

# Elaborazione del “fenomeno dolore”

SERGIO FERRI

## Dimensioni del dolore

Nonostante la sua universalità e l'importanza che da sempre la comunità scientifica gli riconosce, il dolore è ancora oggi fra i problemi di più difficile comprensione. È certamente vero che la componente sensoriale, la cosiddetta *dimensione fisiologica-discriminativa* del dolore è fondamentale e consente, fra l'altro, di attribuirgli un particolare valore biologico in quanto segnale di danno e pericolo per l'integrità dell'organismo; è anche vero che, almeno in linea generale, il segnale viene registrato secondo un'intensità proporzionale allo stimolo applicato, tuttavia il “fenomeno” dolore non può essere così semplificato. È esperienza comune, infatti, che stimoli dolorosi della stessa intensità, lesioni di pari entità possono avere un riscontro molto diverso in relazione al soggetto che li subisce ed anche, nello stesso individuo, in momenti e situazioni differenti. Come sottolineato da numerosi Autori, il dolore non va considerato una sensazione specifica variabile, come altre modalità sensoriali, solo per la sua intensità. Alla sua definizione quali-quantitativa concorrono fattori non strettamente sensoriali ma soggettivi, individuali come la personalità dell'interessato, l'insieme delle sue caratteristiche emozionali ed intellettive, il suo assetto psicologico che ne forniscono la particolare *coloritura*. È riscontro non infrequente, d'altronde, come individui in condizioni di ansia o di depressione manifestino una più ridotta soglia di tollerabilità al dolore di cui esibiscono anche una esteriorizzazione abnorme con sviluppi, soprattutto nella forma cronicizzata, spesso esasperati e prolungati. Viceversa, in queste persone, una condizione dolorosa incruenta alimenta gli stati di ansia e depressione. Questo insieme di considerazioni sottolinea, in definitiva, il contributo della

*dimensione emozionale-affettiva*, accanto a quella fisiologica-discriminativa, all'elaborazione dell'esperienza dolorosa. Ma il fenomeno non si esaurisce ancora in questi confini: nel processo di elaborazione che porta un individuo a riconoscere un segnale come doloroso e a *definirlo* tale, concorrono altri fattori oltre a quelli sensoriali ed emozionali. È importante, infatti, la collocazione che il segnale stesso riceve all'interno delle esperienze personali del soggetto, il tipo di rapporti che questi ha stabilito con gli altri, con l'ambiente e la situazione contingente.

Ogni individuo si è costruito un suo particolare atteggiamento mentale nei confronti del dolore, secondo un processo di sviluppo maturativo, avviato sin dall'età infantile, quando incomincia a riconoscere gli stimoli, distingue quelli dannosi e ne valuta l'importanza.

Le esperienze della vita passata, delineate nelle loro caratteristiche qualitative e quantitative e collegate fra loro in un intricato complesso, vengono registrate nel ricordo con un processo di *memorizzazione* che fa riferimento ai modelli educativi e comportamentali propri del nucleo familiare e sociale di appartenenza, da cui ognuno viene condizionato. Il dolore viene avvertito e manifestato secondo il proprio vissuto, il modo cioè in cui è stato iscritto nell'esperienza passata; viene percepito proporzionalmente al significato che gli viene attribuito, con un livello di tolleranza ed espressione più o meno accentuato, in relazione alle innumerevoli variabili personali, situazionali, sociali. Ammessa l'influenza di una *dimensione cognitivo-valutativa* nella elaborazione complessiva del dolore appare più comprensibile l'efficacia attribuita per il suo controllo a procedure o a “farmaci” obiettivamente sprovvisti di proprietà terapeutiche precise; è questo il caso del *placebo*, una sostanza inerte qualsiasi

che in una buona percentuale di individui si dimostra in grado di rimuovere il dolore con un effetto paragonabile a quello di accertati analgesici. Il placebo racchiude in sé tutti gli elementi di rassicurazione che occorrono ai molti che, vivendo un'esperienza di dolore, vogliono essere soddisfatti nelle loro attese.

Con questa ampia premessa si giunge alla considerazione finale che il dolore deve essere visto come un *fenomeno* a forte componente individuale, che non si esaurisce nella sola componente sensoriale. A un segnale di danno nella sede di una lesione, all'insorgenza cioè di uno *stimolo nocicettivo*, fa riscontro l'attivazione di trasduttori chimici e nervosi; questi ultimi, i nocicettori, sono terminali di fibre nervose sensitive che trasferiscono centralmente l'informazione. È a questo livello che, mediante un'operazione di integrazione, di sintesi con complessi processi mentali e comportamentali, la *nocicezione* diventa una *esperienza di dolore*.

### ***Dolore acuto e dolore cronico***

In questo contesto di precisazioni concettuali si colloca la distinzione, di comune riscontro, fra dolore acuto e dolore cronico. Come *dolore acuto* si intende quello di breve durata causato da un danno tissutale che viene visto come un segnale fisiologico per la salvaguardia dell'integrità somatica. Il *dolore cronico*, che si protrae cioè a lungo nel tempo, dopo il normale decorso di una malattia acuta, dopo il tempo di guarigione di una ferita o che si ripresenta a intervalli, sempre per mesi o anni, perde ovviamente questa caratteristica di utilità biologica e pone nel contempo più ardui problemi per la gestione del suo controllo.

Una distinzione che faccia riferimento alla sola durata del fenomeno dolore è certamente imprecisa in sé, sia per l'arbitrarietà del limite temporale sia per l'evidenza di sindromi dolorose che condividono caratteristiche del dolore acuto e del dolore cronico: ne sono esempi le affezioni osteologiche, le miofasciali, le viscerali. Una distinzione troppo netta porta inoltre a trascurare la forte componente soggettiva che si evidenzia

nei soggetti che lamentano dolore cronico, proprio quei fattori psicologici, situazionali, di memorizzazione che tanto contribuiscono all'elaborazione dell'esperienza del dolore nei suoi vari aspetti. Al contrario, però, la contrapposizione acuto-cronico appare utile e stimolante per la comprensione dei circuiti neuronali della nocicezione e delle aree di integrazione nonché dei meccanismi neurochimici di modulazione operanti nei vari casi a livello periferico e centrale.

È frequente in letteratura distinguere un dolore cronico "maligno" (*malignant pain*, secondo la terminologia anglosassone) da uno "non maligno". Il primo indica sostanzialmente il dolore neoplastico, da cancro; il secondo si riferisce a pazienti non cancerosi con normale aspettativa, nel tempo, di vita. In questo specifico contesto si riconoscono le più disparate sindromi dolorose: dalle cefalee (emicranie) alle nevralgie (come la post-erpetica e la trigeminale) sino alle *sindromi da deafferentazione* che insorgono a distanza di tempo dopo una lesione neurologica, chirurgica o traumatica (arto fantasma). Si è propensi oggi ad assimilare a un dolore da deafferentazione svariate esperienze dolorose tendenti alla cronicizzazione come, ad esempio, la già citata nevralgia post-erpetica, ricorrendo ad una formulazione generica di *dolore neuropatico*, derivato cioè da un danno del sistema nervoso.

Quanto all'espressione maligno e non maligno è lecito sollevare una serie di obiezioni, anzitutto quella che fa riferimento ai casi di dolori cronici così laceranti, come nel caso del dolore neuropatico, appunto, da non poter essere altro che definiti maligni qualora una etichetta apparisse proprio necessaria.

L'attenzione primaria deve essere comunque rivolta alla causa o meglio alle cause del dolore, vista la multifattorialità del fenomeno. Purtroppo resta la constatazione che queste cause rimangono troppo spesso un problema biologico e clinico irrisolto, soprattutto per un gran numero di pazienti per il quale il dolore non appare associato a lesioni apparenti o meglio che evidenziano lesioni simili a quelle di persone che in analoghe condizioni non evidenziano affatto dolore.

### *Vie e neurochimica della nocicezione*

Nonostante i molti quesiti ancora senza risposta, si assiste in questi ultimi anni ad un accentuato interesse scientifico sull'argomento "dolore" con rapidi progressi e acquisizioni di determinanti informazioni di carattere neurobiologico.

Dalla periferia, sede di una lesione, l'informazione nocicettiva viene raccolta dalla fibra nervosa, assone a proiezione periferica del neurone afferente primario (sensitivo) il cui soma si trova nel ganglio in prossimità della radice dorsale del nervo somato-sensoriale; da questa fibra l'impulso viene trasmesso, tramite l'assone del ganglio a proiezione centrale, al midollo spinale e da qui all'encefalo.

Il *nocicettore* è appunto il segmento più distale della fibra periferica, privo della protezione degli strati perineurali, che si è specializzato nel riconoscere il segnale nocivo. Fra queste fibre, le più studiate istologicamente e fisiologicamente sono quelle appartenenti al cosiddetto gruppo C, fibre amieliniche di piccolo diametro a conduzione lenta che raccolgono con selettività superiore al 90% solo stimoli nocicettivi.

Queste fibre C sono *polimodali* nel senso che rispondono a varie forme di stimolazione nocicettiva: termica, meccanica e chimica. Altre fibre coinvolte con la nocicezione sono le A $\delta$ , amieliniche con diametro medio-piccolo, meno caratterizzate funzionalmente. Secondo le più recenti ricerche, le fibre C possono essere ulteriormente distinte in due sottogruppi. Il primo si caratterizza anatomicamente per il fatto che la proiezione centrale del loro neurone sensoriale affonda negli strati più profondi del corno posteriore del midollo spinale, nell'area conosciuta come *substantia gelatinosa*. Le fibre C del secondo sottogruppo terminano invece più superficialmente all'interno del corno posteriore del midollo e sono riconoscibili, sul piano neurochimico, per il fatto che sintetizzano *peptidi* particolari come la *sostanza P* e il CGRP (*calcitonin-gene-related-peptide*); evidenziano inoltre una specifica affinità recettoriale per la *neurotrofina NGF*, *nerve growth factor*.

Le fibre C del primo sottogruppo esprimono invece recettori per altre *neurotrofine di derivazione*

*gliale*, come la GDNF. Si precisa dunque sempre più il quadro delle sostanze con compiti di intermediazione nell'attivazione dei nocicettori, tuttavia il loro elenco è in rapida crescita e comprende, oltre a quelli già citati, altri composti di recente riconoscimento come *l'ossido nitrico*, i *donatori di protoni*, varie *tachichinine*, che vanno ad aggiungersi a quelli identificati da molto tempo come la serotonina, l'istamina, la bradichinina, le prostaglandine. L'insieme di questi "mediatori del dolore" è dunque così complesso da meritare pienamente l'appellativo attribuitogli dagli Autori francesi di "soupe périphérique". La maggior parte di queste sostanze attivano direttamente le fibre nervose periferiche, ma altre, come le prostaglandine e la sostanza P, in particolare, ne accentuano solo l'eccitabilità. Quasi tutte poi agiscono indirettamente nel senso che alterano il microambiente delle fibre agendo localmente sui piccoli vasi, con fenomeni di vasocostrizione-vasodilatazione, aumento della permeabilità con travaso di sostanze algogene e la creazione, in definitiva, di un circolo vizioso, autoperpetuante, che influisce sulla fisiologia e biochimica locale: aumenta non solo l'intensità e frequenza di stimolazione delle fibre ma anche, secondo un importante concetto di recente formulazione, si verifica una *sensibilizzazione* della fibra stessa, un riassetto, verso il basso, della loro soglia di stimolazione. Il segnale nocicettivo viene quindi trasmesso in direzione centrale per la sua elaborazione ed integrazione.

La sensibilizzazione può coinvolgere oltre alle fibre specifiche della nocicezione, altre fibre sensitive come i meccano-recettori A $\beta$  a bassa intensità di stimolazione che non trasmettono abitualmente stimoli nocicettivi e risulta pertanto amplificato il treno di impulsi trasmesso centralmente.

È sempre grazie alle indagini più recenti che si è accertato come nelle fibre C o meglio in vari punti del loro neurone di origine vengano espressi, quasi specificamente rispetto ad altri neuroni sensitivi, una serie di canali ionici molto tipici: due di questi sono *canali per il sodio*, ben distinti dal canale che è alla base dell'attività bioelettrica dei neuroni, fondamentale per l'avvio e la trasmissione degli impulsi nervosi in generale.

La modalità di attivazione di questi canali per il sodio è pur sempre del tipo voltaggio-dipendente, tuttavia essi esibiscono una resistenza alla inattivazione normalmente operata da una tossina, la *tetrodotossina* (TTX) e appaiono coinvolti selettivamente nella genesi, forma e trasmissione dei potenziali d'azione avviati nei nocicettori da stimoli nocicettivi. Analogamente, sono stati identificati sui nocicettori altri canali ionici che vengono attivati da molecole esogene ed endogene caratterizzate da un raggruppamento chimico ben definito, il *vanilloide* (V) nonché da stimoli nocicettivi di natura termica (temperatura oltre i 43°) e dall'abbassamento del pH locale. Questi canali che fungono da recettori (R) sono almeno due, definiti come VR-1 e VR-2. Per curiosità, una delle molecole esogene in grado di attivare uno di questi canali-recettori, il VR-1, è la *capsaicina* principio attivo del ben noto peperoncino piccante che viene pertanto utilizzata per indagini sperimentali sulla trasmissione nocicettiva.

È evidente come tutte queste acquisizioni sulla fisiologia e biochimica della nocicezione non rappresentino solo un contributo importante al chiarimento del "problema dolore" nell'umano: indirettamente, esse sono utilissime per lo sviluppo di modelli sperimentali per la valutazione di nuovi farmaci analgesici, per l'elaborazione di nuove strategie terapeutiche.

L'attenzione dei ricercatori non si è limitata, ovviamente, al distretto periferico dell'organismo e agli eventi che, localmente, possono verificarsi con l'attivazione di determinate vie nervose. Sono state molto esplorate le relazioni che intercorrono fra stimoli dolorosi, di intensità e durata variabile, applicati perifericamente e le modificazioni dell'assetto biochimico ed istologico che si verificano, in risposta, più centralmente, a livello del midollo spinale, nella zona del corno dorsale già menzionata in quanto punto di arrivo finale degli impulsi avviati, perifericamente nelle fibre C e A $\delta$  (nocicettori).

In condizioni di protratta stimolazione delle fibre C si evidenzia, spinalmente, l'attivazione di uno dei recettori del *glutammato* noto come NMDA (ac. N-Metil-D-Aspartico); contemporaneamente avviene l'attivazione del recettore proprio della

sostanza P (già citata precedentemente) definito recettore NK-1 tachichinico; 2) l'attivazione dei recettori NK-2 e NK-3 ad opera di omologhi della sostanza P definiti neurochinina A e neurochinina B.

Si è confermato che l'attivazione di queste strutture recettoriali è strettamente correlata ad altri eventi intracellulari, come l'influsso di *calcio* attraverso suoi canali specifici e l'attivazione di enzimi di fosforilazione delle proteine (*proteinkinasi C*), segnali tutti della messa in funzione di complesse tappe del biochimismo cellulare, strettamente collegate fra loro.

I trasmettitori sostanza P e neurochinina A vengono liberati negli strati più superficiali del midollo spinale, sito di impatto delle fibre nocicettive provenienti dalla periferia e diffondono molto agevolmente verso gli strati più interni del midollo stesso. Come conseguenza dell'attivazione dei vari recettori, in particolare NMDA, si verifica, e merita particolare risalto, la messa in opera di enzimi di sintesi dell'*Ossido Nitrico* trasmettitore che a sua volta amplifica gli effetti del glutammato e di altre molecole coinvolte nel biochimismo della nocicezione. Questo complesso di eventi, accertabili sperimentalmente, è ben evidenziabile anche in condizioni patologiche dell'umano: è possibile affermare che ogni tipo di dolore, da infiammazione, da cancro o neuropatico, provoca l'attivazione di vie neurochimiche specifiche, o quantomeno preferenziali, secondo uno schema che si va arricchendo di sempre nuovi componenti.

### *Modulazione delle afferenze nocicettive*

Appare essenziale la necessità di indagare a fondo sui circuiti nervosi spinali e sopraspinali con tutto il loro corredo di trasmettitori chimici, di enzimi e di recettori, per arrivare ad una migliore comprensione del problema del dolore. Per quanto riguarda il midollo spinale è accertato, anzitutto, che determinate strutture neurochimiche si attivano o *compaiono ex novo* all'arrivo di impulsi nocicettivi, gettando nuova luce sulle vie di collegamento esistenti tra neuroni all'interno del midollo e fra il midollo stesso e il cervello,



*La cura dei malati*, sec. XVII. (Civica Raccolta di Stampe A. Bertarelli, g.c.)

non necessariamente confinate al classico fascio nervoso ascendente spino-talamico. Contemporaneamente, attraverso queste nuove informazioni, ci si può spiegare perché stimoli normalmente *non* dolorosi, mediati da fibre nervose diverse da quelle fin qui accertate per la nocicezione, siano in grado di evocare dolore in seguito ad una lesione nervosa grave (dolore neuropatico).

Tecniche sperimentali di manipolazione genetica che portano ad escludere questo o quel componente del complesso schema del biochimismo neuronale, consentono di comprendere in modo più preciso la “dimensione sensoriale” del dolore e avvicinano anche la comprensione delle correlazioni esistenti fra le varie aree cerebrali preposte alla integrazione ed elaborazione finale del “fenomeno” dolore.

Altre conoscenze sulle aree cerebrali attivate, nell'uomo, dagli stimoli dolorosi sono rese possibili dagli studi di “imaging”: grazie a tecniche come la Tomografia ad emissione di positroni (PET) e la Risonanza Magnetica si riesce a delineare, con buona precisione, le zone corticali e subcorticali coinvolte dall'arrivo degli impulsi nocicettivi provenienti dalla periferia. Gli stimoli protratti sono utili particolarmente per le indagini sul “dolore cronico”, tuttora oscuro in molti suoi aspetti. Come prevedibile, la corteccia somatosensoriale appare la più coinvolta nella componente sensoriale-discriminativa del dolore mentre altre zone cerebrali come la corteccia pre-frontale, l'insula, il cingolato sono maggiormente collegate alla componente affettiva-emozionale nonché ai processi di memorizzazione. È importante sottolineare che tutte queste zone e centri superiori del cervello subiscono una evidente *espansione e riorganizzazione* in condizioni di dolore persistente.

Le indagini cellulari, fisiologiche, istochimiche e farmacologiche a livello cerebrale risultano meno illuminanti rispetto a quelle analoghe condotte sul midollo spinale, tuttavia contribuiscono sensibilmente a perfezionare il nostro approccio all'argomento. Di rilevante importanza è il riconoscimento di aree cerebrali circoscritte a *funzione modulatrice*: numerosi aggregati cellulari come quelli mesencefalici della *Periacqueductale Grigia* (PAG) e quelli annessi al *Nucleus raphe magnum*

(NRM) sono chiaramente inibitori: fibre proprie di questi aggregati stabiliscono circuiti locali di interconnessione con neuroni dell'ipotalamo e dell'amigdala e si proiettano quindi, in senso discendente, al midollo spinale facendo pervenire, nelle lamine I-II-III, impulsi inibitori per i terminali dei neuroni sensoriali primari. Sono ormai numerose le testimonianze a favore di sistemi endogeni naturali di controllo delle afferenze nocicettive, dell'esistenza cioè, di circuiti neuronali inibitori in sede cerebrale e spinale anche se le informazioni in proposito sono ancora incomplete e suscettibili di revisione critica, concettuale e sperimentale. Per quanto riguarda la neurochimica della sinapsi di questi circuiti di interconnessione a funzione modulatrice, sono molti i trasmettitori che appaiono coinvolti.

### ***Neurochimica dei circuiti inibitori***

Come è ben noto i *peptidi oppioidi endogeni* (come la met-enkefalina, la dinorfina, la endomorfina, la deltorfina) influenzano le risposte al dolore. I loro recettori ( $\mu$ ,  $K$ ,  $\delta$ ) sono largamente espressi da neuroni cerebro-spinali e da fibre nocicettive della periferia, in particolare dalle fibre C. Gli oppioidi sono egualmente ben rappresentati in neuroni che dall'encefalo proiettano al midollo. È importante rilevare che la sensibilità agli *oppiacei* (come la morfina) che riproducono gli effetti dei peptidi oppioidi è notevolmente ridotta nel dolore da lesioni nervose (dolore neuropatico) senza che si possano invocare cambiamenti a carico dei recettori specifici degli oppioidi stessi. La sensibilità agli oppioidi-oppiacei può essere in parte ripristinata, sperimentalmente, con la somministrazione sia di antagonisti recettoriali della *colicistochinina* (CCK, un mediatore naturale coinvolto, genericamente, nella trasmissione spinale), sia da antagonisti sintetici del recettore NK-1, già menzionato per il suo coinvolgimento nella mediazione algogena in sede cerebrospinale. Questo complesso di dati sperimentali consente evidentemente di confermare agli oppioidi un ruolo nell'efficienza dei circuiti inibitori spino-encefalici. Più in generale, dilatando il perimetro di osservazione, non appare senza significato la constata-

zione che gli oppioidi-oppiacei, oltre ad un loro intervento sui circuiti di regolazione della nocicezione, sono in grado di produrre, per impatto centrale, effetti gratificanti, di piacere, anche al di fuori di una situazione di dolore: è certamente questa una linea di ricerca promettente per l'approfondimento dei collegamenti fra dimensione sensoriale-discriminativa e dimensione affettiva-emozionale del dolore.

È in questa stessa linea di riflessioni che alcuni ricercatori intendono collocare l'*anandamide*, il composto individuato in anni recenti in varie aree cerebrali. Il riconoscimento dell'*anandamide* è stato reso possibile dalla preliminare scoperta di un suo recettore specifico che è lo stesso ad essere attivato dai principi attivi della Cannabis (come il  $\Delta^9$  tetraidrocannabinolo) molecole evidentemente estranee all'organismo, secondo una procedura sperimentale molto simile a quella che ha portato alla individuazione dei peptidi oppioidi. L'*anandamide* non è un peptide ma, chimicamente, un'amide e porta un nome molto suggestivo attribuitogli dal suo scopritore, dal sanscrito: serenità. Fra le funzioni proponibili per l'*anandamide* non possono certamente mancare quelle suggerite dal fatto che il suo recettore (come quello di altri analoghi dell'*anandamide* stessa successivamente individuati nel cervello e in periferia) viene attivato da un composto come la Cannabis che è, anzitutto, uno psicotropo con un impatto sui processi cognitivi e proprio della Cannabis è stato recentemente proposto un utilizzo in clinica come "analgesico" in casi non controllabili con oppiacei.

La complessità dei sistemi neurochimici coinvolti nella modulazione della nocicezione è stata di recente ulteriormente sottolineata dall'isolamento in varie regioni del cervello e del midollo spinale di un eptadecapeptide denominato *nocicettina*, con il relativo recettore. Questo recettore è strutturalmente simile ai recettori degli oppioidi, tuttavia *non* lega i classici oppioidi (enkefaline ed altri) ma solo, specificamente, la *nocicettina*, termine prescelto per la supposta attività *pronocicettiva* del nuovo peptide. In realtà il suo ruolo rimane abbastanza incerto: somministrato soprasspinalmente la *nocicettina* conferma un effetto anti-analgesico, ma a livello spinale evidenzia piuttosto

un'azione analgesica.

La diversità delle risposte potrebbe riflettere una eterogeneità di recettori per la *nocicettina* oppure dipendere da fattori contestuali. La sua diffusa distribuzione nel sistema nervoso, d'altra parte, è indicativa di molteplici ruoli funzionali, distinti da quelli propri di modulazione del dolore. È comunque interessante constatare, anche in un'ottica applicativa, il duraturo effetto anti-oppioide della *nocicettina* centralmente somministrata. Gli studi sulla *nocicettina* che si aggiungono ai molti elaborati in questi ultimi anni, contribuiscono certamente ad arricchire il quadro delle nostre conoscenze, in continua evoluzione, sui meccanismi di elaborazione del dolore, ma evidenziano nello stesso tempo l'estrema complessità dei sistemi neuronali e biochimici coinvolti nel fenomeno ai vari livelli del nevrasse. Per quanto riguarda il dolore cronico, il neuropatico sostanzialmente, la ricerca, pur con progressi incalzanti, è ancora in una fase pionieristica ma, in termini biologici, appare fondamentale l'adattamento del concetto di neuroplasticità anche a questa condizione. Si parla di *neuroplasticità* quando si voglia sottolineare la possibilità che adeguati stimoli esterni o interni, non esclusi quelli di natura psicologica, possano indurre nel neurone modificazioni strutturali e funzionali tali da sconvolgere le abituali correlazioni intercorrenti in queste cellule tra stimolo applicato e risposta. Premesso questo, si è visto precedentemente come stimoli dolorosi intensi e ripetuti inducano modificazioni cellulari, neurochimiche, funzionali a vari livelli del sistema nervoso, dalla periferia dei nocicettori sino al midollo spinale e al cervello: tali eventi, che includono anche cambiamenti dell'espressione genica, devono essere interpretati, appunto come fenomeni di neuroplasticità.

Si pensi, a questo riguardo, e a titolo di esempio, ad una situazione post-chirurgica: in alcuni ambienti ospedalieri può accadere che il dolore venga sottovalutato, ritenuto quasi ineludibile mentre, al contrario, una adeguata terapia potrebbe assicurare ai pazienti la liberazione dal dolore nella grandissima maggioranza dei casi. Un intervento per il controllo del dolore è non solo doveroso per il risultato che produce nell'immediato,

di sollievo della sofferenza, ma risulta efficace nel prevenire o almeno ridurre, in molti casi, la possibilità che i segnali nocicettivi provenienti dalla periferica si fissino nella “memoria” del soggetto (neuroplasticità) e si assista alla evoluzione di un dolore acuto verso la cronicizzazione.

### **Considerazioni finali**

È evidente, in definitiva, la necessità di aprirsi a prospettive più generali per quanto riguarda il controllo del dolore. Le acquisizioni della neurobiologia si possono effettivamente tradurre in utili, pratici strumenti di cura ma è essenziale la loro integrazione in un contesto più ampio di provvedimenti, psicosociali e culturali. Sarà determinante per il conseguimento di soddisfacenti risultati in questa direzione, oltre allo snellimento delle procedure di prescrizione dei farmaci più idonei (già avviata per gli oppiacei) la piena e magari più estesa applicazione delle “linee guida” ufficialmente formulate dal Ministero per i nostri ospedali: allestimento di protocolli specifici per la valutazione dell’intensità e caratteristiche del dolore nelle varie condizioni, in adulti e bambini; adozione di schemi terapeutici adeguati; attuazione di corsi di formazione per personale sanitario specificamente preparato, anche sul piano psicologico, ad un rapporto più diretto con l’assistito in sofferenza; incentivi per la collaborazione tra i vari reparti specialistici ospedalieri.

Accanto a questo complesso di interventi ufficiali si vanno sviluppando, con sempre maggior frequenza, le iniziative promosse da vari Comitati e Fondazioni con intenti innovativi per quanto riguarda le misure di controllo del dolore e con adesione convinta al riconoscimento della multidimensionalità del fenomeno, tanto a lungo argomentato in sede introduttiva. I risultati sinora conseguiti, importanti anche se tuttora carenti per quanto riguarda il dolore cronico, sono certamente indicativi, soprattutto sul versante clinico, del progressivo allontanamento dalle suggestioni cartesiane di separazione fra mente e corpo, con l’orientamento verso una visione più integrata, olistica, dell’individuo e della sua proiezione nel più ampio contesto psico-sociale.

### **Bibliografia:**

- Carr D. B., Song S.O. *Pain and Memory*.  
*Pain*, 7/1, 1999
- Dray A., Urban L. Dickenson A. *Pharmacology of chronic pain*.  
*Tips*, 15, 190, 1994
- Ferri S. *Il controllo del dolore*.  
Il pensiero Scientifico Ed. 1-193,1985
- Hunt S. P., Mantyh P. W. *The molecular dynamics of pain control*.  
*Nature Reviews*, 2, 83, 2001
- Levine J.D. *New direction in pain research*.  
*Neuron*, 20, 649, 1998
- Melzack R., Wall P.D. *Pain mechanisms*.  
*Science*, 150, 971, 1965
- Mogil J.S., Pasternak G.W. *The molecular and behavioral pharmacology of orphanin (nociceptin peptide)*.  
*Pharmacological Reviews*, 53/3, 381, 2001