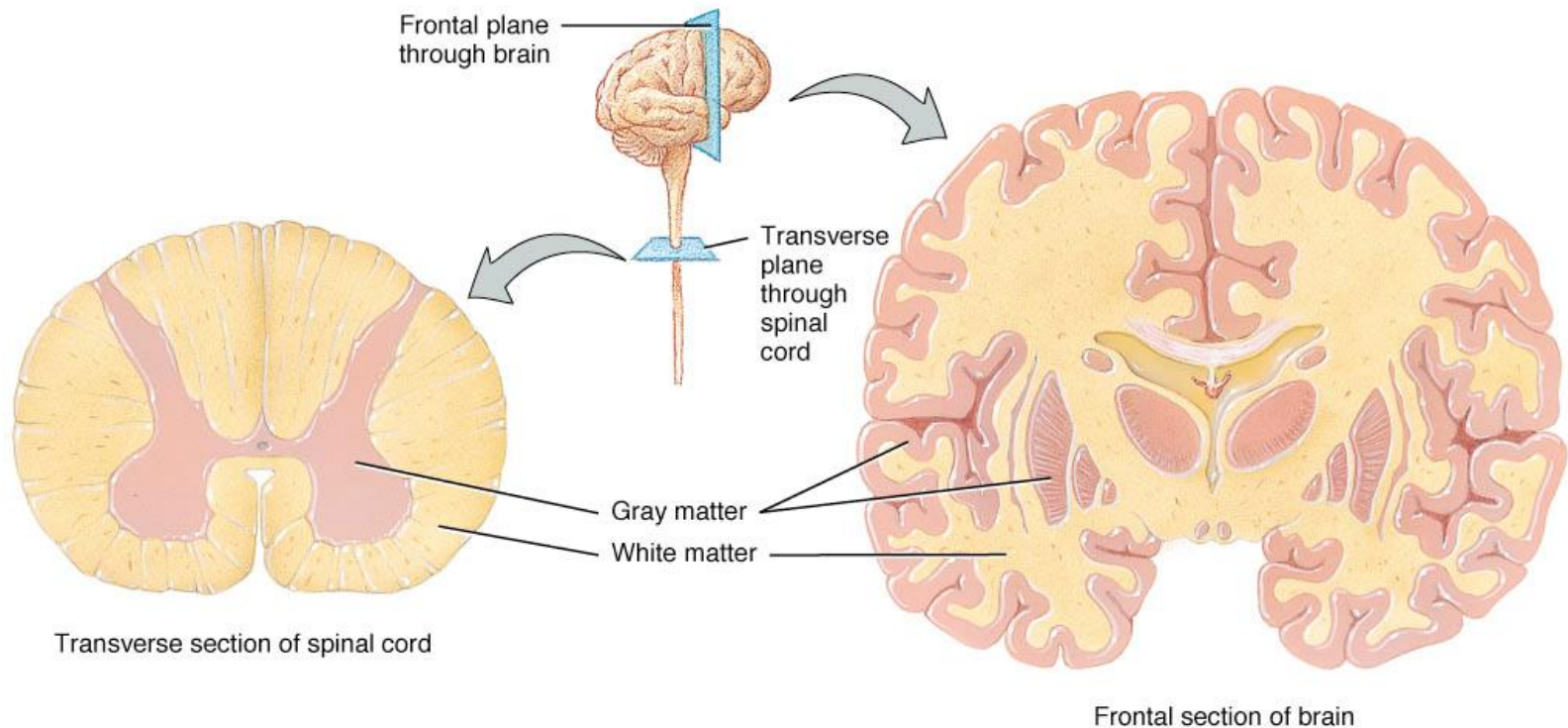
- Principale via di comunicazione tra encefalo e altri tessuti. Se sezionato → perdita sensibilità e paralisi
- Suddiviso in **4 regioni**
 - cervicale (C1-C8)
 - toracica (T1-T12)
 - lombare (L1-L5)
 - sacrale (S1-S5)
- Ciascuna regione suddivisa in segmenti. Ciascun segmento dà origine a 2 nervi spinali (destro e sinistro; SNP). In totale **31 paia di nervi**.
- Il midollo spinale corre all'interno della colonna vertebrale. Il midollo spinale è più corto della colonna vertebrale → nervi lombari e sacrali scendono nella colonna prima di emergere, formando un insieme di radici note come 'cauda equina'

Dermatomi

I neuroni sensoriali di ogni ganglio dorsale innervano regioni ben delimitate della superficie corporea, chiamate **dermatomi**. La conoscenza precisa dei dermatomi è estremamente utile in neurologia, quando si deve determinare la localizzazione e l'estensione di una lesione spinale.

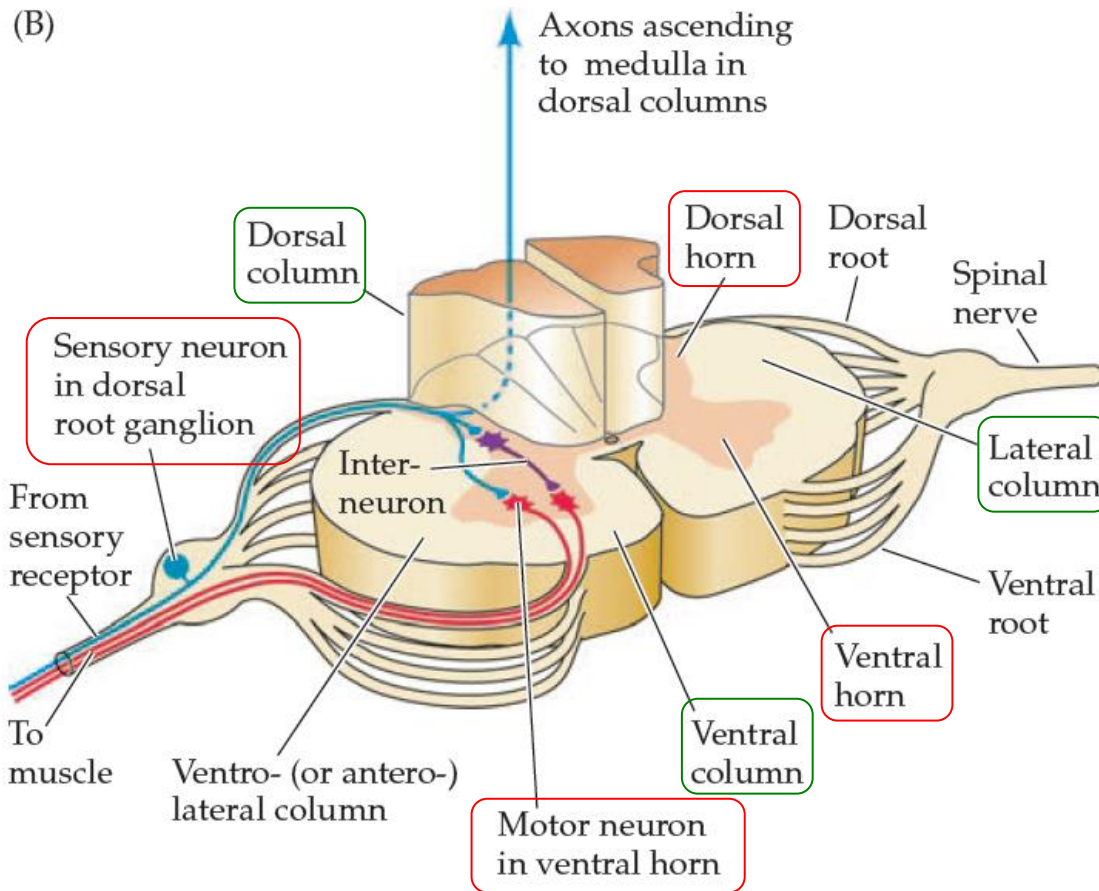


SNC - Midollo spinale



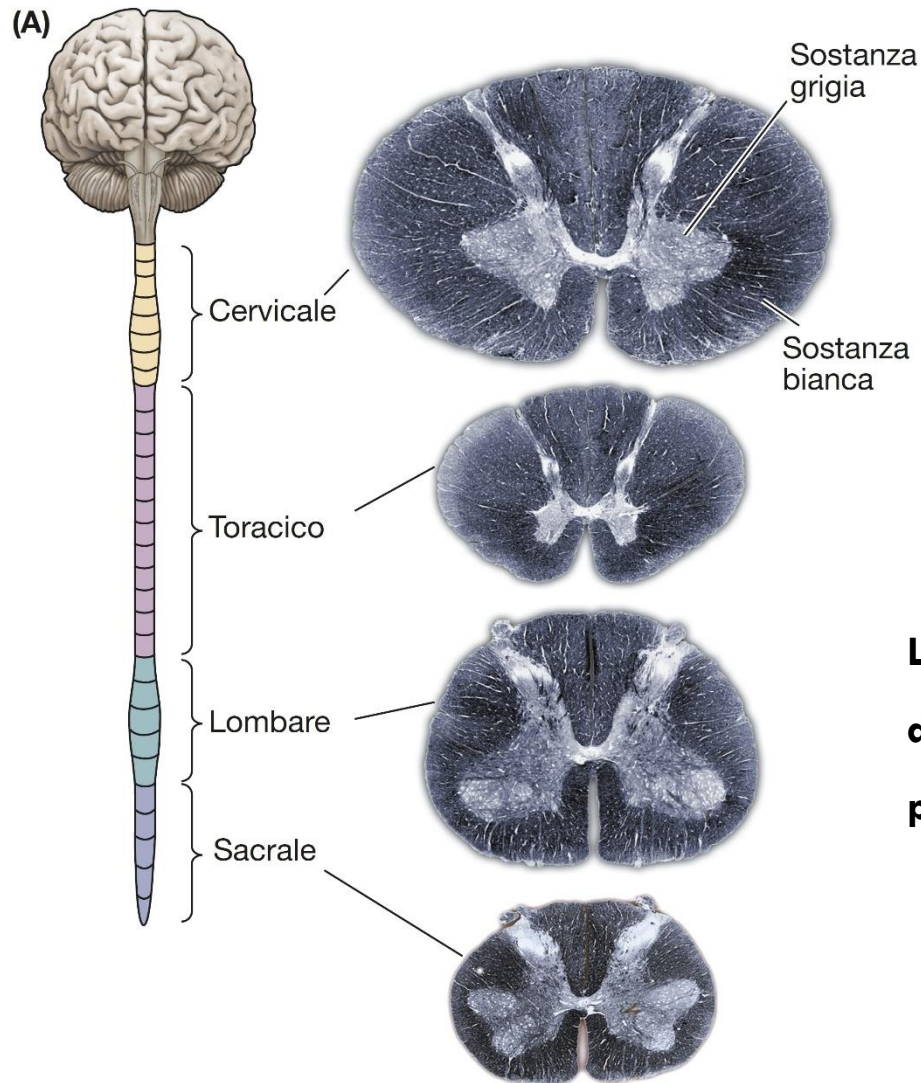
Al contrario di quanto avviene nell'encefalo, nel midollo spinale la materia grigia (= corpi cellulari) è all'interno e la materia bianca (=assoni mielinati) all'esterno.

SNC - Midollo spinale



La materia grigia è a forma di farfalla e si divide in **corna dorsali**, che ricevono le terminazioni dei **neuroni afferenti sensoriali**, che hanno i corpi cellulari nei **gangli delle radici dorsali**, e **corna ventrali**, che contengono i corpi cellulari dei **motoneuroni** che inviano i loro assoni efferenti ai tessuti periferici.

SNC - Midollo spinale



La porzione di midollo spinale occupata dalla materia grigia aumenta progressivamente in senso rostro-caudale.

Tronco encefalico

Importante (tra le altre cose) per regolazione:

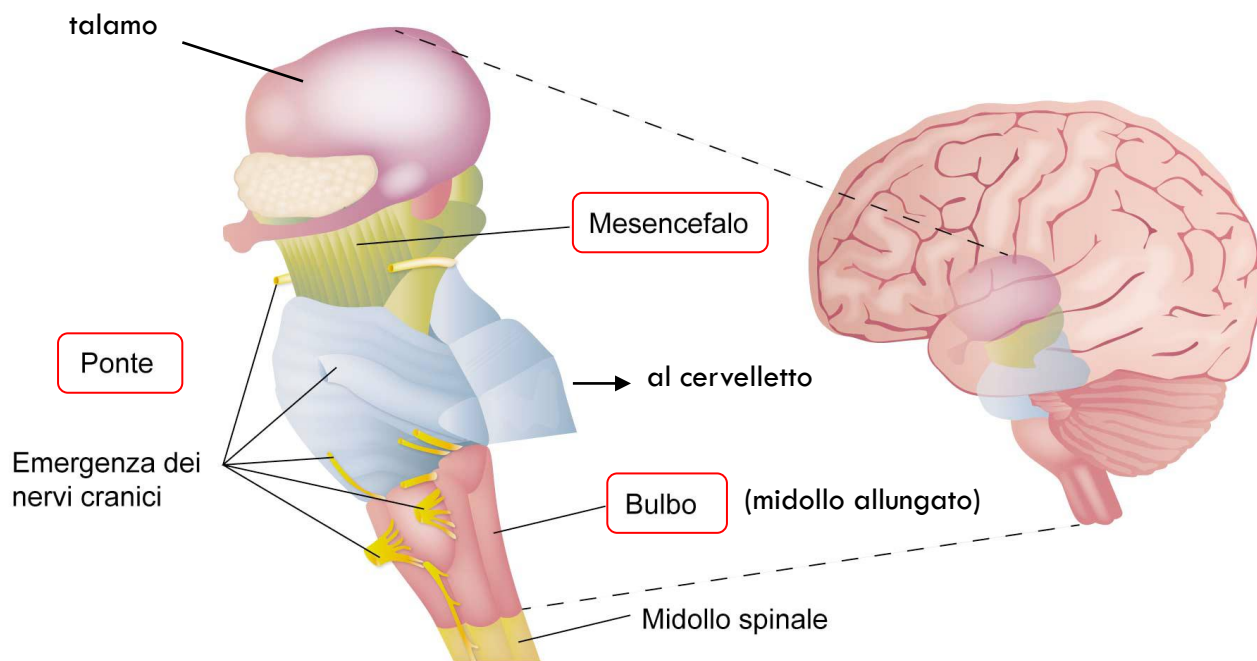
- attività cardiaca
- respiratoria
- del cervello

Composto da:

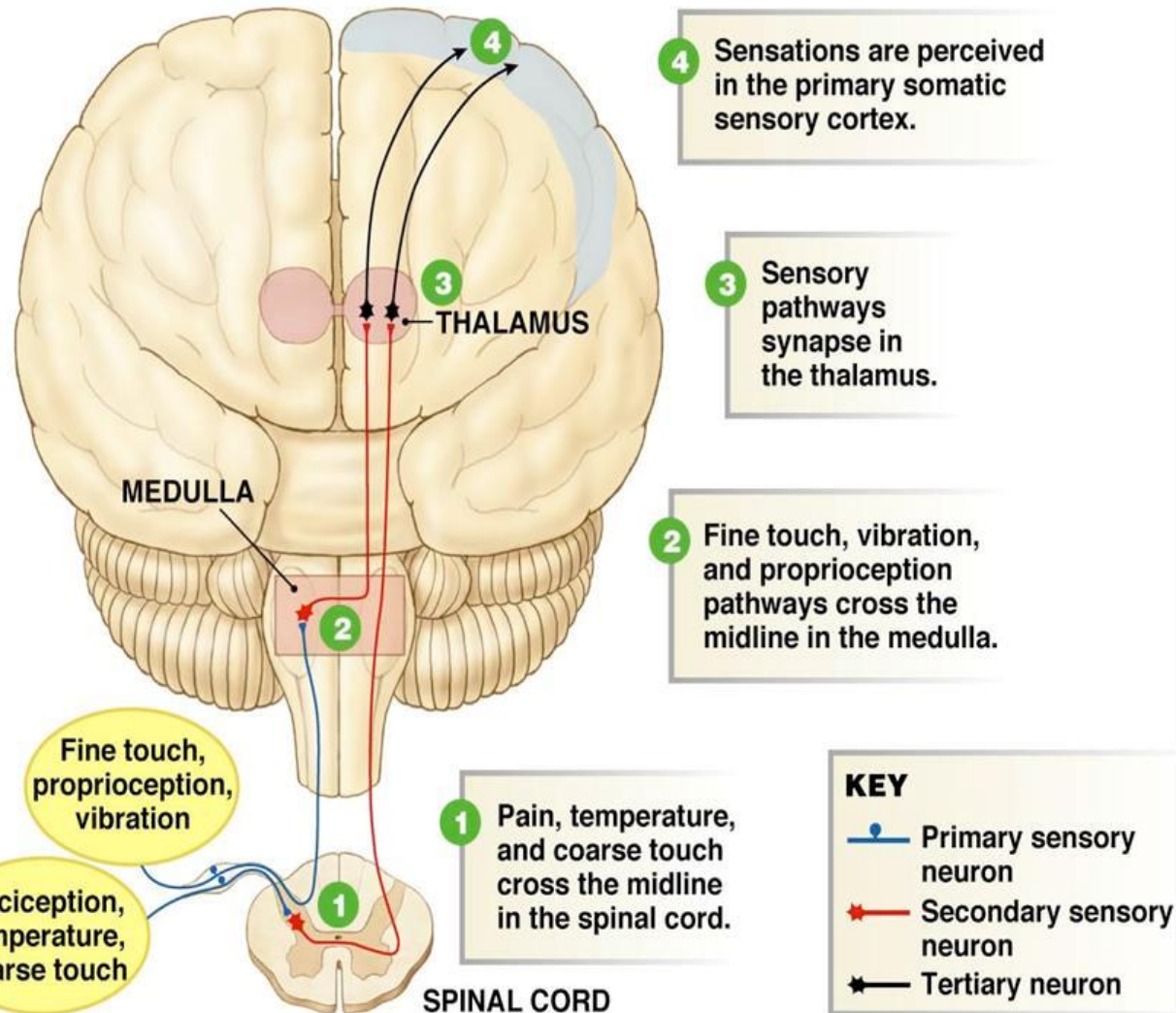
- Mesencefalo
- Ponte
- bulbo o midollo allungato

Tronco encefalico vista laterale e in trasparenza dalla corteccia

E' a contatto da un lato con talamo e ipotalamo (diencefalo) e dall'altro con il midollo spinale.



Vie centrali di trasmissione degli stimoli somatici



Soma dei **neuroni sensoriali primari** nei **gangli delle radici dorsali (SNP)** → sinapsi su **neuroni sensoriali secondari** o **nel midollo spinale** (nocicezione, temperatura, stimoli tattili grossolani) o **nel bulbo** (sensazioni tattili fini).

I neuroni secondari decussano e raggiungono **neuroni sensoriali terziari** in un nucleo specifico del **talamo** del lato opposto.

Il talamo proietta alla **corteccia somatosensoriale primaria** (parte anteriore del lobo parietale)

Sistema colonna dorsale lemnisco-mediale

Neuroni di terzo ordine

Corpo cellulare nel talamo, i loro assoni contattano neuroni nella corteccia somatosensoriale primaria



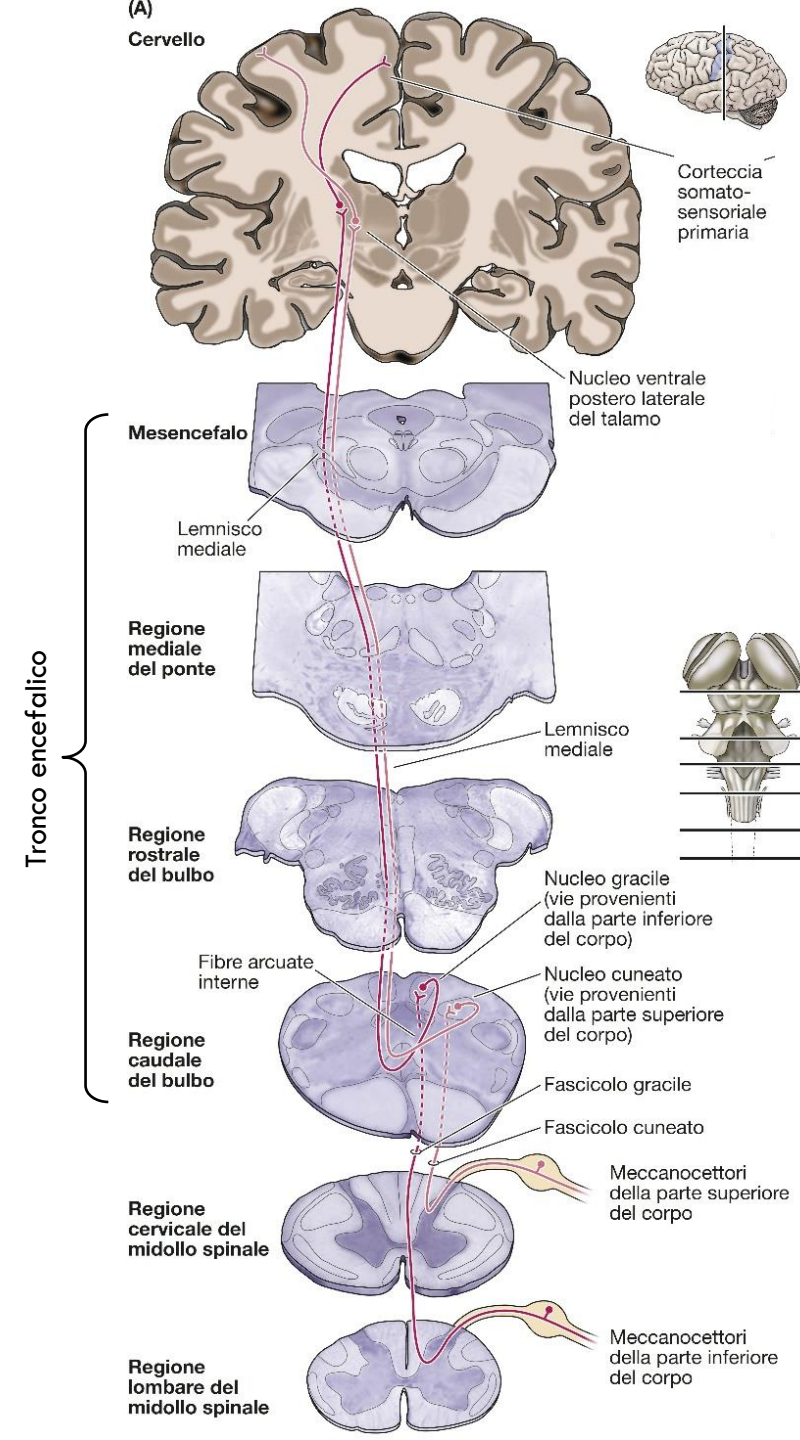
Neuroni di secondo ordine

corpo cellulare nel bulbo, i loro assoni decussano e contattano neuroni di terzo ordine nella porzione somatosensoriale del talamo



Neuroni di primo ordine

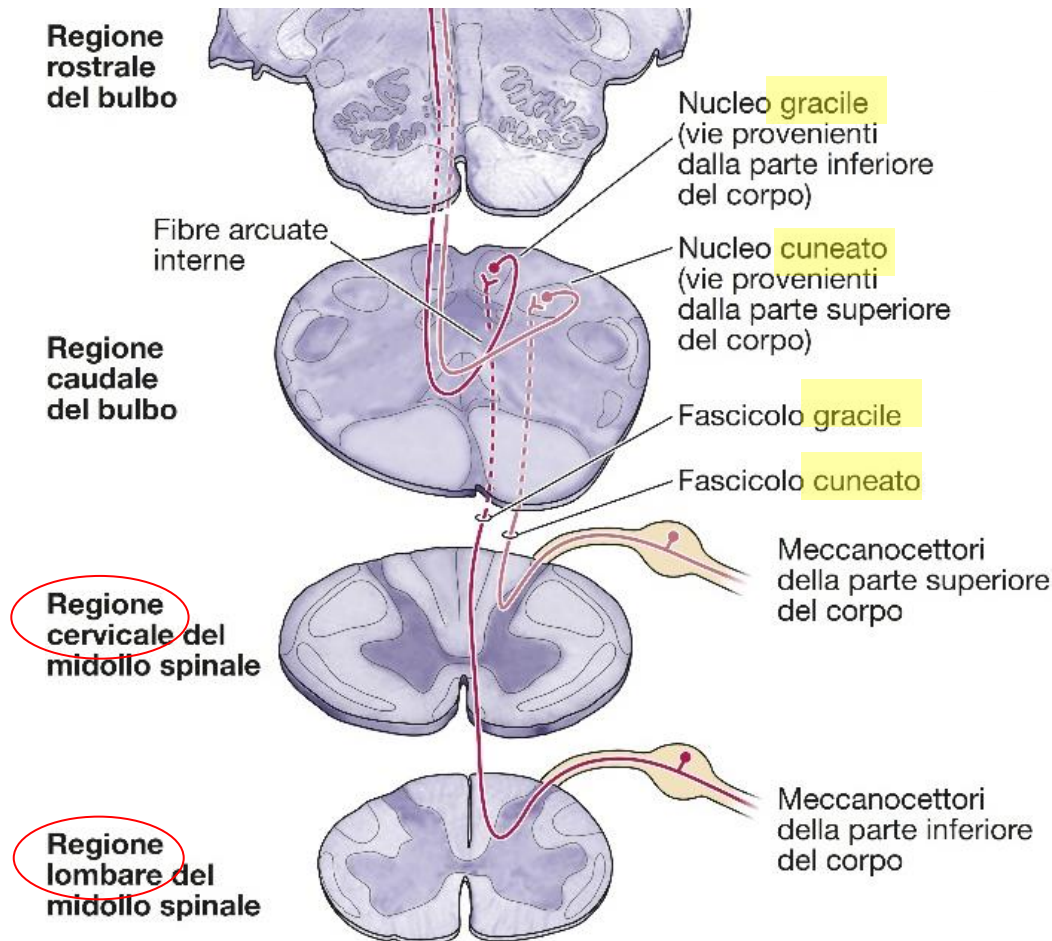
Corpo nei gangli dorsali, i loro assoni entrano nel midollo spinale, salgono e contattano neuroni di secondo ordine nel bulbo

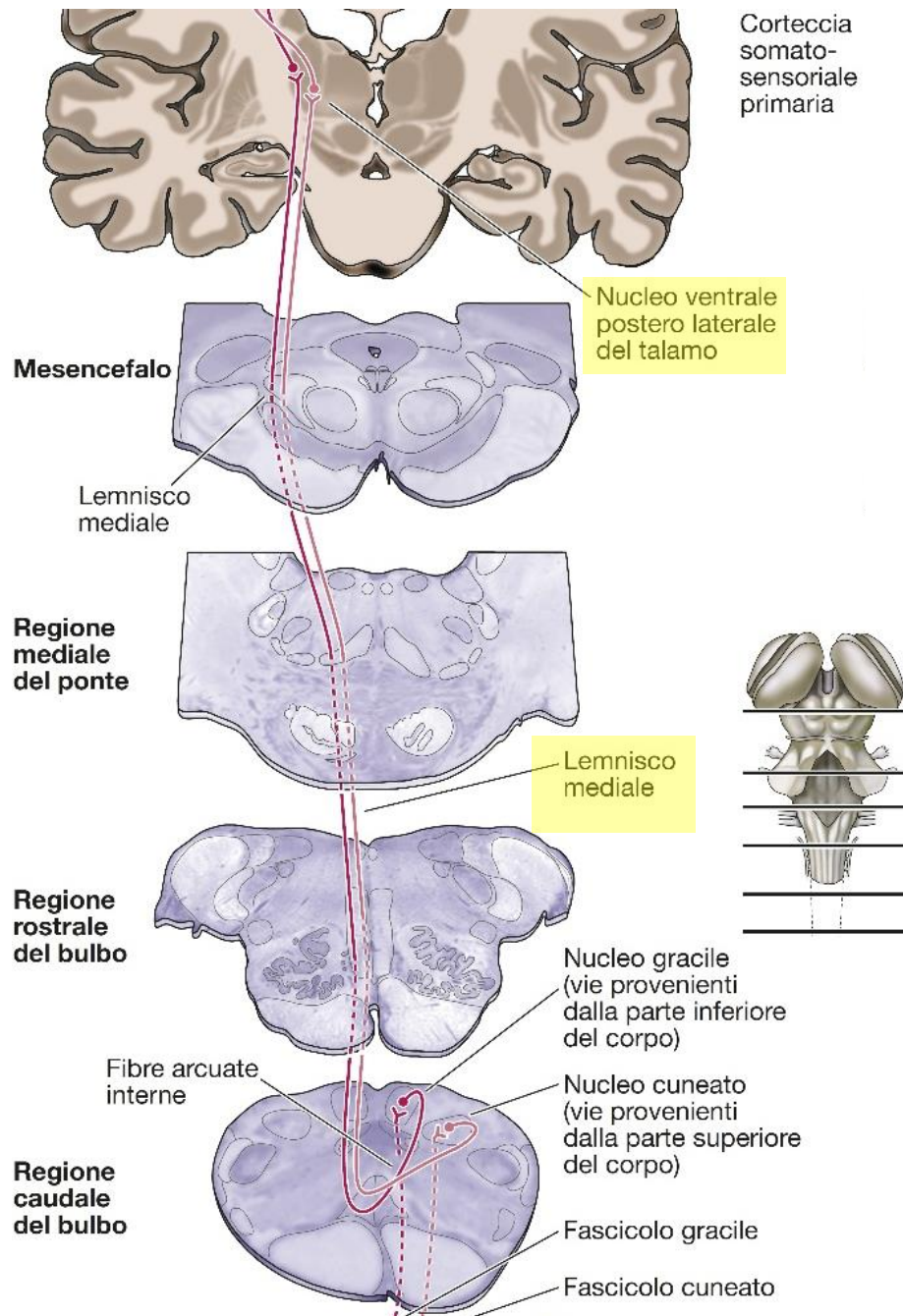




Neuroni di primo ordine

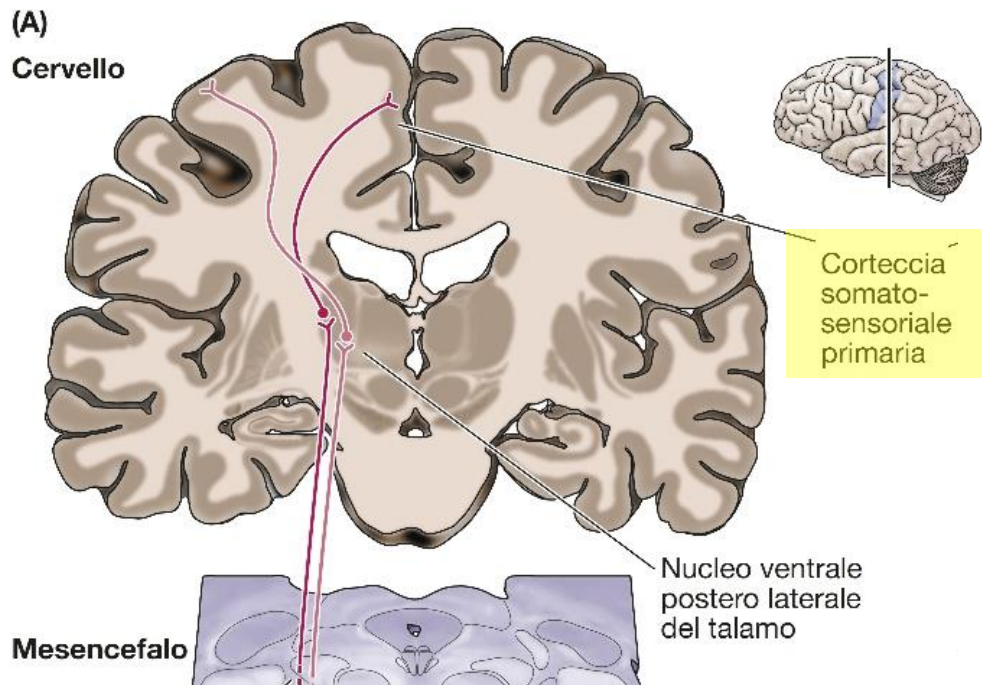
- Sono neuroni sensoriali pseudo unipolari con soma nei gangli dorsali.
- Ricevono informazioni dalla periferia, dall'altra parte i loro assoni entrano nella materia grigia del midollo spinale e risalgono lungo le **colonne dorsali**
 - Gli assoni dagli arti inferiori formano il **tratto gracile**
 - Gli assoni dagli arti superiori, tronco e collo formano il **tratto cuneato**.
- Gli assoni arrivano nel bulbo, dove formano sinapsi (= contattano) con neuroni dei **nuclei della colonna dorsale (nucleo gracile e nucleo cuneato)**





Neuroni di secondo ordine

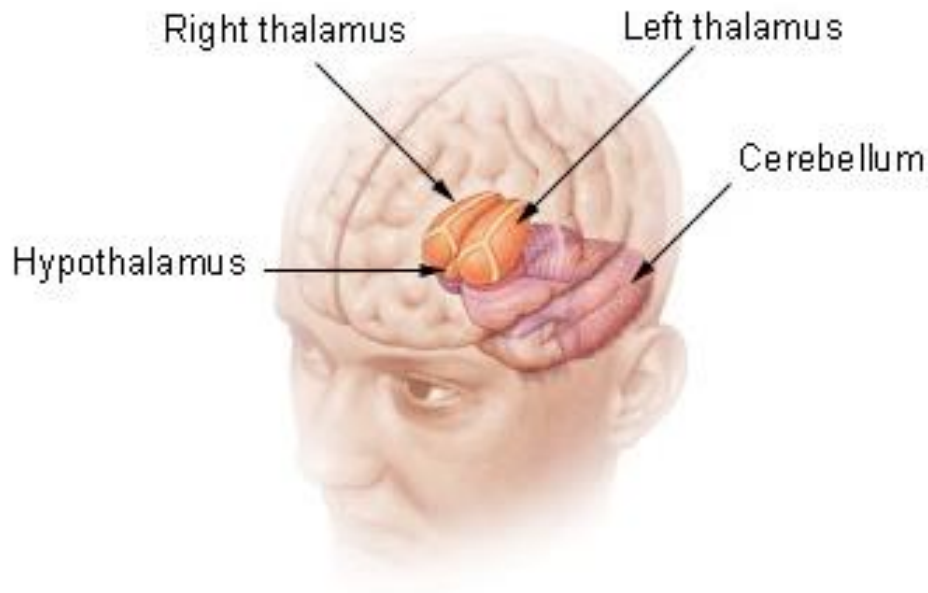
- I loro corpi cellulari costituiscono i **nuclei della colonna dorsale (nucleo gracile e nucleo cuneato)** nel bulbo
- I loro assoni formano un tratto che si chiama **lemnisco mediale**.
- Il lemnisco mediale **decussa**, ovvero attraversa la linea mediale, a livello del bulbo.
- Gli assoni raggiungono il talamo dove formano sinapsi con i neuroni del **nucleo ventrale postero-laterale (VPL)**



Neuroni di terzo ordine

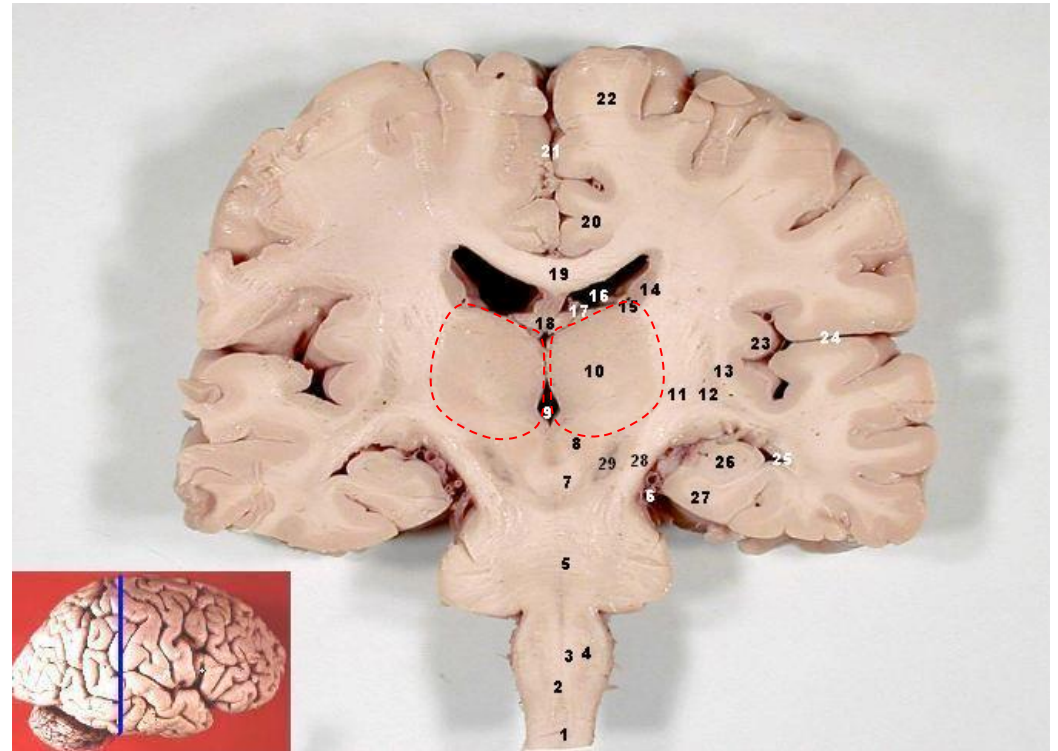
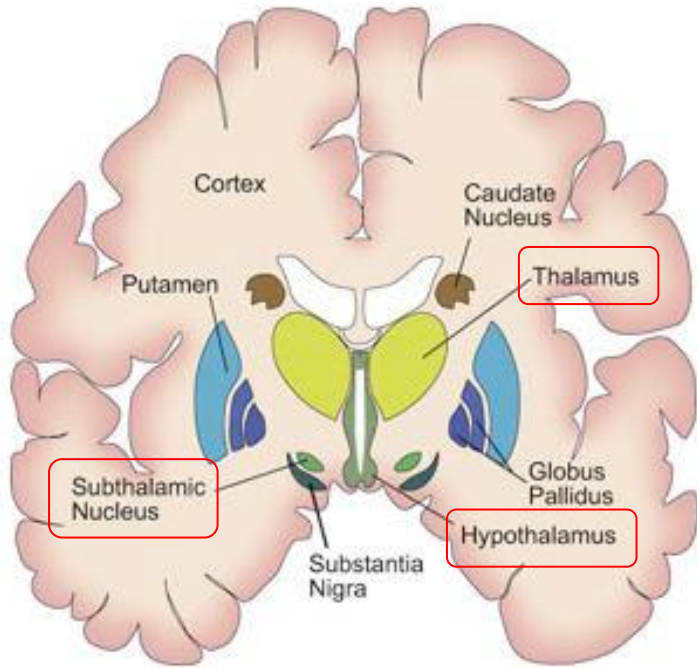
- I loro corpi cellulari sono situati nel **nucleo ventrale postero-laterale (VPL) del talamo**.
- I loro assoni, attraverso la **capsula interna**, contattano i neuroni situati nella **corteccia somatosensoriale primaria**.

Talamo

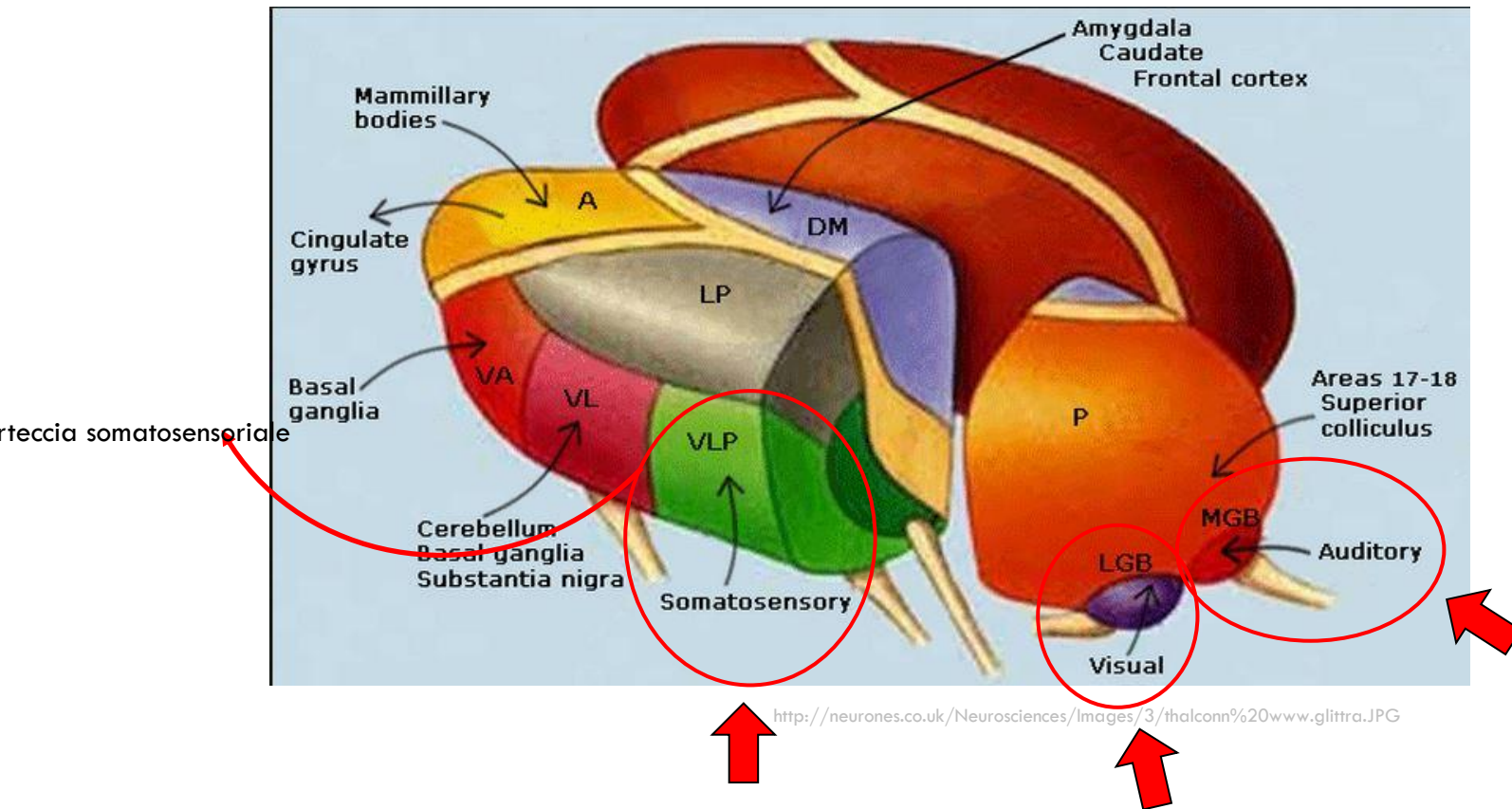


- E' una struttura bilobata; i due lobi sono separati dal terzo ventricolo.
- Principio di **organizzazione topografica**: il talamo è diviso in nuclei distinti, ciascuno specializzato nel processare informazioni sensoriali specifiche
- Il talamo funziona da '**stazione di smistamento**': tutte le informazioni sensoriali (ad eccezione dell'olfatto) passano attraverso il talamo prima di essere inviate a specifiche aree corticali deputate alla loro elaborazione.
- Ogni lobo talamico processa l'informazione sensoriale in arrivo dalla parte opposta del corpo (a causa del decussamento)
- La corteccia a sua volta invia proiezioni di feedback al talamo che ne modulano l'attività.

Talamo



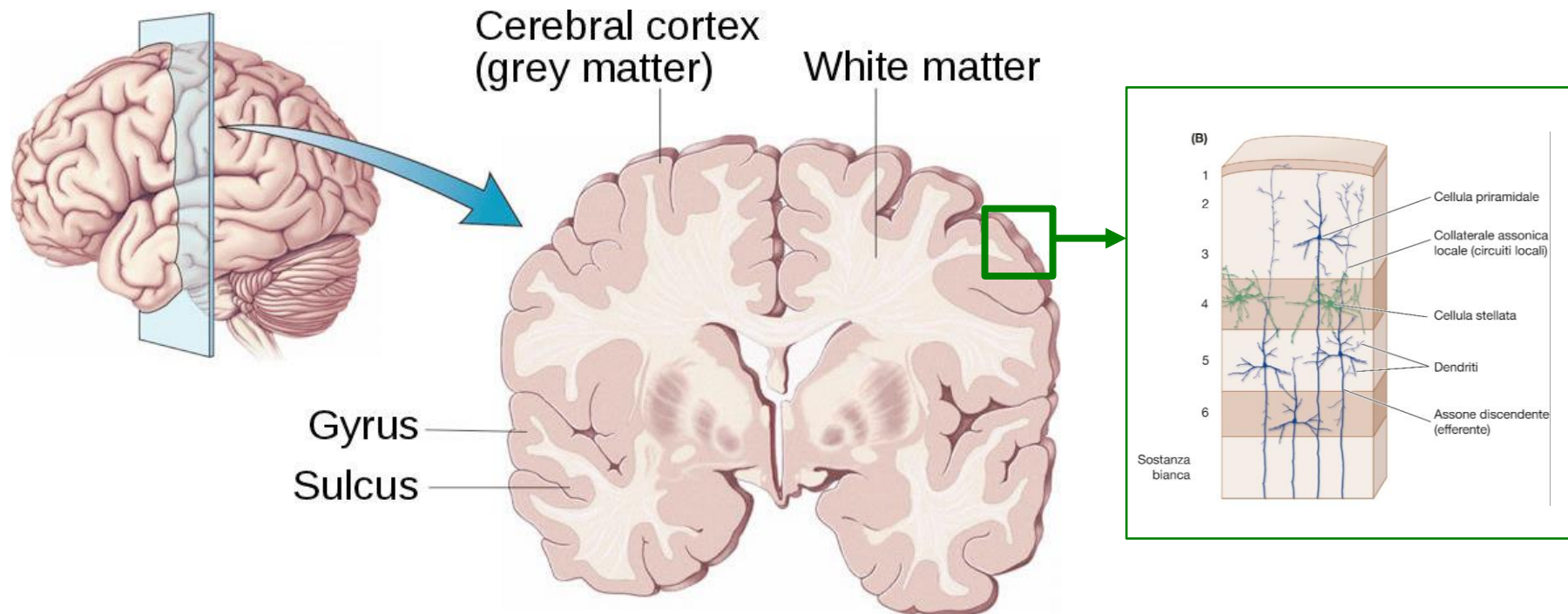
Organizzazione topografica del talamo



Ogni nucleo talamico riceve specifici stimoli sensoriali e invia proiezioni a specifiche aree della corteccia.

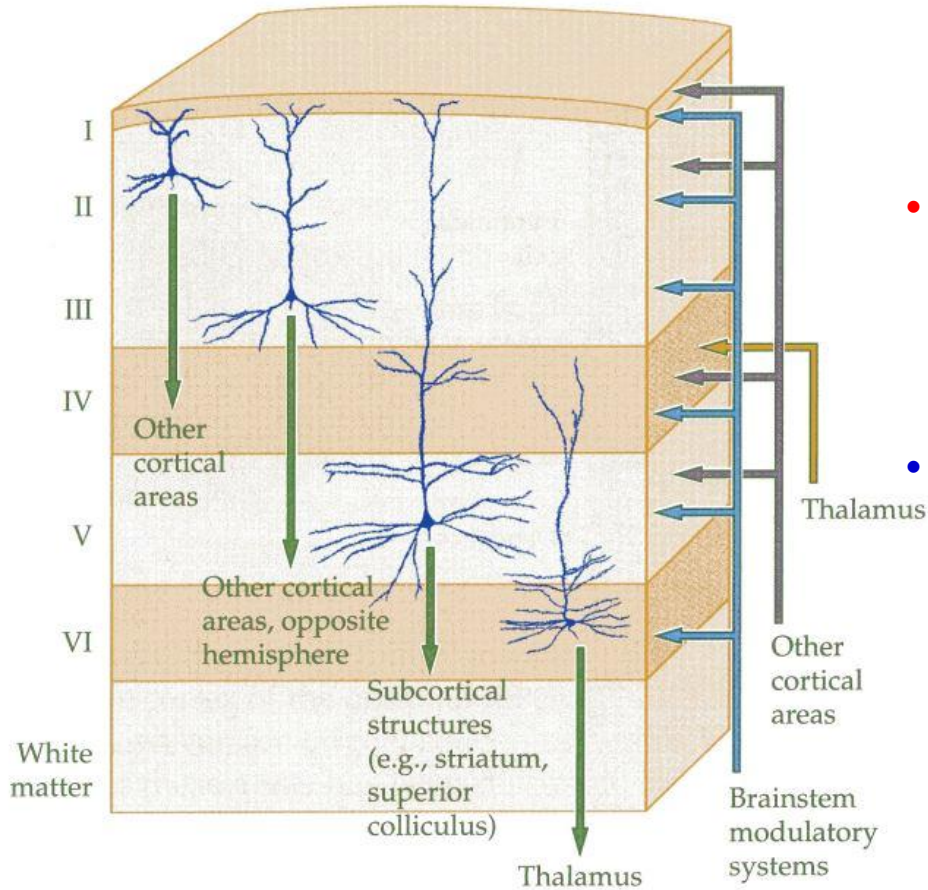
- **Nucleo genicolato laterale** riceve input visivi → invia proiezioni alla corteccia visiva primaria
- **Nucleo genicolato mediale** riceve input uditivi → invia proiezioni alla corteccia uditiva
- **Nucleo ventrale postero-laterale** riceve input somatosensoriali → invia proiezioni alla corteccia somatosensoriale

Corteccia cerebrale



La parte più esterna del cervello prende il nome di corteccia cerebrale. Ha un tipico aspetto convoluto, caratterizzato da **ripiegamenti (giri) e solchi**. La corteccia corrisponde alla materia grigia, contiene i corpi cellulari dei neuroni corticali (organizzati in 6 strati), mentre la sottostante materia bianca contiene gli assoni ricoperti di mielina.

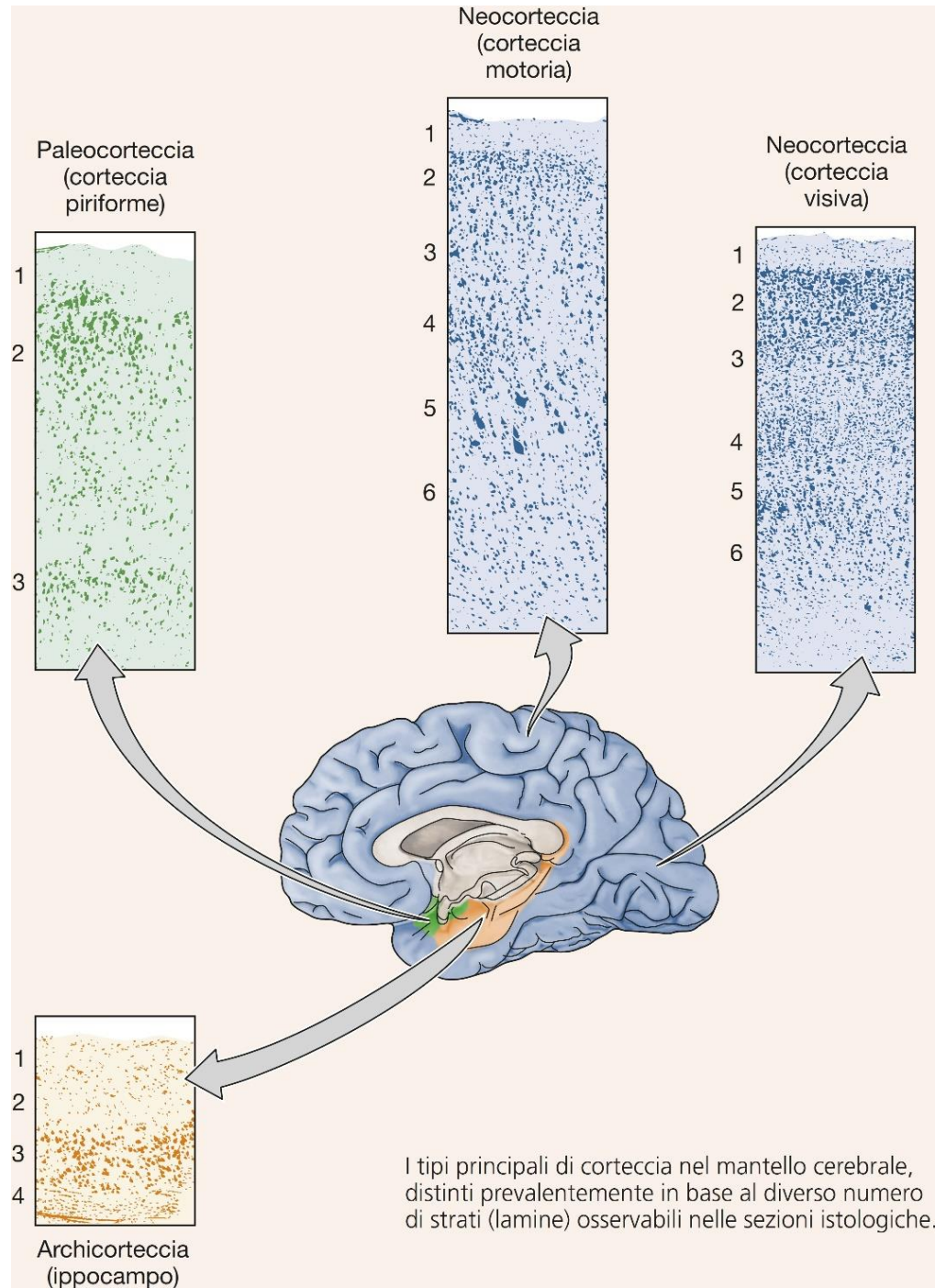
Corteccia cerebrale: Strati



- **Input** principali esterni alla corteccia arrivano dal talamo allo **strato IV**
- **Output** principali in uscita dalla corteccia dagli **strati profondi (V e VI)**

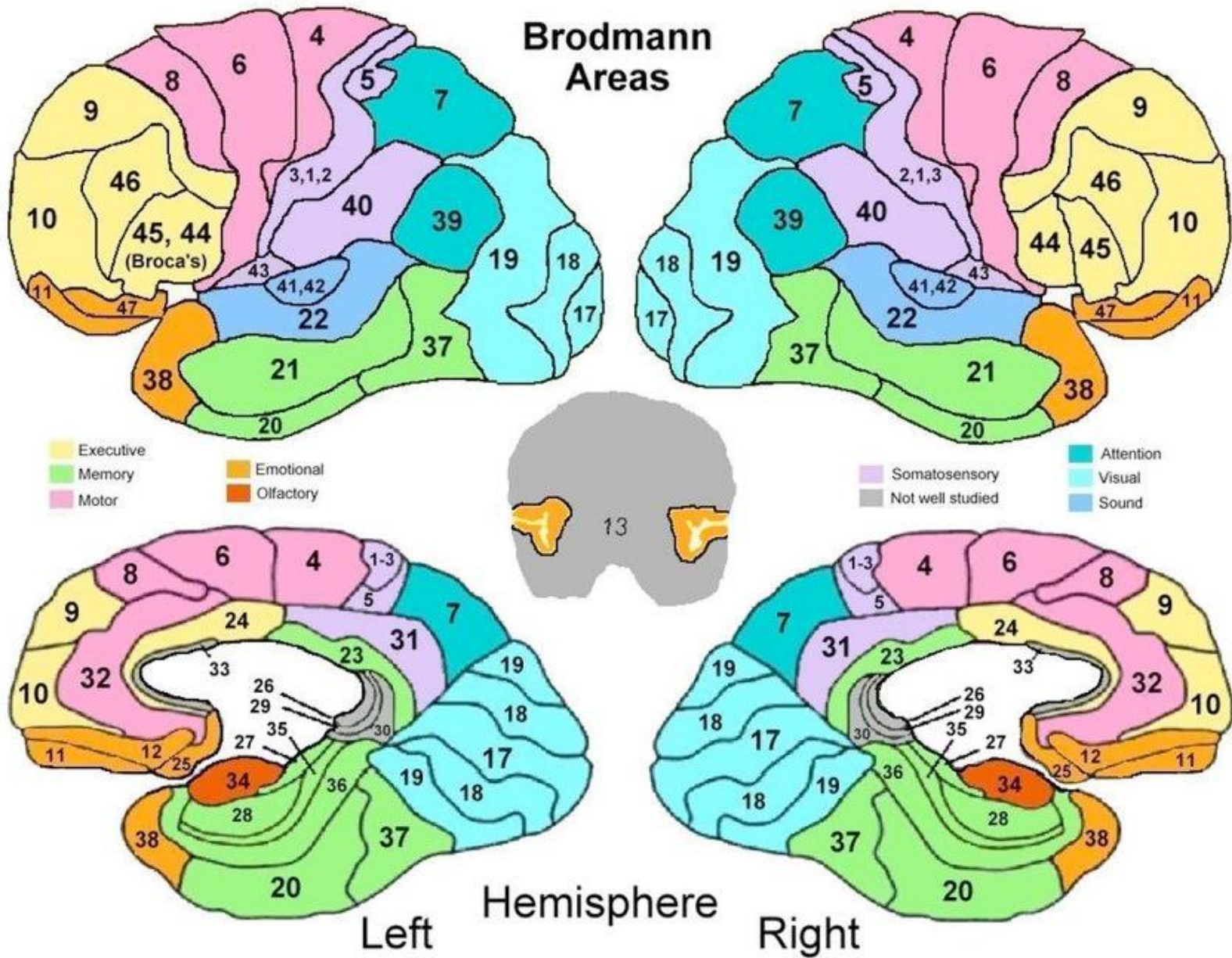
L'organizzazione della corteccia cerebrale è molto simile nelle varie aree: 6 strati, numerati dal più esterno al più interno. Ogni strato ha caratteristiche anatomiche, funzionali e di connettività distinte (neuroni con morfologie diverse ricevono / inviano input a regioni diverse).

Corteccia cerebrale

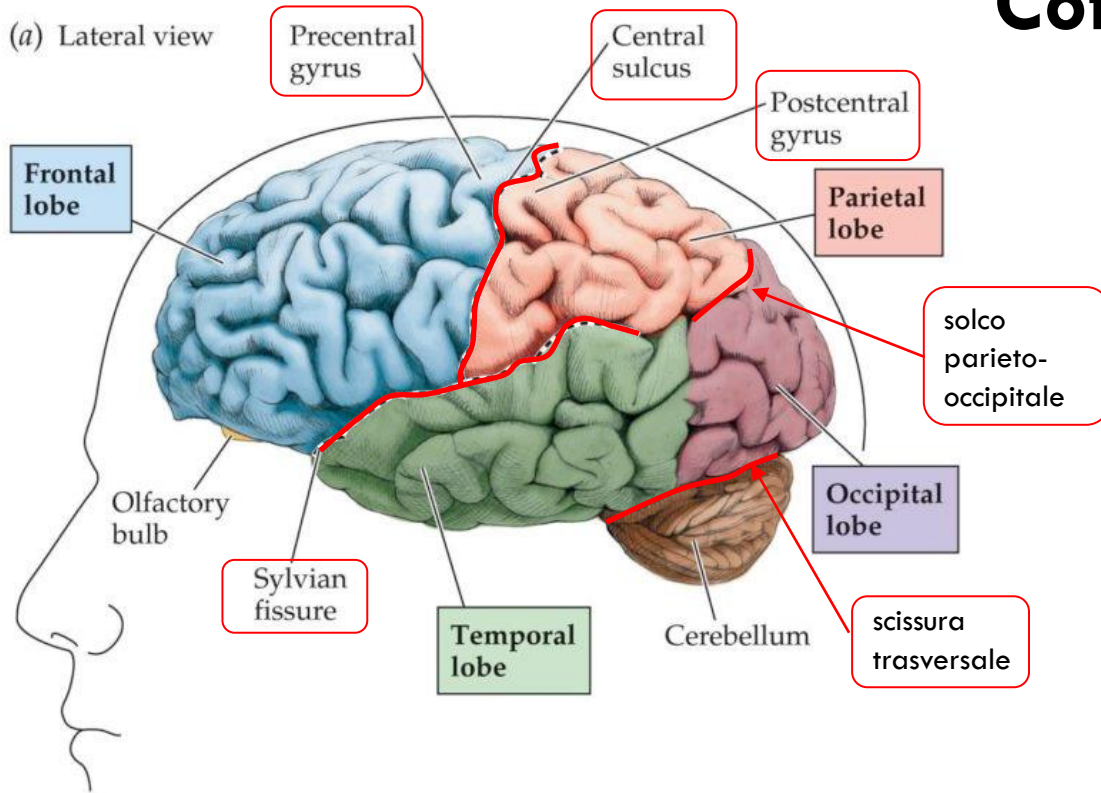


- Aree del cervello evolutivamente più 'antiche' hanno meno strati (**archicorteccia, paleocorteccia**)
- I diversi strati hanno rapporti di spessore diversi in aree diverse della neocorteccia (strato 4 più sviluppato nelle cortecce sensoriali; strato 5 più sviluppato nelle cortecce motorie)
- Queste caratteristiche sono alla base della **classificazione di Brodmann**: 52 aree basate sulla cito-architettura degli strati corticali.

Brodmann Areas



Corteccia cerebrale: Lobi



Sulla base della disposizione di giri e solchi, la corteccia è suddivisa in 4 **lobi**:

- **frontale**
- **parietale**
- **temporale**
- **occipitale**

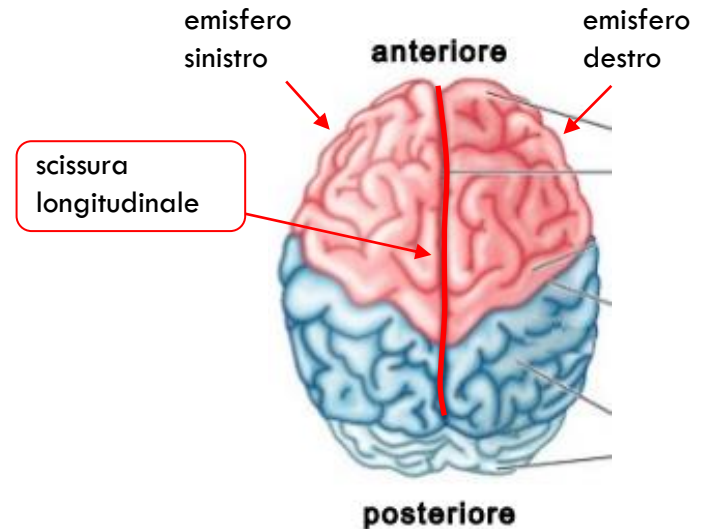


Solchi:

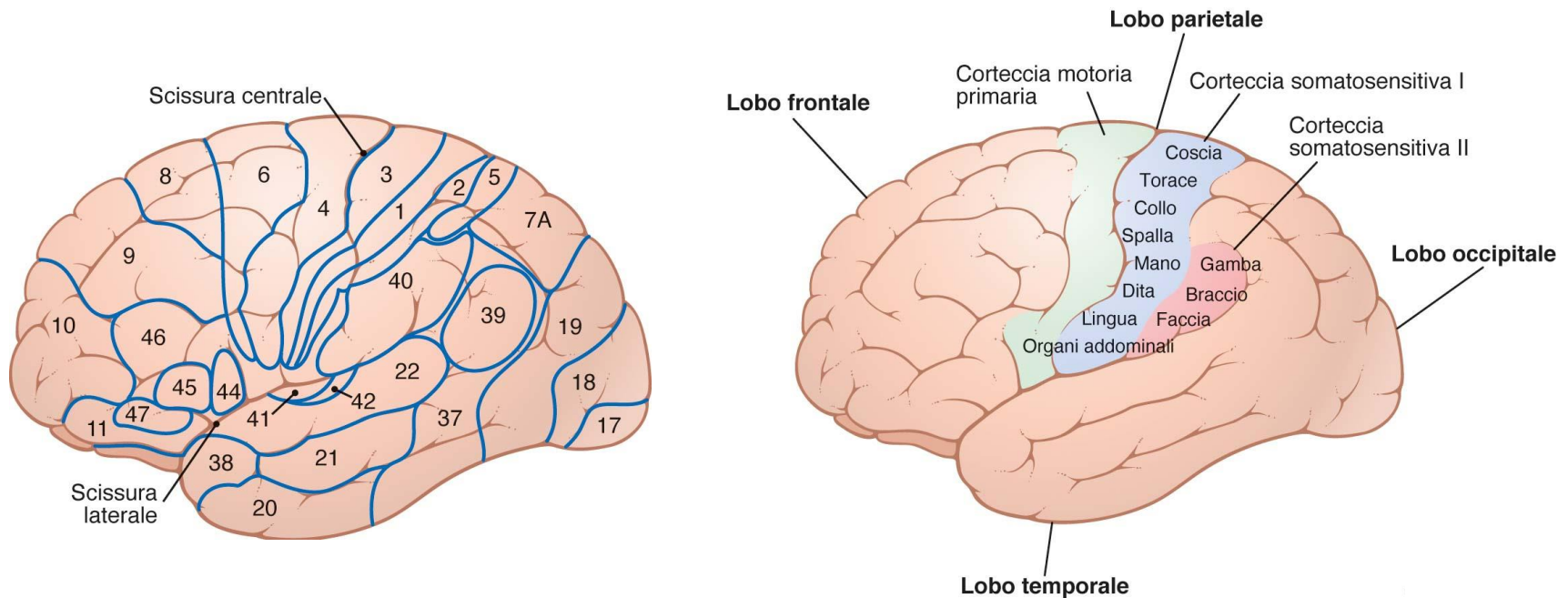
- **solco centrale**: tra il lobo frontale e parietale, demarca il **giro pre-centrale** e il **giro post-centrale**
- **solco parieto-occipitale**: tra il lobo parietale e occipitale

Scissure: scanalature più profonde:

- **scissura longitudinale**: divide i due **emisferi** cerebrali
- **scissura laterale di Silvio**: tra i lobi temporale, frontale e parietale
- **scissura trasversale**: separa l'encefalo dal cervelletto



Corteccia somatosensoriale

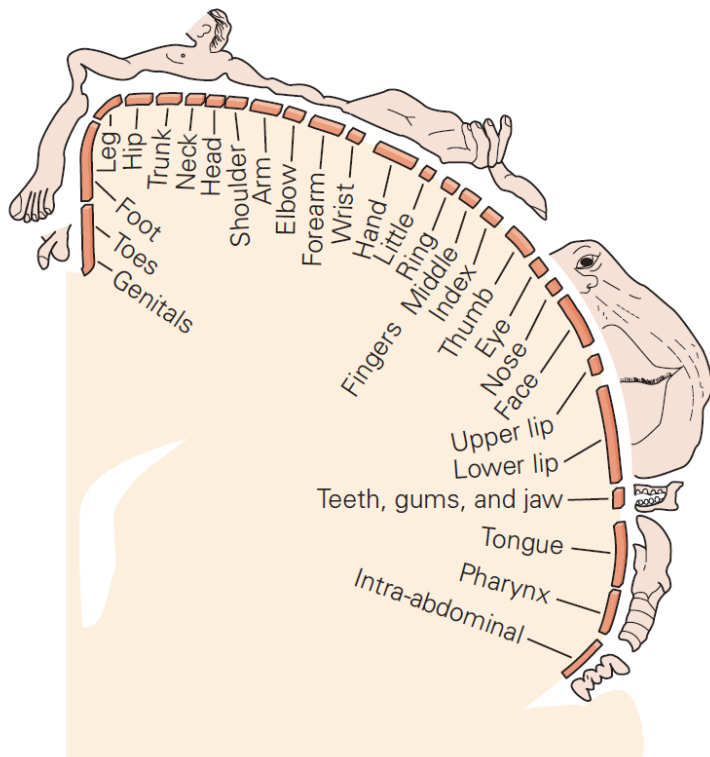


- **Corteccia somatosensoriale I:** giro post-centrale, aree di Brodmann 1-2-3 (3a, 3b).
- **Corteccia somatosensoriale II:** area di Brodmann 40. Risoluzione spaziale meno marcata. Molto meno studiata della corteccia SI. Riceve input bilaterali dal tronco encefalico e da SI.

Organizzazione topografica della corteccia

Il neurochirurgo Wilder Penfiel fu il primo a dimostrare negli anni '40 l'esistenza dell'homunculus. In più di 1000 pazienti svegli introdusse elettrodi e stimolò diverse zone della corteccia mappando così l'organizzazione topografica della corteccia sensoriale primaria (e motoria primaria). Rappresentazione altamente deformata.

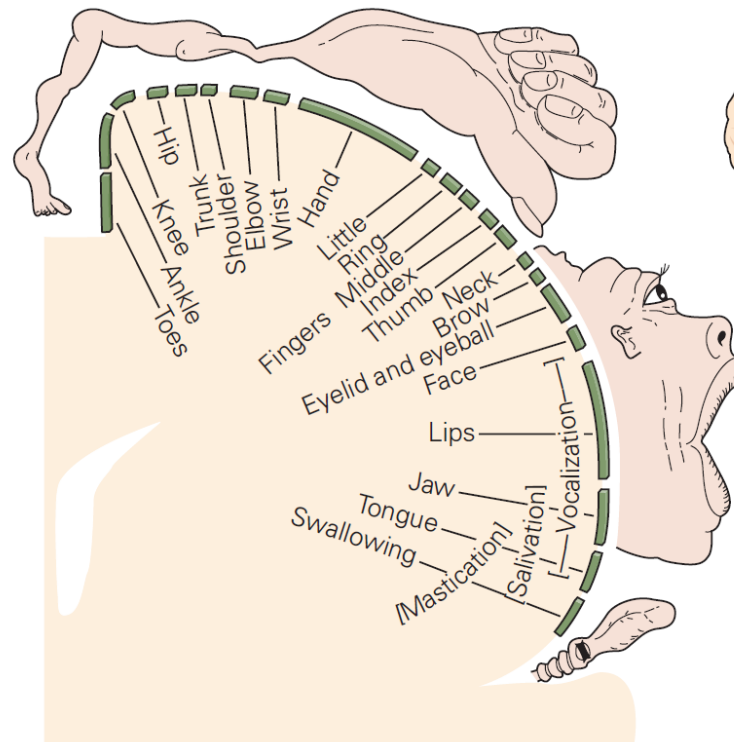
A Sensory homunculus



Medial

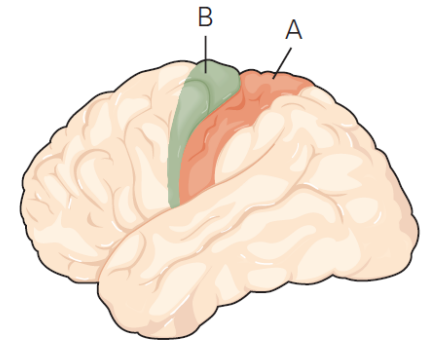
Lateral

B Motor homunculus

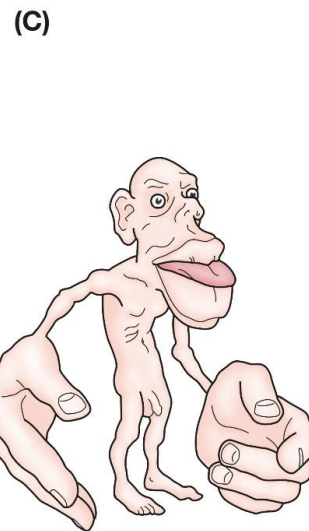
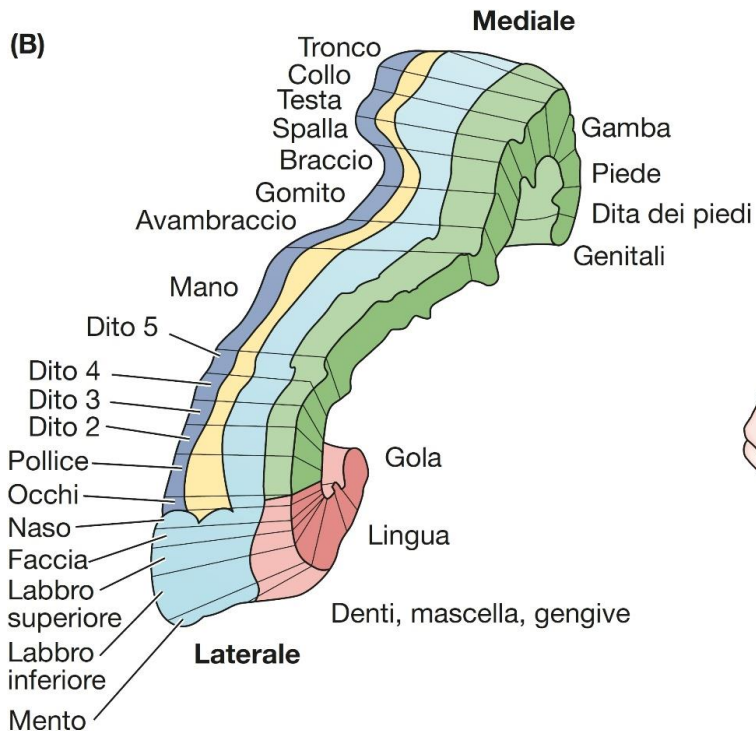
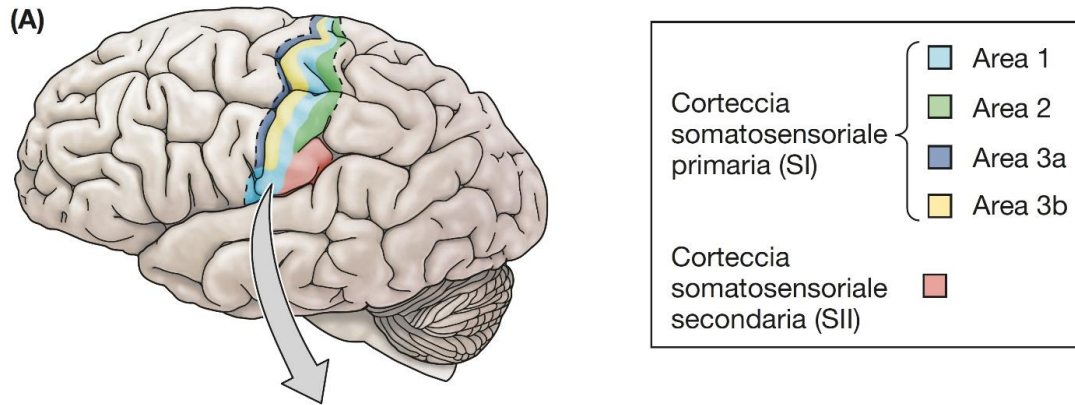


Medial

Lateral



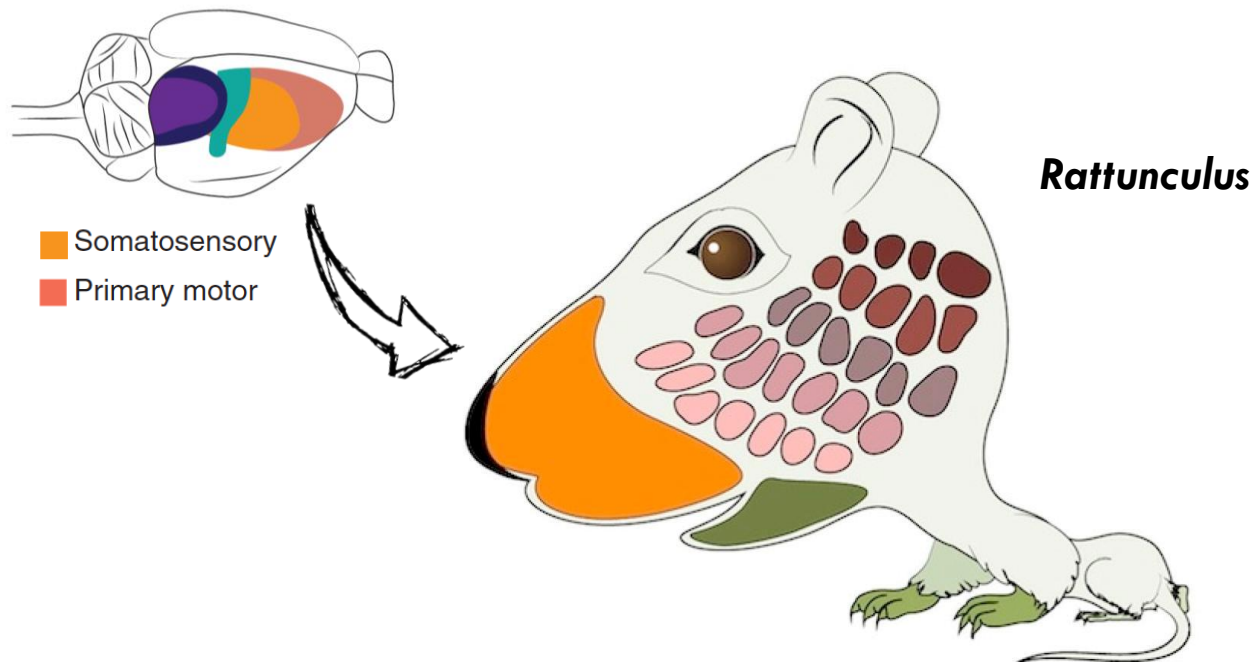
Organizzazione topografica della corteccia



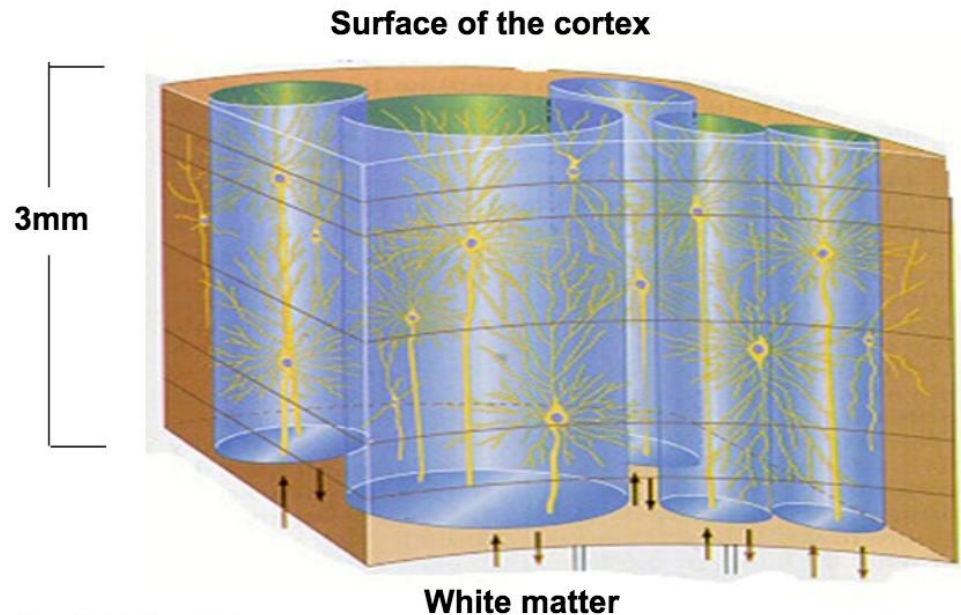
- Ognuna delle 4 aree di Brodmann della SI (3a, 3b, 1, 2) contiene una completa rappresentazione o **mappa topografica (o somatotopica)** del corpo umano.
- Le mappe **topografiche** non rappresentano il corpo umano nelle sue proporzioni reali, ma in funzione della loro rilevanza funzionale. L'**homunculus** somatosensoriale ha labbra, lingua e mani sproporzionatamente grandi, in quanto sono le zone più densamente innervate, del corpo.

Organizzazione topografica della corteccia

- L'organizzazione topografica della corteccia sensoriale è conservata anche in altre specie, ad esempio nel ratto, dove le parti più estese sono dedicate alle vibrisse.
- In altre parole, le parti del corpo più 'salienti' per ogni singola specie sono rappresentate in modo maggiore a livello di corteccia sensoriale



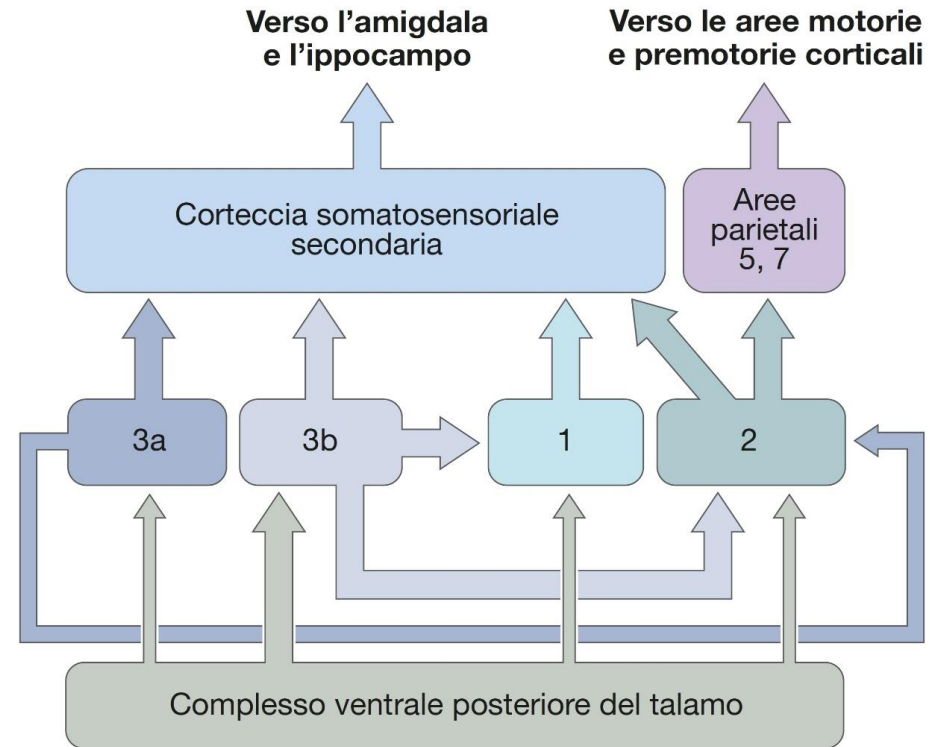
Colonne corticali



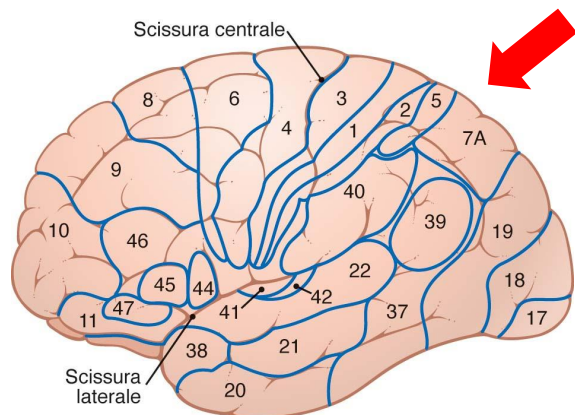
- La corteccia è organizzata in moduli verticali ripetuti chiamati **colonne corticali**
- Ogni colonna ha un diametro di **0.3-0.5 mm** e si estende attraverso i 6 strati della corteccia.
- I neuroni in una colonna svolgono funzioni simili. Ad es. una colonna può contenere i neuroni che rispondono a stimoli localizzati su un singolo dito.

Integrazione corticale

- Le diverse aree della corteccia SI ricevono input distinti dal talamo
 - 3b e 1 ricevono stimoli cutanei
 - 3a riceve stimoli propriocettivi
 - 2 riceve stimoli tattili e propriocettivi
- Tutte le aree della corteccia SI contattano la corteccia somato-sensoriale secondaria (SII), che a sua volta contatta strutture limbiche come l'amigdala e l'ippocampo → circuito fondamentale per **memoria e apprendimento tattile**
- Area 2 contatta la corteccia somatosensoriale associativa (parietale posteriore; aree 5 e 7), che a sua volta contatta la corteccia premotoria e motoria → **controllo movimenti volontari**



Integrazione corticale



Corteccia somatosensoriale associativa (aree 5 e 7 di Brodmann)

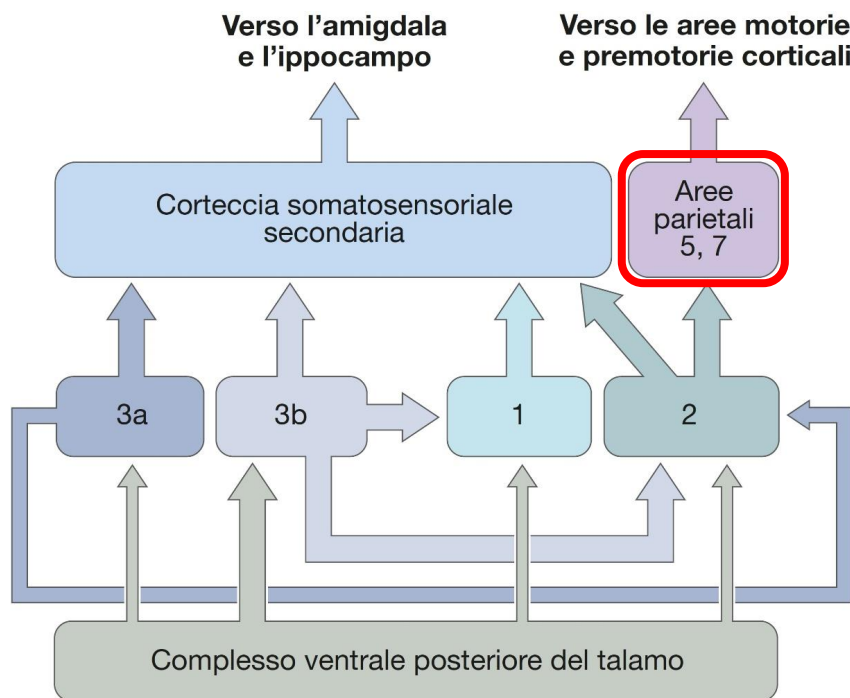
➤ Elaborazione di livello superiore.

Stimolazione elettrica di quest'area corticale può evocare sensazioni corporee complesse, ad es. la sensazione della presenza di un oggetto.

➤ Riceve input da:

- SI
- Talamo
- Corteccia visiva e uditiva

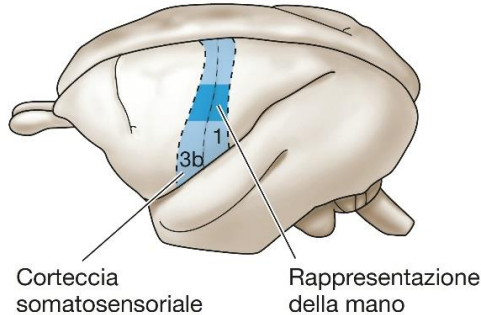
➤ Lesioni unilaterali alla corteccia associativa provocano **amorfosintesi: incapacità di percepire e rappresentare** la metà del corpo controlaterale alla lesione, spesso associata a **neglect syndrome**, che coinvolge anche lo spazio extracorporeo



Plasticità della corteccia cerebrale adulta

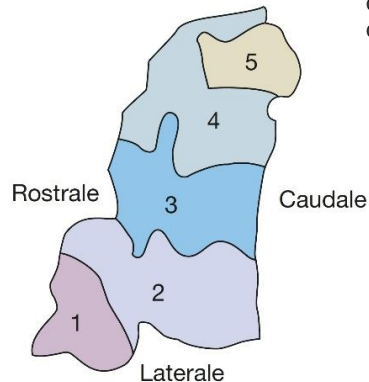
Ri-mappatura funzionale

(A) Encefalo di nictipiteco

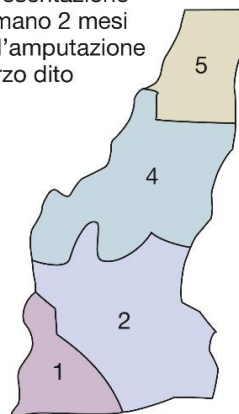


La mappa topografica della corteccia somatosensoriale non è fissa, ma cambia a causa di eventi traumatici (es. amputazione dito) o con l'apprendimento (es. imparare a suonare il pianoforte).

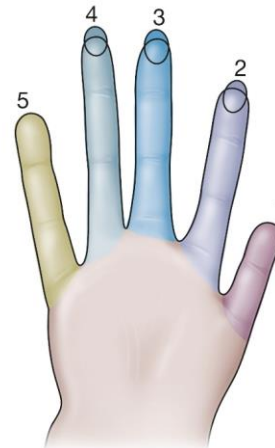
(B) Rappresentazione normale della mano



(C) Rappresentazione della mano 2 mesi dopo l'amputazione del terzo dito

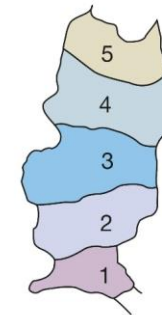


(A)



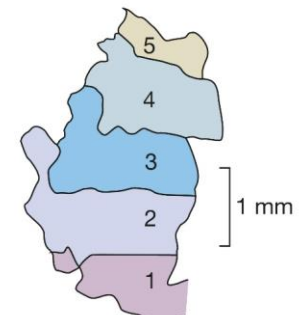
(B)

Prima della stimolazione differenziale



(C)

Dopo la stimolazione differenziale



Riassumendo



➤ I principali tipi di meccanocettori:

- terminazioni nervose libere
- corpuscoli di Meissner
- dischi di Merkel
- corpuscoli di Ruffini
- Corpuscoli di Pacini

➤ Vie centrali di trasmissione degli stimoli somatici:

- sistema colonne dorsali-lemnisco-midale per gli stimoli tattili

➤ La corteccia somatosensoriale:

- organizzazione topografica
- a colonne corticali
- Presenta plasticità

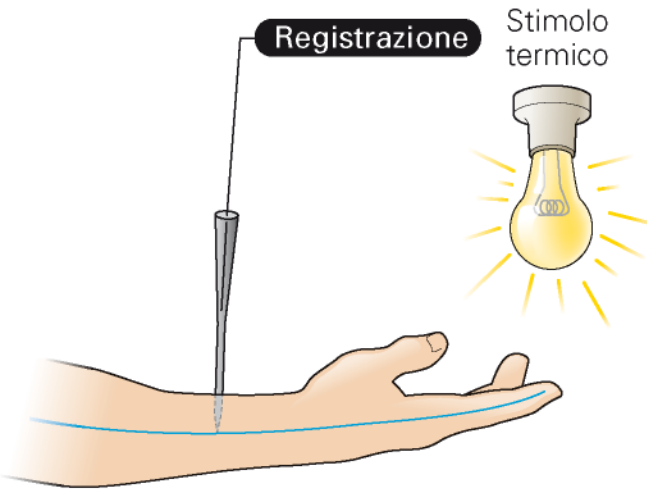
➤ **Lesioni corticali:** deficit specifici → dipendono dalla localizzazione

PROGRAMMA DETTAGLIATO SISTEMA SENSORIALE 1

- **Introduzione al sistema sensoriale:** Il potenziale di recettore; Elaborazione e trasmissione del segnale.
- **Meccanoccezione:** Recettori tattili; Vie centrali di trasmissione degli stimoli somatici; Corteccia somatosensoriale I e II; Campo recettivo e Dermatomi.
- **Nocicezione:** Nocicettori; Vie centrali di trasmissione degli stimoli dolorosi; Perdita sensoriale dissociata e Dolore riferito; Controllo discendente del dolore; Effetto placebo; Controllo a cancello del dolore; Dolore dagli organi interni; Sensibilizzazione; Mal di testa; Arto fantasma.
- **Termocezione:** Termocettori; Vie centrali di trasmissione degli stimoli termici.

Base neuronale del dolore

(A)

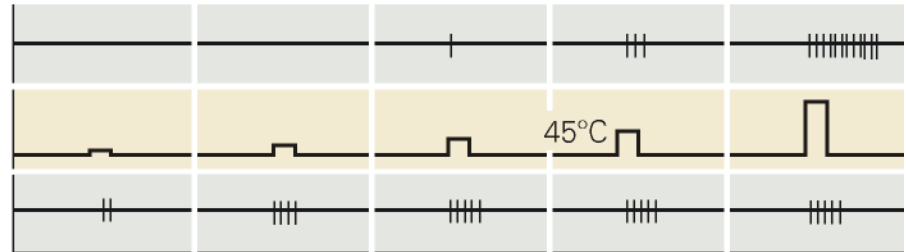


(B)

Nocicettore

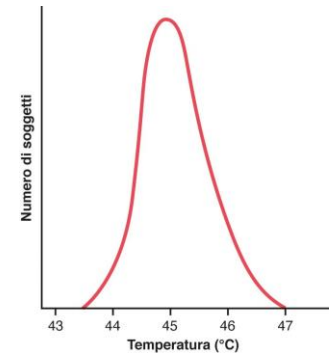
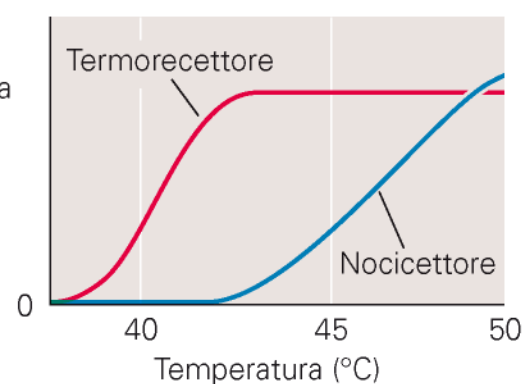
Stimolo

Termorecettore
non nocicettivo



(C)

Ampiezza della
risposta delle
fibre afferenti
(potenziali
d'azione al
secondo)



La **nocicezione** coinvolge **neuroni specializzati**, e **non** semplicemente un'attività più intensa degli stessi neuroni che rispondono a stimoli innocui.

- Registrazione dell'attività nervosa su volontari
- Nel range di stimoli dolorosi, gli **assoni dei termocettori** saturano e mantengono la stessa frequenza di scarica osservata a temperature più basse,
- mentre gli **assoni nocicettivi** aumentano progressivamente la loro attività (**soglia del dolore** $\approx 43^\circ\text{C}$, valore a cui inizia il danno tissutale)

Nocicezione e termocezione

TABLE 9.1 ■ Somatosensory Afferents That Link Receptors to the Central Nervous System

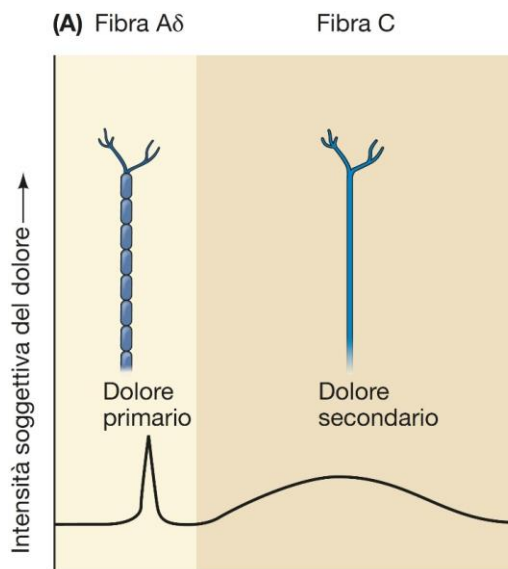
Sensory function	Receptor type	Afferent axon type ^a	Axon diameter	Conduction velocity
Proprioception	Muscle spindle	Ia, II	13–20 μm	80–120 m/s
Touch	Merkel, Meissner, Pacinian, and Ruffini cells	A β	6–12 μm	35–75 m/s
Pain, temperature	Free nerve endings	A δ	1–5 μm	5–30 m/s
Pain, temperature, itch, non-discriminative touch	Free nerve endings (unmyelinated)	C	0.2–1.5 μm	0.5–2 m/s

1. Dolore primario a carattere acuto

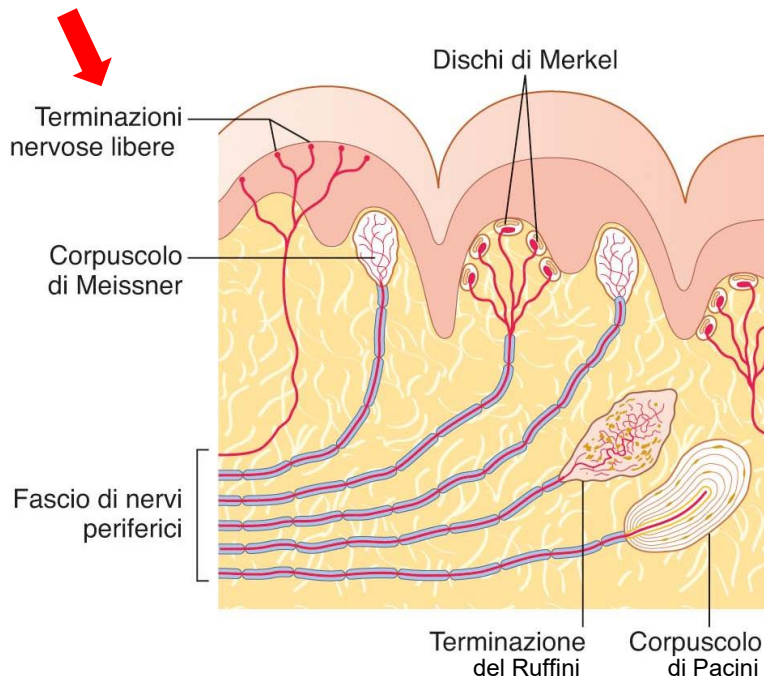
- Insorge in ~ 0.1 s
- Mediato da **fibre A δ mieliniche** (relativamente veloci)
- Percepito soprattutto in seguito a **danni cutanei**

2. Dolore secondario a carattere diffuso

- Compare dopo ~ 1 s e **persiste più a lungo**
- Mediato da **fibre C amieliniche** (ancora più lente)
- Percepito in seguito a **danni cutanei e viscerali**



Nocicettori



I **nocicettori** presentano **terminazioni nervose libere**, distribuite:

- negli **strati superficiali della pelle**
- in **tessuti interni** come **periostio**, **pareti arteriose**, **superfici articolari**, **falce e tentorio della dura**
- **Molte strutture interne** hanno una **scarsa innervazione nocicettiva** → un **danno esteso** provoca **dolore diffuso**

Gli **stimoli dolorosi** possono essere:

- **meccanici, termici o chimici** (es. acidità)
Ischemia: dolore di tipo **chimico** (ridotto apporto di ossigeno e rimozione di metaboliti → cellule ischemiche **rilasciano ioni K^+ , acido lattico, bradichinina, prostaglandine e istamina**)
- **Spasmi** → dolore di tipo **meccanico**

Fibre A δ → ce ne sono di sensibili soprattutto a **stimoli meccanici o termici**

Fibre C → **polimodali**, ce ne sono di sensibili soprattutto a **stimoli meccanici o termici o chimici**

Capsaicina e recettori TRPV1

➤ La **capsaicina** (piccantezza dei peperoncini), attiva un sottogruppo di **fibre C nocicettive** (nocicettori polimodali) aprendo **canali transient receptor potential (TRP)** permeabili a **Na⁺ e Ca²⁺** (→ potenziale di recettore depolarizzante).

➤ Il principale di questi canali è **TRPV1**, attivato da:

- **Capsaicina**
- **Acidità (H⁺)**
- **Anandamide** (ligando endogeno dei recettori cannabinoidi)
- **Calore > 43 °C**

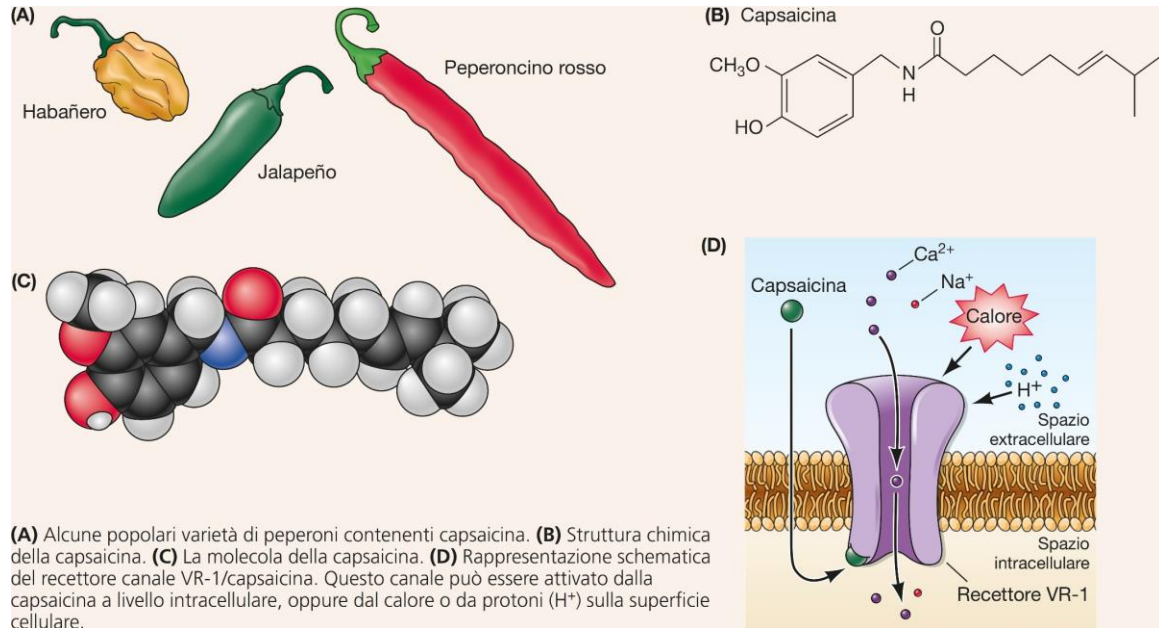
➤ La capsaicina agisce da **irritante**, innescando **reazioni protettive** sulle mucose orali

➤ **Bruciore e iperalgesia** se iniettata nella pelle

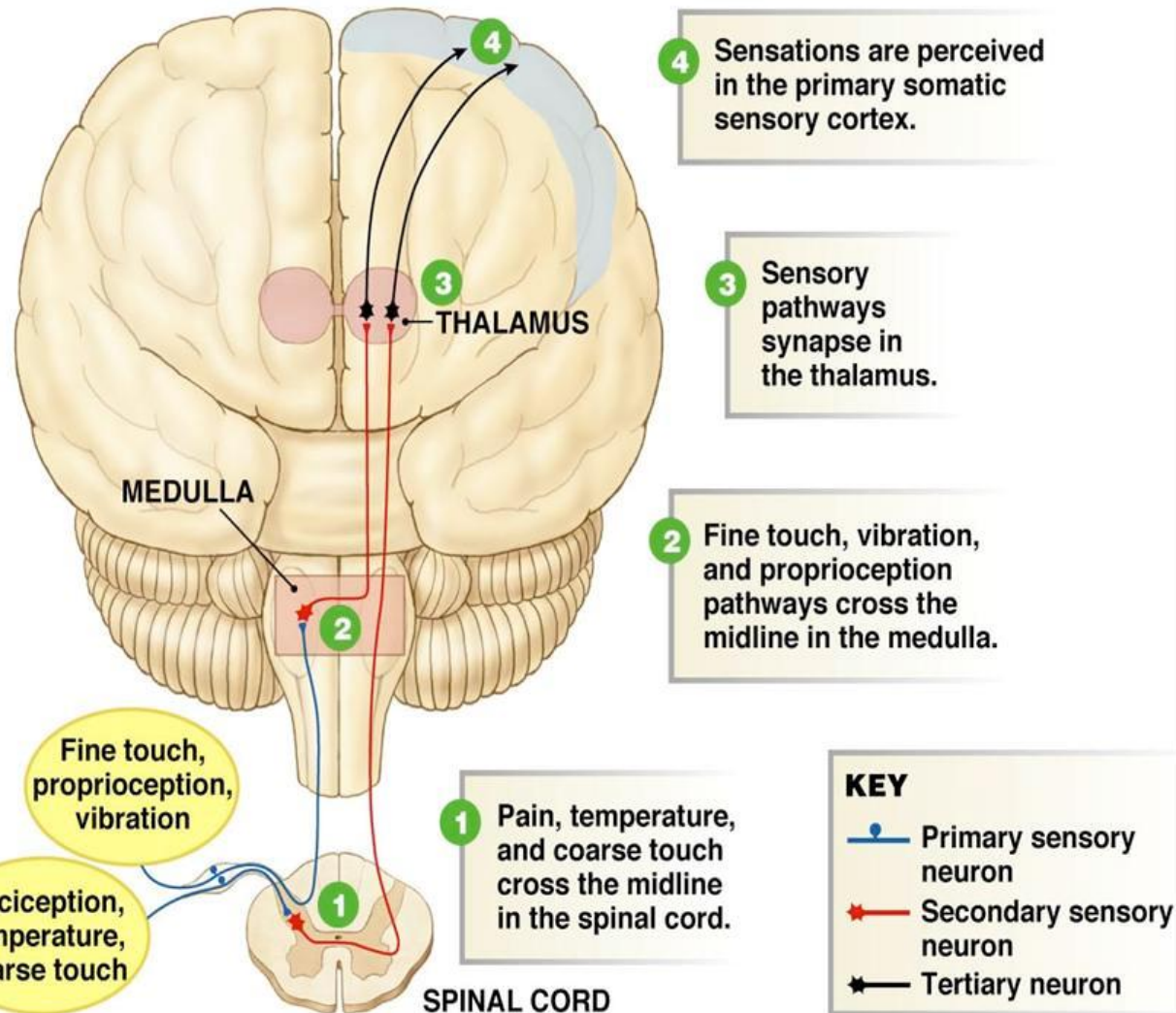
➤ **Desensibilizzazione** dei nocicettori dopo applicazioni ripetute, causa ridotta liberazione di **sostanza P, VIP e somatostatina**

➤ **Uso clinico come agente analgesico e antinfiammatorio**

- Applicazioni topiche (crema **0,075%**) per **artrite, nevralgie post-erpetiche o trigeminali, dolore post-mastectomia**



Vie centrali di trasmissione degli stimoli somatici

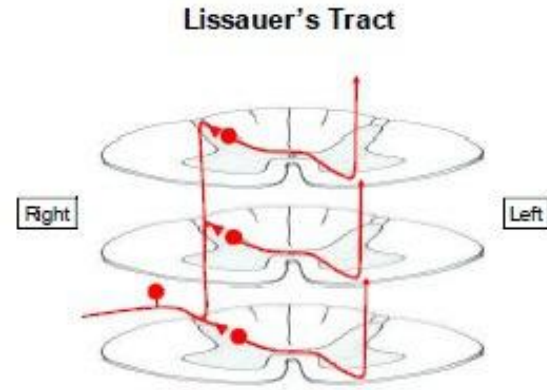
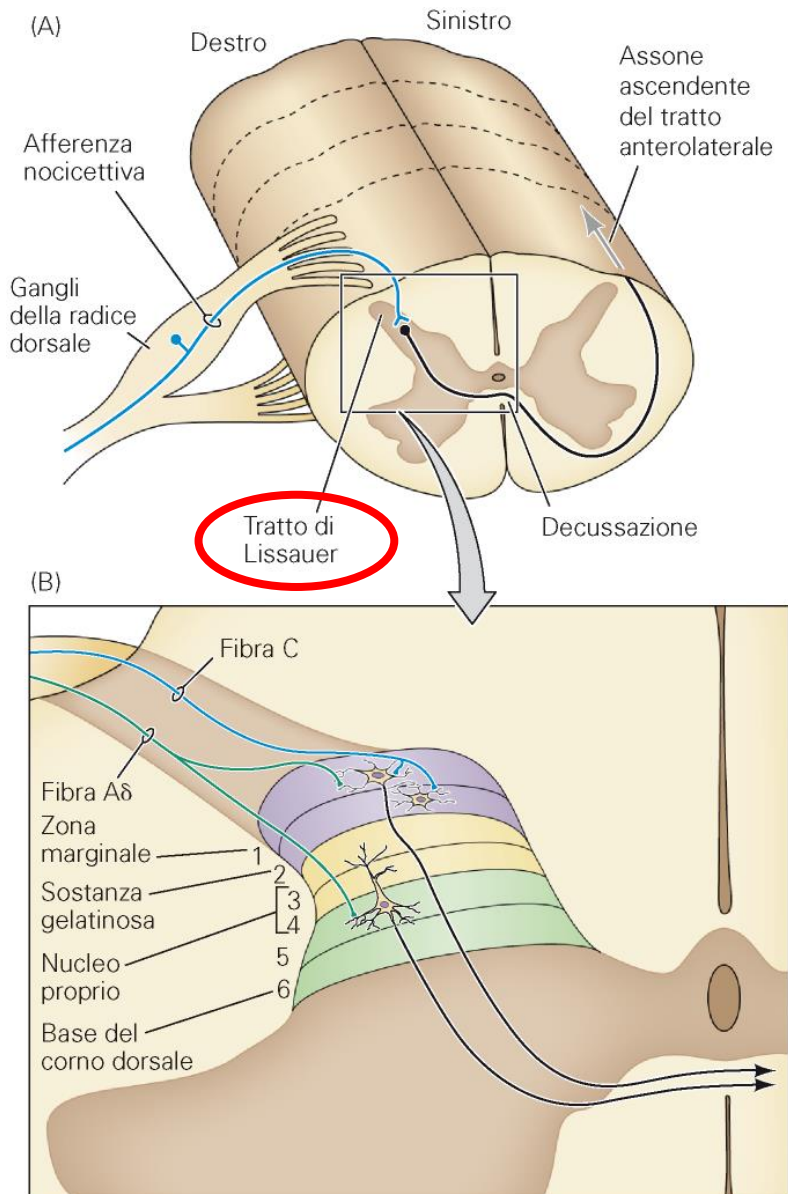


Soma dei **neuroni sensoriali primari** nei **gangli delle radici dorsali (SNP)** → sinapsi su **neuroni sensoriali secondari** o **nel midollo spinale** (nocicezione, temperatura, stimoli tattili grossolani) o **nel bulbo** (sensazioni tattili fini).

I neuroni secondari decussano e raggiungono **neuroni sensoriali terziari** in un nucleo specifico del **talamo** del lato opposto.

Il talamo proietta alla **corteccia somatosensoriale primaria** (parte anteriore del lobo parietale)

Trasmissione dei segnali nocicettivi



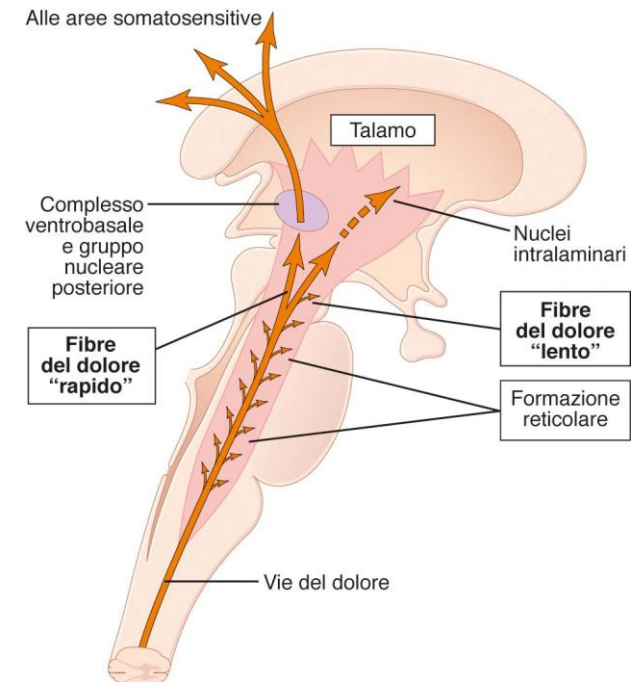
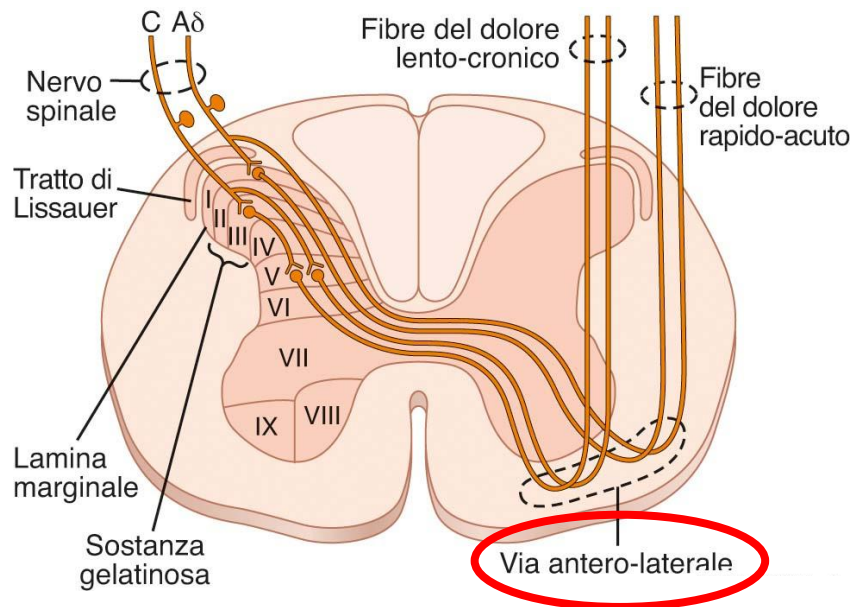
Quando gli **assoni dei nocicettori** raggiungono il **corno dorsale del midollo spinale**, si dividono in **collaterali ascendenti e discendenti**, formando il **tratto dorsolaterale di Lissauer**.

- Gli **assoni del tratto di Lissauer** risalgono o discendono di **1–2 segmenti spinali** prima di penetrare nella **sostanza grigia del corno dorsale**
- All'interno del corno dorsale, emettono **ramificazioni** che **contattano i neuroni di secondo ordine**
- I neuroni di secondo ordine **decussano**

Trasmissione dei segnali nocicettivi

I neuroni di secondo ordine formano il **sistema anterolaterale** che contiene due vie principali:

- **Via rapida delle fibre A δ → tratto neo-spino-talamico**
→ dolore acuto, ben localizzato
- **Via lenta delle fibre C → tratto paleo-spino-talamico**
→ dolore sordo, diffuso e prolungato



Via delle fibre A δ → proietta al nucleo ventrale posteriore laterale (VPL) del talamo
→ **corteccia somatosensoriale** → sistema discriminativo-sensoriale

Via delle fibre C → proietta ai nuclei talamici interlaminari e a diversi nuclei subcorticali
→ sistema affettivo-motivazionale

Sistema neo-spino-talamico anterolaterale

(riconoscimento discriminativo-sensoriale: localizzazione, intensità e qualità del dolore)

Neuroni di terzo ordine

Soma nel talamo, i loro assoni contattano la corteccia somatosensoriale



Neuroni di secondo ordine

Soma in lamine del midollo spinale, i loro assoni decussano e formano il **sistema anterolaterale / tratto neospinotalamico**, contattano il nucleo talamico **VPL** (lo stesso della colonna dorsale lemnisco-mediale)

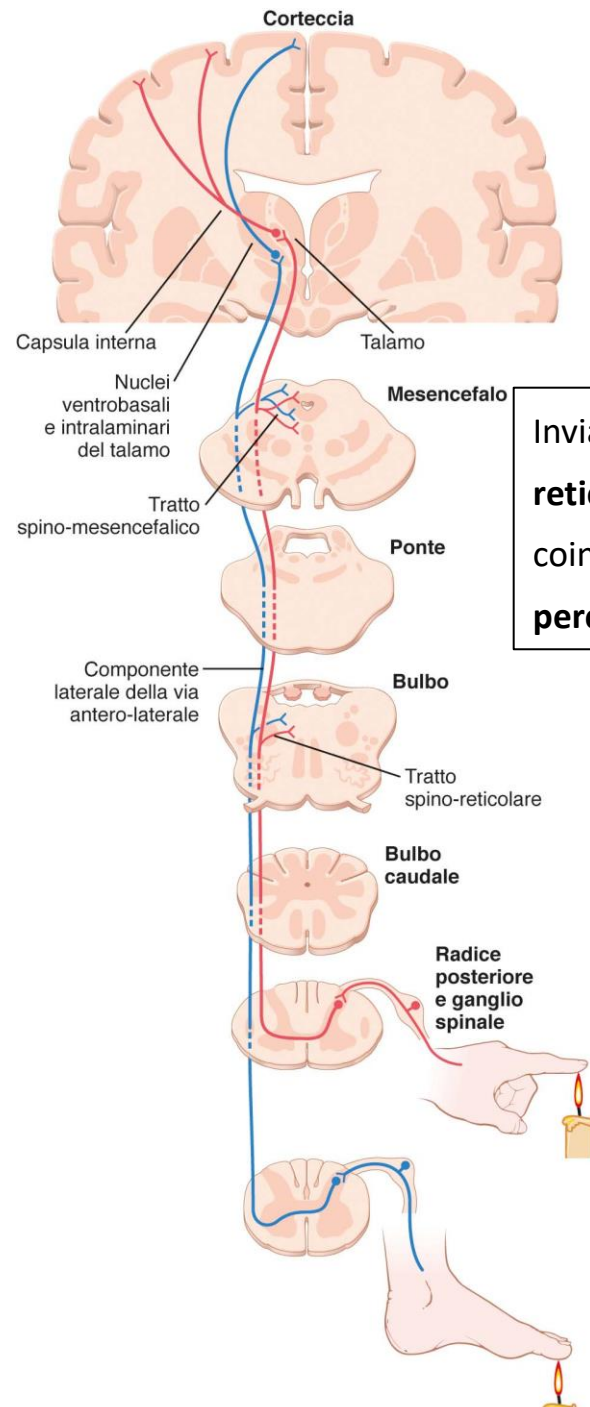


Neuroni di primo ordine

neuroni sensoriali con soma nei gangli dorsali, i loro assoni contattano neuroni nella materia grigia del midollo spinale.

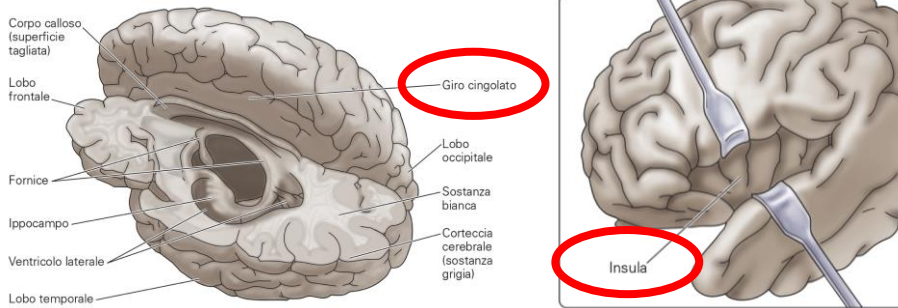
Inviano **collaterali** alla **formazione reticolare del tronco encefalico**, coinvolta nella **modulazione e percezione integrata del dolore**

La **localizzazione accurata del dolore dipende dall'integrazione** tra le informazioni provenienti dai **nocicettori** (via neo-spino-talamica) e quelle dei **meccanocettori tattili** (via lemnisco-mediale).



Sistema paleo-spino-talamico anterolaterale

(**aspetti affettivo-motivazionali del dolore: sensazione spiacevole, paura, ansia...**)

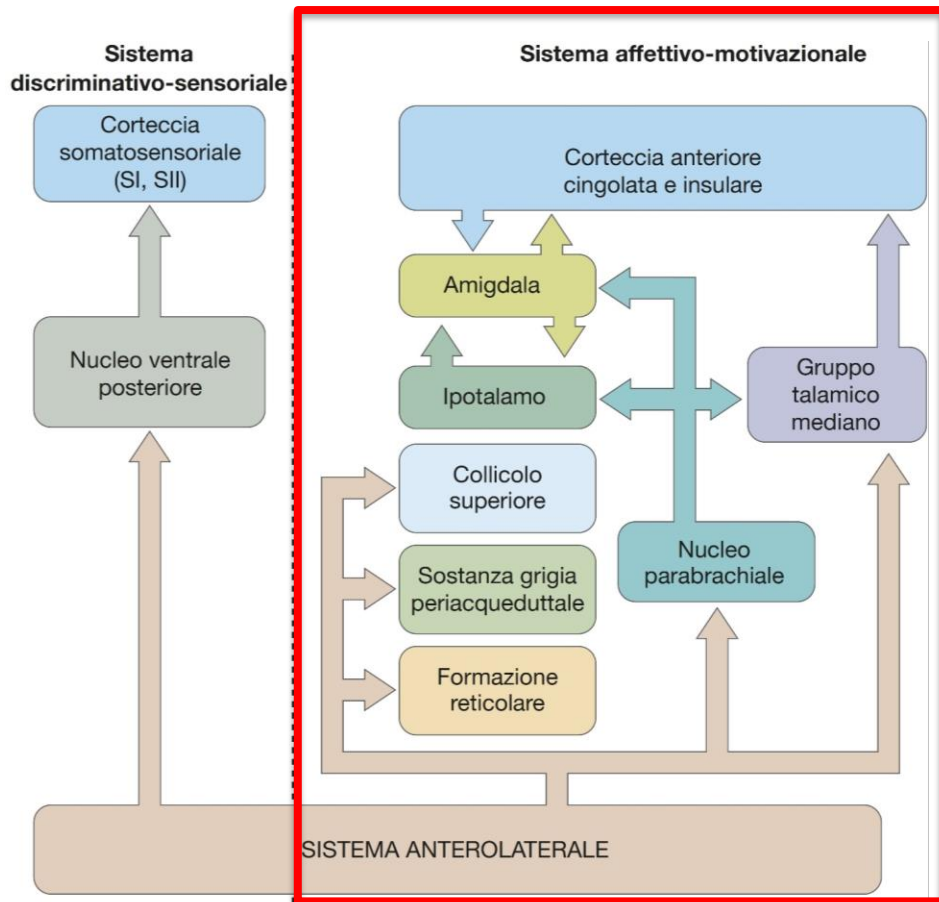


Contatta diverse strutture del tronco encefalico:

- **Formazione reticolare**
- **Sostanza grigia periacqueduttale (PAG)**
- **Strati profondi del collicolo superiore**
- **Nucleo parabrachiale del ponte rostrale**

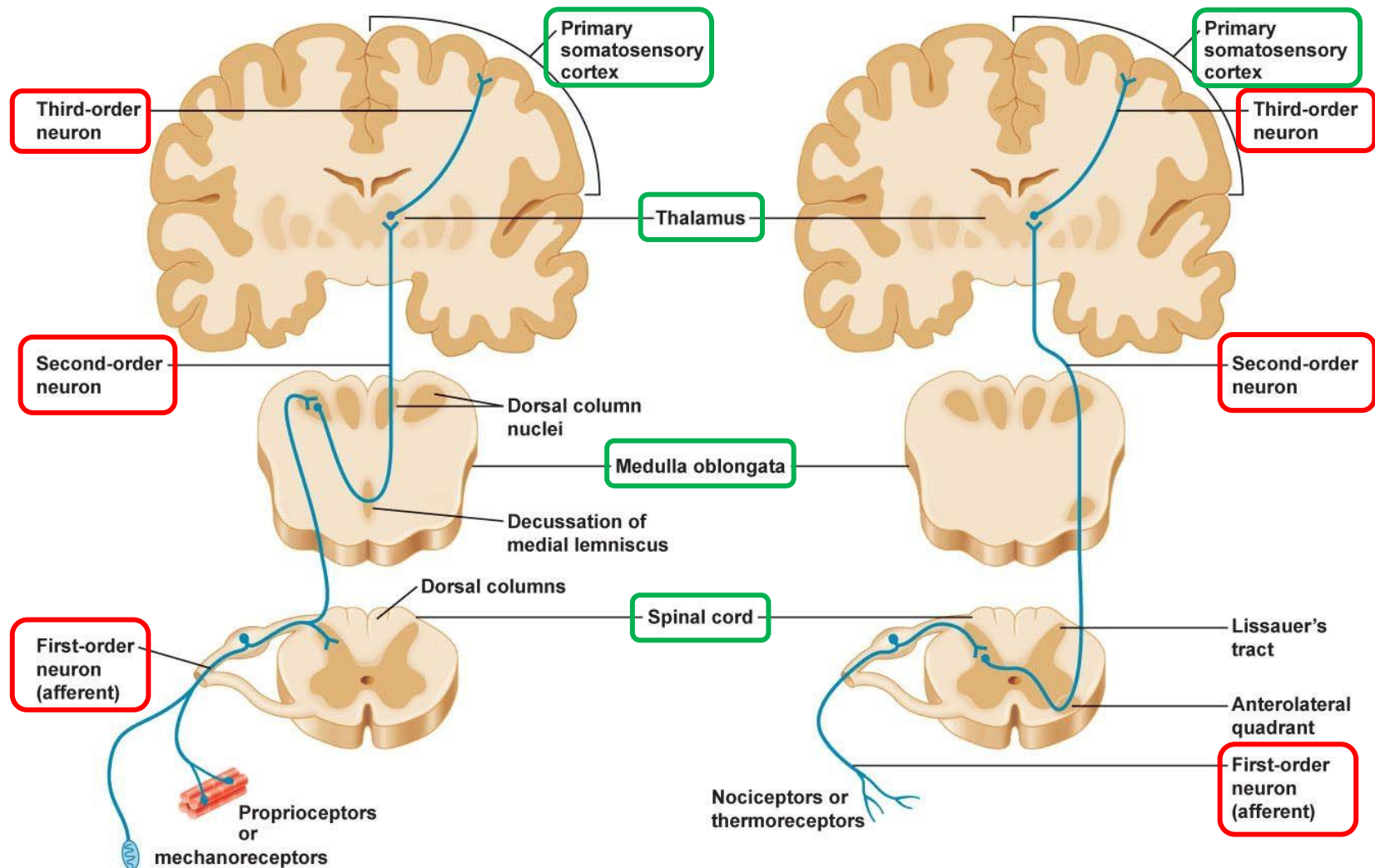
Il **nucleo parabrachiale** invia segnali del all'amigdala, all'ipotalamo e ai **nuclei talamici mediali**.

I **nuclei talamici mediali** (che ricevono anche input diretti dagli assoni anterolaterali), insieme ad amigdala e ipotalamo, proiettano alla **corteccia cingolata anteriore** e all'**insula**, dove vengono elaborate le **componenti emotive e motivazionali del dolore**.



Sistema colonna dorsale lemnisco-mediale

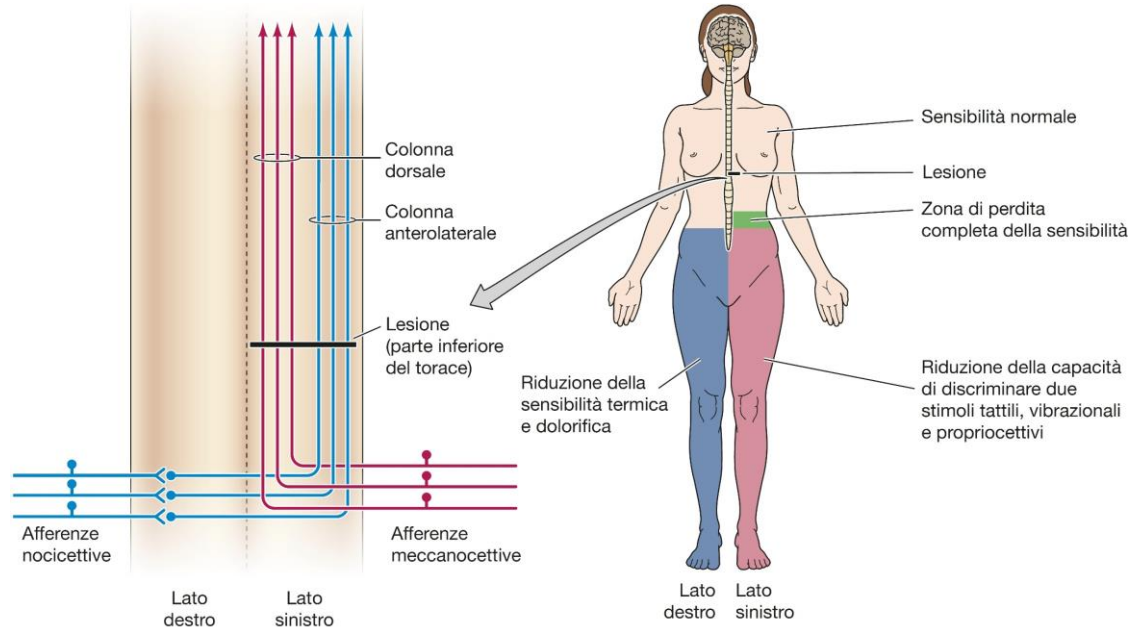
Sistema anterolaterale



(a) Dorsal column–medial lemniscal pathway

(b) Spinothalamic tract

Perdita sensoriale dissociata



A causa della **diversa sede di decussazione** delle vie sensitive, una **lesione unilaterale del midollo spinale** provoca:

- **Perdita di tatto, pressione, vibrazione e propriocezione**
→ sul **lato ipsilaterale** (per interruzione del **sistema delle colonne dorsali–lemnisco mediale**)
- **Perdita di dolore e temperatura**
→ sul **lato controlaterale** (per interruzione del **sistema anterolaterale**)

I deficit riguardano tutte le aree corporee **innervate dai segmenti midollari inferiori** rispetto al livello della lesione → **Questo quadro è tipico delle lesioni midollari e aiuta a localizzare il livello della lesione in base ai dermatomi coinvolti.**

Dolore riferito

- Nel **corno dorsale del midollo spinale** sono pochi i neuroni del secondo ordine dedicati esclusivamente al **dolore viscerale**.
- Il dolore proveniente dagli **organi interni** generalmente è trasmesso da **neuroni che ricevono anche afferenze cutanee**.
→ una **disfunzione viscerale** può essere **percepita dal paziente come dolore cutaneo**.
es.: Angina pectoris causata da insufficiente afflusso di sangue al cuore è riferita come dolore alla parte superiore della gabbia toracica con irradiazione a braccio e mano sinistra

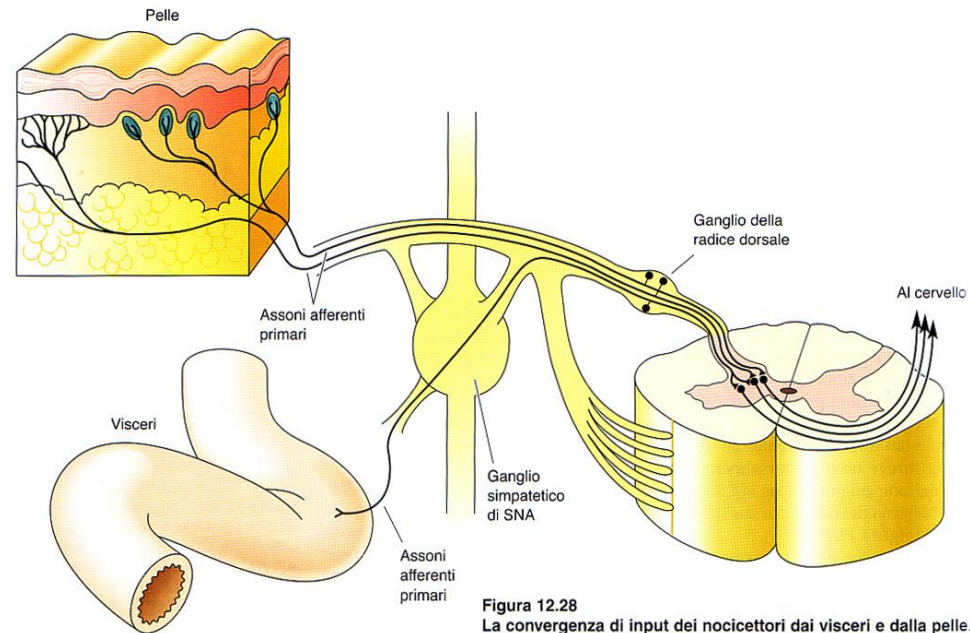
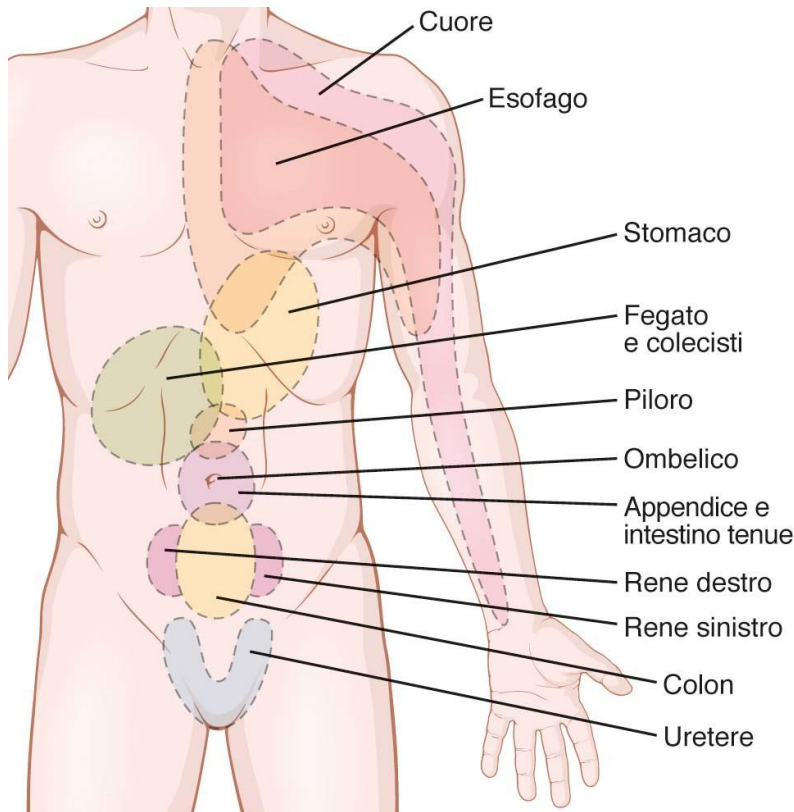


Figura 12.28
La convergenza di input dei nocicettori dai visceri e dalla pelle.

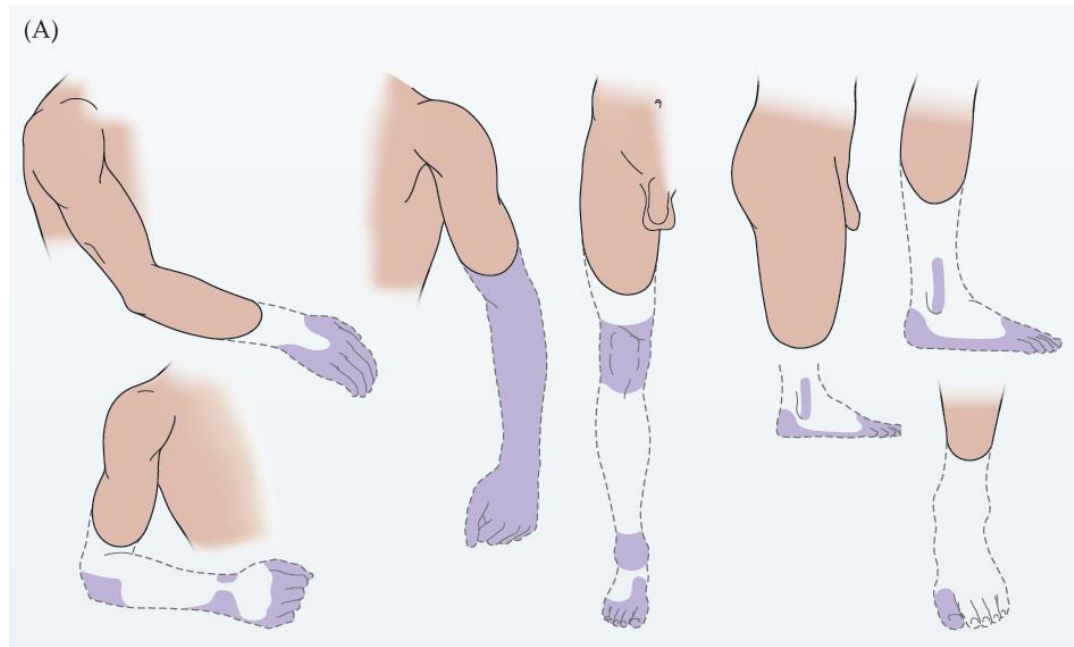
Arti fantasma e dolori fantasma

In seguito all'amputazione di un arto, quasi tutti i pazienti hanno l'illusione che l'arto sia ancora presente. Questa illusione può persistere per anni; nel tempo di solito si affievolisce ma in alcuni casi può anche diventare più vivida.

In alcuni casi assieme alla percezione dell'arto fantasma si sviluppa la percezione del 'dolore fantasma' (**formicolio pungente o bruciore nella parte mancante**), che può diventare più serio e debilitante.

La base neurofisiologica è probabilmente una 'plasticità maladattativa' che avviene a livello delle mappe topografiche corticali, per cui neuroni corticali che inizialmente rispondevano a regioni dell'arto amputato diventano responsivi ad altre regioni adiacenti del corpo.

Bambini nati senza un arto sviluppano sensazioni fantasma → il nostro cervello sviluppa intrinsecamente una rappresentazione completa del corpo anche se una parte non si sviluppa.



Dolori fantasma: scatola a specchio

- **Razionale:** la visione potrebbe normalizzare percezioni somatosensoriali aberranti e comandi motori indirizzati all'arto mancante.
- Questa semplice soluzione 'low-tech' è in grado di apportare un significativo sollievo dal dolore
- soluzioni più tecnologicamente avanzate di realtà virtuale o realtà aumentata potrebbero avere un'efficacia ancora maggiore.

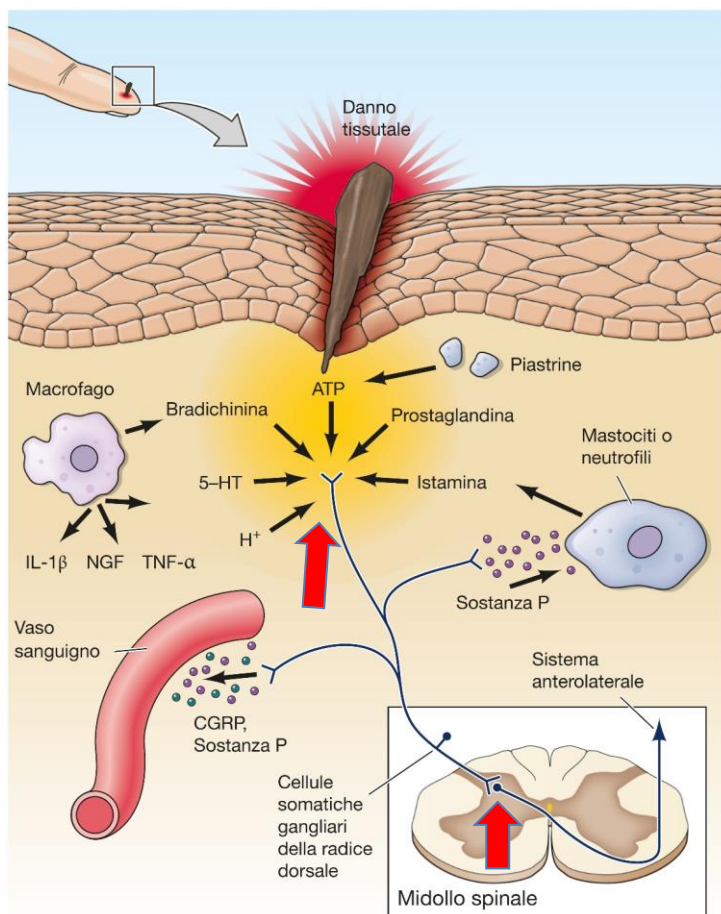


(B) Illustrazione della scatola a specchio, progettata da Ramachandran per alleviare il dolore fantasma conseguente a perdita di un arto superiore. Il soggetto vede il proprio arto intatto e la sua immagine riflessa in uno specchio mentre esegue movimenti simmetrici, realmente con la mano rimanente e virtualmente con la corrispondente fantasma. In alcuni soggetti, questa esperienza produce immediatamente il movimento dell'arto fantasma, con un grado significativo di sollievo dalla sensazione di dolore.

Iperalgesia

In seguito ad un danno tissutale, stimoli anche leggeri nell'area danneggiata sono percepiti come molto dolorosi.

Es.: aumentata sensibilità alla temperatura dopo una scottatura.

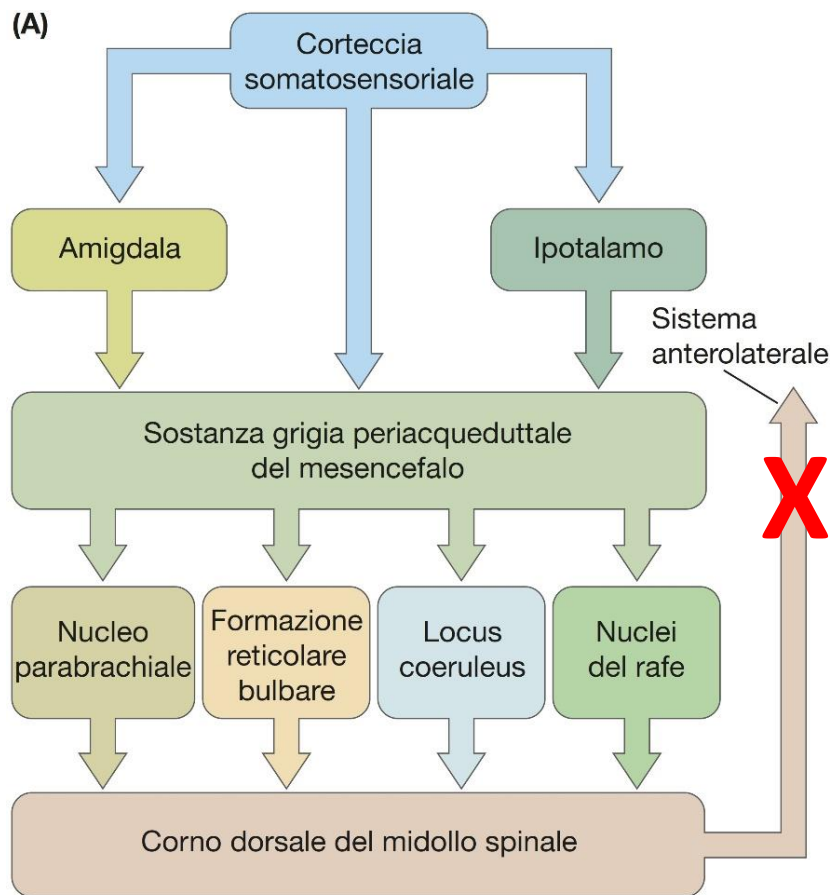


- **Sensibilizzazione periferica (iperalgesia primaria):**
avviene in seguito al rilascio di numerose sostanze infiammatorie nel sito della ferita (ATP, prostaglandine, sostanza P, IL-1 β , TNF- α , NGF, H⁺,...) che interagiscono con i canali ionici responsabili dei potenziali di recettore sui **terminali degli assoni nocicettivi** (es. TRPV1, canali Na⁺ TTX-resistenti)
→ abbassano la soglia di attivazione delle afferenze nociceptive
- **Sensibilizzazione centrale (iperalgesia secondaria):**
aumento di eccitabilità dei **neuroni nel corno dorsale del midollo spinale** a seguito di fenomeni di plasticità sinaptica
- Aspirina e ibuprofene agiscono inibendo l'enzima COX (cicloossigenasi) che partecipa alla sintesi delle prostaglandine.

Dolore neuropatico

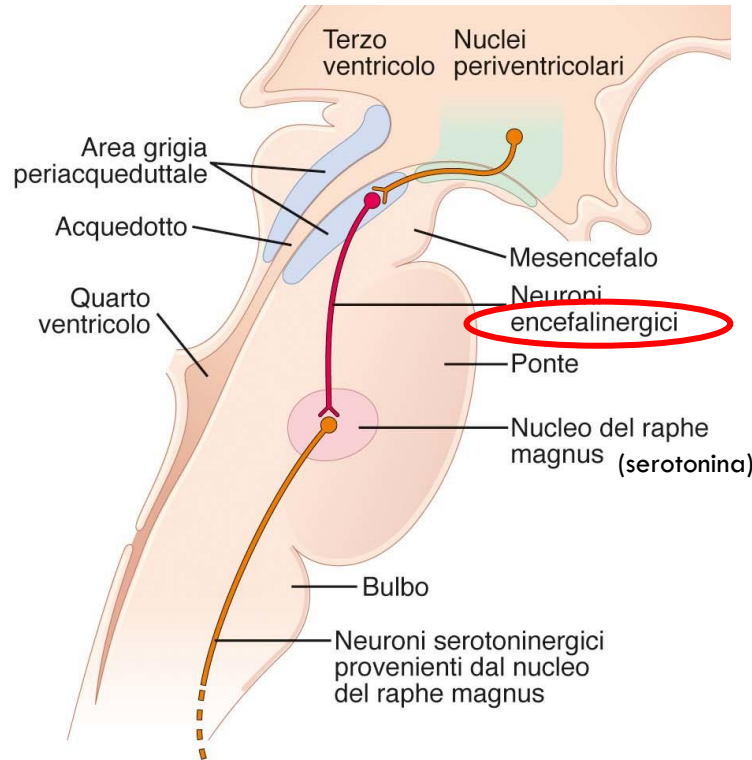
- Con la **guarigione dei tessuti**, la **sensibilizzazione periferica e centrale** tende a diminuire e la **soglia del dolore** ritorna ai livelli normali.
- Tuttavia, quando vengono **danneggiate le fibre nervose afferenti** o le **vie centrali**, la sensibilizzazione può **persistere**.
 - Questo porta al **dolore neuropatico**:
una **condizione cronica e intensa**, difficile da trattare con i comuni analgesici
- Cause principali:
Diabete, AIDS, sclerosi multipla, traumi, ictus
- Caratteristiche cliniche:
 - Può insorgere **spontaneamente**, senza stimolo
 - Può essere provocato da **stimoli lievi** (tatto, pressione, variazioni di temperatura)
 - Descritto come:
 - **bruciore continuo**, alternato a momenti di **dolore lancinante , acuto o scariche elettriche**

Controllo discendente del dolore



- La **stimolazione elettrica di specifiche aree cerebrali** può **ridurre la percezione del dolore** (**effetto analgesico**)
→ esistono **vie discendenti** che regolando la **trasmissione degli stimoli nocicettivi**.
- Queste vie originano da:
 - **Corteccia**
 - Passano attraverso **amigdala** e **ipotalamo**
 - Raggiungono la **sostanza grigia periacqueduttale (PAG)**
 - La **PAG**, tramite nuclei intermedi del tronco encefalico, proietta alle **corna dorsali del midollo spinale**, esercitando un **controllo a feedback negativo** sulla percezione del dolore

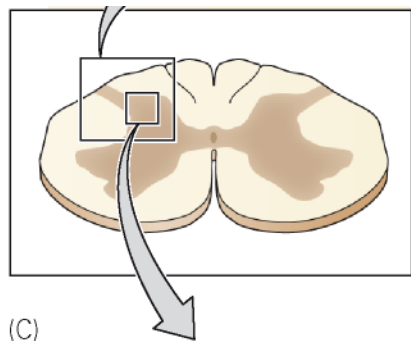
Controllo discendente del dolore



➤ **Oppioidi endogeni (encefaline, endorfine e dinorfine)** sono state identificate nelle aree coinvolte negli effetti analgesici

➤ A livello di midollo spinale, l'effetto analgesico si realizza tramite:

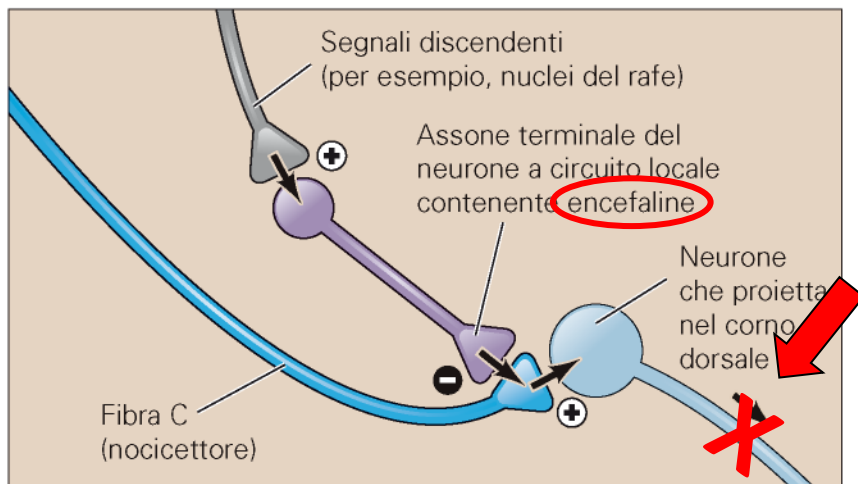
- **Inibizione presinaptica** delle terminazioni delle **fibre Aδ e C**



➤ Gli **oppioidi esogeni mimano** l'azione degli **oppioidi endogeni**,

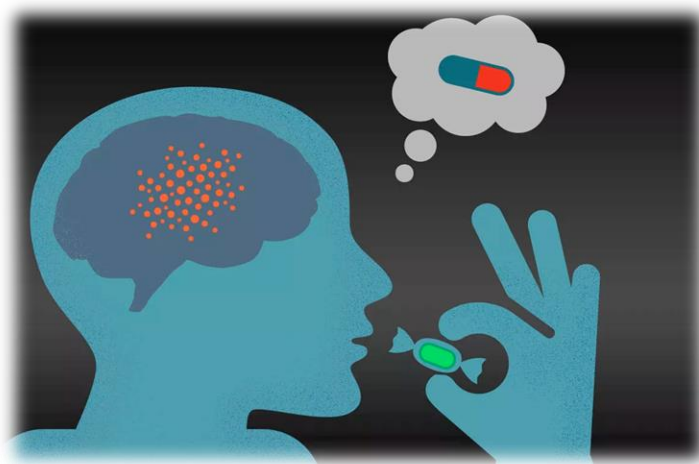
→ **silenziano il firing dei nocicettori**

→ **inibiscono la trasmissione** dell'input doloroso verso il **SNC**



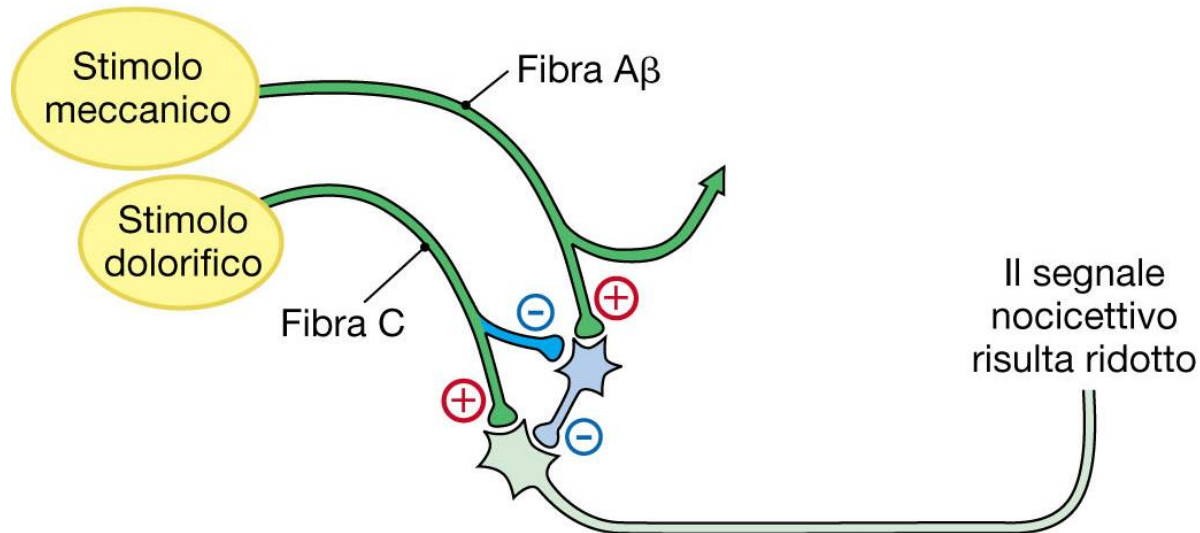
Effetto placebo

- Lo stesso stimolo nocivo può essere percepito come più o meno doloroso a seconda del contesto perché è soggetta a modulazione da parte del SNC.
- L'effetto placebo è una risposta fisiologica alla somministrazione di un rimedio inerte dal punto di vista farmacologico. **L'effetto placebo è a tutti gli effetti 'reale'**, e coinvolge il rilascio di oppioidi endogeni (è inibito dal naloxone, un antagonista competitivo dei recettori degli oppiacei).
- La controparte negativa è **l'effetto nocebo**: l'aspettativa di provare dolore o affetti avversi può provocare effettivamente manifestazioni 'patologiche'.



Gate theory of pain (Teoria del cancello del dolore)

(c) Il dolore può essere modulato dall'arrivo simultaneo di uno stimolo meccanico.



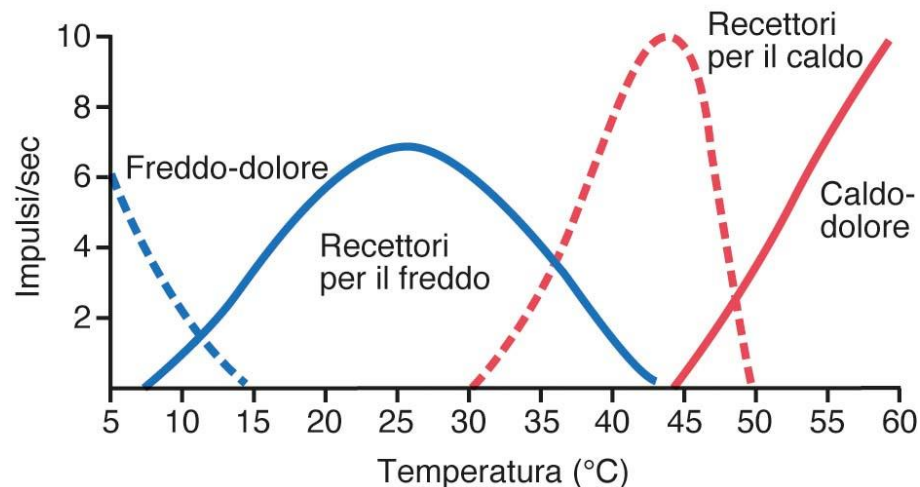
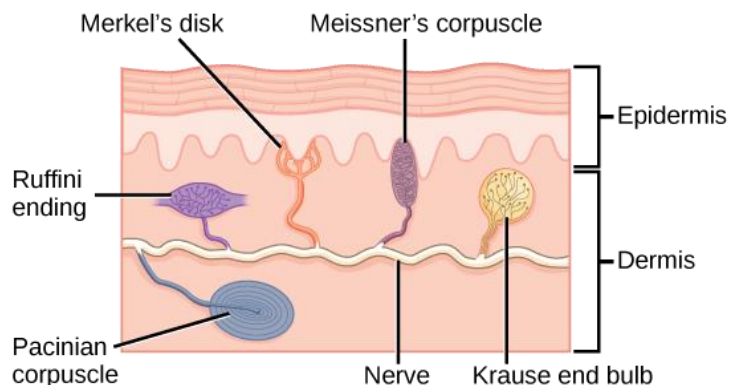
➤ La 'teoria del cancello del dolore' (*gate theory of pain*) propone un'interazione funzionale tra meccanorecettori e nocicettori nel midollo spinale.

- L'attivazione dei **meccanorecettori** nella stessa area dello stimolo doloroso
→ **attiva interneuroni inibitori**
→ che **inibiscono i neuroni di secondo ordine** della via nociceptiva
- **Risultato:** la trasmissione del dolore si riduce.

Questo spiegherebbe perché **premere o massaggiare** la zona colpita **allevia il dolore**.

Termocezione

Gelo	Freddo intenso	Freddo	Indifferenza	Caldo	Caldo intenso	Caldo urente
------	----------------	--------	--------------	-------	---------------	--------------



➤ Tre tipi di recettori per la sensibilità termica:

- **Caldo:** terminazioni nervose libere (fibre C)
- **Freddo:** corpuscoli di **Krause** (fibre **Aδ** ramificate con diramazioni incapsulate, subito al di sotto dell'epidermide) e terminazioni nervose libere
- **Nocicettori termici:** attivati da temperature **estreme** (caldo o freddo)

➤ I recettori per **caldo e freddo** si trovano **subito sotto l'epidermide**

➤ Esiste un rapporto di **3-10:1** a favore dei recettori per il **freddo**

➤ La **densità** varia:

- alta su **labbra e dita**
- bassa su **tronco e arti**

➤ Le **curve di attivazione** dei recettori sono **parzialmente sovrapposte** → la **percezione della temperatura** deriva dall'attivazione **relativa** dei vari recettori

➤ Temperature **estreme** attivano **solo i nocicettori** → percezione di **dolore termico**

➤ Le **vie centrali** di trasmissione degli stimoli termici sono per lo più parallele a quelle della nocicezione

Riassumendo



- **Nocicettori e meccanocettori** sono distinti e seguono **vie centrali separate**
- La trasmissione del dolore avviene tramite le **vie spino-talamiche** (neo- e paleo-), che mediano:
 - Neo: la componente **discriminativa**
 - Paleo: la componente **affettiva**
- La **decussazione** a diversi livelli spiega la **perdita sensoriale dissociata**.
- Il **dolore riferito** deriva dalla **convergenza** di afferenze viscerali e somatiche nel midollo spinale
- **Dolore fantasma e arto fantasma**: esempi di **plasticità maladattativa**
- **Sensibilizzazione** dopo danno tissutale:
 - **Periferica e centrale**
- Il **controllo discendente del dolore** coinvolge:
 - **oppioidi endogeni** → base anche dell'**effetto placebo**
 - **meccanismo a cancello** → interazione tra stimoli **meccanici** e **chimici** nel **midollo spinale**
- **Termocezione**: mediata da recettori per **freddo, caldo** e **nocicettori termici**.