

## LE SINAPSI

La sinapsi, a seconda del luogo in cui avviene l'interazione tra elemento pre-sinaptico e post-sinaptico, può essere:

- Asso-assonica
- Asso-dendritica
- Asso-somatica

Ovviamente il primo termine è sempre asso-, in quanto sono gli assoni le strutture deputate alla trasmissione del segnale, tramite strutture chiamate bottoni terminali. Questi possono interagire appunto o con un corpo cellulare (sinapsi asso-somatica), con un assone (asso-assonica), o con un dendrite (asso-dendritica).

Ci possono essere due tipi diversi di sinapsi:

- elettrica
- chimica

Nell'uomo sono quantitativamente predominanti le sinapsi chimiche, che sono anche quelle qualitativamente più importanti; se infatti potessimo inattivare un determinato tipo di sinapsi in un soggetto, faremmo molto più danno inattivando quelle chimiche piuttosto che quelle elettriche.

Le **sinapsi elettriche**, molto più rappresentate negli esseri inferiori, permettono di propagare il potenziale d'azione all'elemento post-sinaptico tramite il passaggio diretto di ioni tra due cellule nervose comunicanti; le **sinapsi chimiche**, invece, presuppongono il rilascio nello **spazio sinaptico o fessura sinaptica** di un **neurotrasmettitore**, una sostanza chimica che agisce su peculiari recettori posti sull'elemento "post-sinaptico".

Nell'ambito di una sinapsi, le articolazioni tra due neuroni hanno (come nelle articolazioni ossee) una distanza precisa, e una struttura altrettanto precisa che è fondamentale mantenere invariata, poiché funzionale alla trasmissione sinaptica.

Il sistema nervoso può essere pensato, in modo abbastanza approssimativo, ad una successione in serie di elementi comunicanti tra loro tramite sinapsi in cui il potenziale d'azione si propaga dal primo elemento delle serie fino al ultimo; questa approssimazione fa ben capire come un'eventuale danneggiamento di un neurone appartenente alle serie possa compromettere la propagazione del segnale.

Perché avvenga il rilascio del neurotrasmettitore, deve necessariamente verificarsi una serie di eventi: arrivo di un segnale elettrico (il potenziale d'azione) che porta al rilascio del neurotrasmettitore, che rilasciato interagisce con l'elemento post sinaptico che può generare a sua volta un nuovo potenziale.

Quindi la sinapsi chimica è una struttura molto complicata, soggetto a possibili compromissioni.

La necessità di diffusione del neurotrasmettitore nello spazio sinaptico fa sì che la propagazione dell'impulso nervoso subisca un rallentamento: si definisce "**ritardo sinaptico**" l'intervallo di tempo tra l'istante in cui il potenziale d'azione raggiunge l'elemento pre-sinaptico e l'istante in cui il potenziale compare nell'elemento post-sinaptico.

La velocità di percorrenza di un segnale elettrico lungo un circuito costituito da più neuroni non dipende essenzialmente dalla diversa velocità di percorrenza lungo gli assoni, ma dal numero di sinapsi intercalate lungo la via.

E' il **numero** di sinapsi che determina la **velocità** della trasmissione: questa è il punto di minima velocità del sistema, dunque più il circuito è poli-sinaptico più la trasmissione è lenta.

Si parla di tempo centrale, componente essenziale e determinante della tempistica complessiva della circuiteria: una distanza decisamente corta percorsa in un tempo relativamente molto lungo.

Questi sistemi hanno la possibilità di una transizione da una forma aperta a una chiusa.

Inizialmente si riteneva che queste capacità di trasmissione fossero bidirezionali (quindi nel caso della sinapsi elettrica il messaggio poteva passare dall'elemento A all'elemento B, ma anche viceversa). In alcuni casi è effettivamente così, ma in molti altri no, in quanto anche la conduzione elettrica ha un senso di

percorrenza determinato da meccanismi di controllo tali per cui, pur essendo organizzata in modo totalmente diverso dalla sinapsi chimica, abbiamo dei sistemi di blocco che stabiliscono un'*unidirezionalità di percorrenza*.

### SINAPSI CHIMICA:

Come un gradiente elettrico/un potenziale d'azione che arriva al bottone terminale può innescare il rilascio del neurotrasmettitore?

- 1) Al bottone terminale arriva il potenziale d'azione: questo determina depolarizzazione e attivazione del potenziale di membrana.
- 2) A questo livello ci sono dei canali per il calcio voltaggio dipendenti. Il cambio del potenziale di membrana comporta l'apertura di questi specifici canali, inducendo lo ione ad entrare per gradiente elettrochimico.

Si assiste ad un fenomeno definito **transiente** del calcio, ossia un flusso momentaneo che comporta come risultato il fatto che la concentrazione citosolica dello ione aumenti e poi decrementi rapidamente. Il calcio citosolico è da mantenere a livelli bassi, poiché risulta tossico (alti livelli di calcio non abbassati immediatamente sono associati a livello del sistema nervoso centrale a manifestazioni di sofferenza, che si verificano per esempio in zone di ischemie cerebrali).

- 3) La vescicola sinaptica presenta un recettore per il calcio che trasmette l'informazione dell'arrivo del potenziale d'azione, recepito tramite l'aumento della concentrazione di calcio intracellulare; l'assenza del recettore fa sì che la vescicola non abbia la fisica possibilità di prenderne coscienza e resterebbe quieta. I recettori per il calcio la inducono quindi ad andare in contro ad un fenomeno di esocitosi.

Anche questo è un sistema complicato: basta una mutazione puntiforme incidente sul area cruciale del sensore per il calcio, per impedire alle vescicole la percezione del arrivo del potenziale e la conseguente esocitosi.

Vediamo quindi, in tempistiche diverse (dell'ordine dei millisecondi):

- 1) Arrivo del potenziale d'azione
- 2) Aumento della concentrazione di calcio intracellulare
- 3) Esocitosi della vescicola
- 4) Depolarizzazione della zona sull'elemento post-sinaptico che si affaccia alla zona attiva dell'elemento pre-sinaptico.
- 5) Se queste correnti graduate locali indotte hanno un'intensità tale da portare una depolarizzazione sull'elemento post-sinaptico, che raggiunge la soglia con queste tempistiche, abbiamo una rigenerazione nell'elemento post-sinaptico del potenziale d'azione. Non sempre queste correnti possono essere sufficienti a indurre il potenziale d'azione.

Anche qui abbiamo una sommazione di elementi, che fanno sì che sia necessario considerare il circuito sinaptico nel complesso: ogni singolo neurone nel sistema nervoso centrale riceve sinapsi da numerosi altri neuroni, per cui è soggetto a un dialogo a più voci, in cui la sua decisione sulla propagazione del potenziale è il risultato di una "votazione" dei vari elementi.

Dobbiamo avere a livello sinaptico un sistema flessibile, rapido, che consenta un rifornimento continuo di vescicole cariche di neurotrasmettitore in tempi il più possibile ridotti per permettere una migliore propagazione del/dei potenziali d'azione.

La vescicola dev'essere formata e riempita di neurotrasmettitore; tutto ciò richiede tempo.

Se per ogni potenziale d'azione che arriva dovessi partire dall'origine, ci metterei un tempo troppo lungo.

Ho quindi un'organizzazione **simultanea** di varie vescicole in diverse condizioni maturative, in modo tale da avere un determinato numero di vescicole pronte al rilascio a fronte dell'arrivo del calcio.

L'ingresso dello ione nel citoplasma dunque **non** indurrà l'esocitosi di **tutte** le vescicole presenti nel terminale, ma soltanto della squadra di vescicole "di pronto intervento", una sottopopolazione di vescicole che sono andate incontro a un preliminare processo maturativo che le ha portate ad essere in posizione (la zona attiva della membrana plasmatica dell'elemento pre-sinaptico) e pronte al rilascio. In questo modo, in seguito all'arrivo del calcio, esse sono in grado di rilasciare immediatamente il neurotrasmettitore.

Non appena avviene il rilascio del neurotrasmettitore, la membrana della vescicola vuota si sposta dalla zona attiva della membrana del assone pre-sinaptico, in modo tale da permettere l'eventuale successivo rilascio di altre vescicole in seguito all'arrivo di un secondo potenziale di azione.

La membrana della vescicola verrà successivamente riutilizzata per riformare altre vescicole sinaptiche.

### **CICLO del NEUROTRASMETTITORE (o della vescicola sinaptica):**

La vescicola sinaptica è un qualcosa di estremamente complesso. In questo caso stiamo parlando delle vescicole con neurotrasmettitori classici, la cui produzione e il cui inserimento nella vescicola sinaptica avvengono localmente nel terminale.

Quando abbiamo il caso di neurotrasmettitori di tipo neuropeptidico, la sintesi avviene sotto forma di precursori nel corpo cellulare, che successivamente vengono condotti in forma di pacchetti di neurotrasmettitori vescicolari lungo le componenti cito-scheletriche dell'assone fino al terminale sinaptico.

Per i **neurotrasmettitori classici** (es: acetilcolina, catecolammine come la noradrenalina, GABA, glutammato...) abbiamo delle vescicole, ossia strutture composte membrana. Necessito dunque di una fonte di membrana, che trovo in strutture di tipo endosomale.

Abbiamo vari step:

- 1) Riempimento della vescicola: la vescicola è vuota, ma attraverso dei sistemi di trasporto del neurotrasmettitore, viene riempita con una quantità ben precisa di neurotrasmettitore
- 2) Processi maturativi e trasporto: la vescicola si muove tramite vie cito-scheletriche (come binari), che ne favoriscono il movimento verso le tappe successive. Vi è un sistema di riconoscimento e indirizzamento che gioca un ruolo chiave.
- 3) Docking: la vescicola raggiunge la membrana della zona attiva del terminale e, con sistemi peculiari di riconoscimento, capisce che quella è la sua "banchina d'attracco". Va quindi incontro a "docking" (=attracco alla membrana), che presuppone una fase di avvicinamento e una di adesione. Questo però non è ancora un "ormeggio" stabile.
- 4) Priming: vero e proprio ancoraggio della vescicola alla membrana e preparazione per il rilascio del neurotrasmettitore. Questa fase deve avvenire solo all'arrivo del potenziale d'azione, del conseguente aumento del calcio intracellulare e del rilevamento dello ione da parte dei sensori vescicolari.
- 5) Fusione: solo a fronte del flusso di calcio attraverso l'apertura dei canali specifici, la vescicola che ha subito maturazione, docking e priming va in contro al processo di fusione. Questo comporta la formazione di un poro di fusione, cioè di una comunicazione fra interno della vescicola e spazio sinaptico, attraverso cui la vescicola piena di neurotrasmettitore si svuota del suo contenuto, e lo riversa completamente nella fessura sinaptica. Qui viene percepito da apposite strutture recettoriali poste sulla membrana plasmatica dell'elemento post-sinaptico, il quale deciderà che cosa fare sulla base della forza e del significato del messaggio trasmesso.

Se però per ogni potenziale d'azione che arriva avviene una fusione delle vescicole sulla zona attiva terminale, la continua aggiunta di membrana porta alla formazione di un ingrossamento significativo.

E' necessario, però, il mantenimento della struttura sinaptica, per cui a fronte della fusione devo avere una fase di recupero: se aggiungo membrana devo toglierne, in modo da mantenere inalterata la geometria della sinapsi.

Questa fase di esocitosi è accoppiata in parallelo all'endocitosi, che mi permette la formazione di nuove vescicole. Queste convergono sugli endosomi, strutture caratterizzate da un contenuto acido reso tale dai protoni pompate da una pompa protonica (diversa da quella dello stomaco), il che comporta un flusso unidirezionale ed elettro-genico nella vescicola. Questo è molto importante per il sistema di caricamento del neurotrasmettitore, che utilizza il gradiente trans-membrana della vescicola.

La pompa protonica è un sistema macromolecolare importante in dimensioni, relativamente alla massa complessiva della vescicola, ed ha un ruolo fondamentale nei processi del ciclo vescicolare. Essendo un'ATPasi, richiede la presenza di ATP che viene scinto in ADP e Pi, ottenendo l'energia necessaria al pompaggio dei protoni.

Riassumendo quindi, il riciclo della vescicola sinaptica avviene attraverso le fasi di:

- endocitosi clatrina-dipendente
- formazione dell'endosoma
- generazione di vescicole contenenti neurotrasmettitore
- mobilitazione della vescicola che scorre lungo le componenti cito-scheletriche
- fase di avvicinamento (qui definita "priming" invece che "docking", perché inizialmente si pensava a una fase iniziale di riconoscimento chiamato priming. Nella terminologia attuale però si preferisce utilizzare il termine "docking" per il riconoscimento, e poi considerare il "priming")
- maturazione finale
- fusione

#### ORGANIZZAZIONE delle VESCICOLE:

Tra tutte le vescicole sinaptiche (a livello del bottone terminale) possiamo identificare un quantitativo assoluto di circa 200 vescicole sinaptiche. Queste 200 non rispondono tutte contemporaneamente all'arrivo del potenziale d'azione, da loro percepito come aumento della concentrazione di calcio, ma abbiamo sostanzialmente tre **pool**:

- quello delle "vescicole di riposo" (ca 180), con vescicole in fase di maturazione
- quello delle "vescicole pronte al rilascio" (ca 5-8), veramente pronte a rispondere immediatamente all'arrivo del potenziale d'azione
- quello delle "vescicole di seconda istanza" (ca 17-20), un pool di riserva di vescicole praticamente mature che sostituiranno le prime una volta che queste si sono svuotate, garantendo la possibilità di una seconda risposta.

Intanto le vescicole di riciclo continuano il loro processo di maturazione, così da fornire un dinamico rinnovo all'apice del bottone.

Abbiamo poi varie possibilità di quel che succede alla vescicola sinaptica, a seconda dello specifico contesto sinaptico che andiamo ad analizzare.

- Modello "kiss and stay": la vescicola viene riempita, arriva alla membrana e si attracca (priming); all'arrivo del calcio il contenuto vescicolare si libera, e la vescicola rimane localmente marginata, rimanendo attraccata alla membrana.
- Modello "kiss and run" (il più importante, visto in precedenza): Il potenziale d'azione viene sentito, ma la vescicola non si linearizza completamente sulla membrana diventandone parte integrante. Abbiamo quindi l'apertura della "bocca" della vescicola, la fuoriuscita del neurotrasmettitore, la conseguente chiusura della bocca e il distacco della vescicola. Questa gemma per esocitosi dalla membrana per poter

andare incontro al fenomeno di ri-riempimento. In questo modo ho il riutilizzo di molti componenti e il riciclo della membrana.

- Modello del "endosomal recycling": è il ciclo più lungo, abbiamo l'esocitosi della vescicola, l'endocitosi e la fusione con l'endosoma, il riposizionamento della vescicola e il suo caricamento. Il processo avviene dunque attraverso un'ansa più larga rispetto agli altri due meccanismi, che erano più limitati alla zona.

#### MODELLO SNARE:

Bisogna fare mente locale ai meccanismi di esocitosi, ma soprattutto a quelli di endocitosi, mediati da clatrina. Abbiamo un involucro di clatrina intorno alla vescicola che determina un distacco dalla membrana attraverso l'azione della dinamina, che agisce strozzando il poro della vescicola e portandola a gemmazione completa.

Tutti questi meccanismi richiedono fenomeni di riconoscimento, e quindi la presenza di sistemi **v-SNARE** e **t-SNARE**. Una metà del sistema, la "chiave", è posizionata sulla vescicola (V), l'altra metà, la "serratura", è posta sulla membrana (T=target). Metaforicamente, la porta gira solo quando la chiave corretta entra nella serratura corretta e fa scattare il meccanismo. Questo vale per tutti i meccanismi in cui si ha un traffico vescicola-mediato, che può essere una via secretoria classica o una via endocitaria.

In sostanza abbiamo una fase di gemmazione, una fase di trasporto e di avvicinamento al proprio target, e una conseguente fusione solo se il sistema Snare combacia perfettamente (i due elementi devono riconoscersi come giusti).

Nell'immagine a lato possiamo notare l'organizzazione di superficie della vescicola, analizzando le componenti della membrana.

Si può notare che la vescicola sinaptica non è semplicemente un doppio strato fosfolipidico pieno di neurotrasmettitori, ma presenta un corredo proteico assolutamente eterogeneo e complesso, che serve a garantire il corretto rilascio del contenuto vescicolare. Notiamo appunto la *pompa protonica* unidirezionale, i *sistemi Snare*, un corredo di *proteine Rab* (di cui particolarmente importante per la vescicola è la proteina Rab3a), e la *sinaptotagmina*, il sensore della vescicola per il calcio. È questo il mezzo con cui la vescicola prende coscienza dell'arrivo del potenziale. La sinaptotagmina è presente anche sulla vescicola in corso di maturazione, ma l'aumento della concentrazione di calcio non la porta alla fusione; determina il rilascio del neurotrasmettitore solo nelle vescicole che sono andate incontro a priming con il proprio target. Presenta due domini di legame per il calcio, il primo in cui è possibile legare tre ioni calcio, il secondo ne lega due. La saturazione di questi cinque siti per il calcio comporta un ri-arrangiamento del complesso per cui si completa la fusione, con genesi di pori di fusione che comportano la comunicazione tra l'interno della vescicola e la fessura sinaptica.

La membrana della vescicola contiene una v-SNARE, la *sinaptobrevina*, mentre il bersaglio presenta due t-SNARE, la **SNAP-25** e la *syntaxina*. La formazione del complesso Snare prevede quindi la compartecipazione delle tre proteine SNAP; quando queste interagiscono tra di loro, vanno incontro a un ri-arrangiamento conformazionale che esercita fisicamente una trazione sulla vescicola, comprimendola contro la membrana plasmatica del bersaglio. Quest'azione complessiva determina l'infusione della vescicola con la membrana: nel doppio strato lipidico della membrana della vescicola, il foglietto esterno si fonde con quello interno della membrana plasmatica. Non c'è comunicazione tra interno della vescicola ed esterno della cellula, perché permangono l'integrità fisica del foglietto esterno della membrana plasmatica e di quello interno della vescicola. Questo avviene solo grazie alla complementarità tra v e t SNARE.

#### COMPROMISSIONE dei MECCANISMI di RICONOSCIMENTO: TETANO e BOTULINO

Nel tetano e nel botulismo questi sistemi vengono compromessi. Queste tossine clivano varie componenti (in particolare nel botulismo abbiamo tanti sierotipi ciascuno con un sottotipo di tossina che cliva in punti diversi bersagli diversi). Le tossine riescono a entrare nel bottone terminale e accedere al bersaglio grazie al

fatto che i batteri conoscono la struttura del proprio ospite, e ne sfruttano le caratteristiche fisiologiche a proprio vantaggio.

I batteri del tetano e del botulino sanno che nel ciclo del neurotrasmettitore c'è la fase dell'esocitosi in cui una vescicola si forma per gemmazione dalla membrana plasmatica, piena di quello che c'era nella fessura sinaptica; le tossine entrano quindi nel terminale sfruttando l'endocitosi, vengono tirati dentro assieme alla vescicola, poi riescono a "fuggire" dalla vescicola e a raggiungere il proprio target, le proteine SNARE, su cui svolgono la propria attività enzimatica che porta al clivaggio del bersaglio.

Il tetano si sviluppa con scarsa disponibilità di ossigeno. Tramite una ferita si ha l'ingresso del batterio e la liberazione della tossina. Questa entra nelle terminazioni nervose e fa un viaggio estremamente lungo, in quanto con meccanismi specifici di trasporto va incontro a movimento retro-assonale, ovvero percorre l'assone a ritroso, raggiunge il SNC, e con la sua azione tossica compromette la funzionalità di neuroni che inibiscono l'attività dei motoneuroni. La tossina tetanica compromette il rilascio di neurotrasmettitori da questi neuroni inibitori, inibendo quindi un'inibizione. L'inibizione di un'inibizione equivale ad un'attivazione, quindi un meccanismo che porta alla contrazione viene disinibito dai suoi meccanismi regolatori, determinando un'attivazione esuberante che mi giustifica la cosiddetta paralisi tetanica (contrazioni muscolari persistenti). I neuroni inibitori sono compromessi perché le loro SNARE, che portano al rilascio del neurotrasmettitore, sono state clivate.

Il botulismo deriva generalmente da ingestione di un alimento in cui è cresciuto il *Clostridium Botulinum*. Questo viene mangiato, entra nel canale alimentare, resiste a tutti i processi digestivi e degradativi, riesce ad attraversare la barriera intestinale e raggiunge la giunzione neuromuscolare, ovvero il rapporto tra nervo e muscolo, alla base del movimento volontario. La tossina botulinica arriva quindi a questi terminali e compromette il sistema di riconoscimento della vescicola con la zona attiva del terminale. Nonostante io pensi intensamente all'azione che voglio compiere, e invii una serie di stimoli che attivano un potenziale d'azione per ordinare al muscolo di effettuare un determinato movimento, il muscolo sano e teoricamente pronto a ricevere l'ordine non lo esegue perché viene a mancare il rilascio di acetilcolina. Le vescicole quindi si affollano, desiderose di riversarsi nella fessura sinaptica, ma non riescono a trovare il loro bersaglio. Il calcio continua ad entrare ma le vescicole possono andare in contro a esocitosi, perché la fase di attracco è stata compromessa.

Questi principi possono essere utilizzati anche a scopo terapeutico: sappiamo che il botulino crea una paralisi flaccida. Possiamo sfruttare questa peculiarità per la medicina estetica, ad esempio per le rughe d'espressione (che sono determinate da una contrazione spastica di determinati muscoli facciali). Se queste sono il risultato di contrazioni spastiche, possiamo eliminarle con il loro contrario, ovvero una paralisi flaccida. E' quindi possibile fare delle somministrazioni locali (che incidano solo a quel livello) di tossina botulinica che, interagendo nel rilascio di acetilcolina al muscolo, determina la fine delle contrazioni muscolari. Il risultato netto però, quando si eccede nella somministrazione, è la perdita di espressione, in quanto ciò che viene indotto è una paralisi dei muscoli facciali.

Un altro esempio è lo strabismo, ossia la deviazione del lobo oculare al di fuori dell'asse come risultato di un'attivazione asimmetrica della muscolatura. E' possibile curarlo inattivando il muscolo esuberante con una somministrazione localizzata, che ne riporta il lobo in asse.

Il problema base della farmacologia del SNC è il passaggio oltre la barriera ematoencefalica. Il SNC è protetto nella sua centralità da un sistema di barriera che limita il passaggio di sostanze dal circolo ematico all'interno del liquido interstiziale che circonda la cellula nervosa. Questa barriera dunque, pur essendo un mezzo di protezione, rappresenta un limite per il passaggio di farmaci che agiscano su di esso nel caso di patologie.

Una delle idee per superare questo inconveniente è utilizzare la tossina tetanica.

La tossina tetanica ha una struttura a blocchi: la sua porzione catalitica funge da trasportatore grazie alla presenza di porzioni che indirizzano la tossina al target; rimuovendo la porzione catalitica e sostituendola con un farmaco, questo riesce a passare la barriera ematoencefalica, grazie al trasporto della tossina.

## Sistemi sensoriali e recettori

Le informazioni sensoriali arrivano dall'interno o dall'esterno del corpo e possono essere coscienti o incoscienti. Sono presenti sensi:

- Speciali (vista, udito, olfatto, gusto, accelerazione rotatoria e lineare = equilibrio);
- Somatici (tatto, pressione, caldo, freddo, dolore, propriocezione);
- Viscerali (dolore viscerale es. dolore da coliche).

### Proprietà generali dei sistemi sensoriali

Lo stimolo come già detto può essere interno o esterno. I sistemi sensoriali presuppongono inoltre un recettore in grado di sentire quello stimolo che è un evento analogico.

Considerando ad esempio una pressione provocata da una forza crescente (come quella esercitata da un dito che schiaccia su una superficie), e quindi uno stimolo termico (in quanto viene applicata una temperatura progressivamente variabile), i sistemi sensoriali devono essere anche in grado di convertire l'informazione. Quest'ultima, essendo infatti poi trasmessa tramite il potenziale d'azione (evento digitale, tutto o nulla), deve essere necessariamente convertita dallo stimolo analogico iniziale ad un segnale digitale. Questa conversione si basa su meccanismi già trattati in cui potenziali elettrici graduati possono innescare potenziali d'azione solo se avviene il raggiungimento del valore soglia.

I potenziali d'azione così generati portano quindi l'informazione al SNC viaggiando sul substrato anatomico opportuno per la loro funzione: l'assone dei neuroni afferenti sensoriali. Queste informazioni possono arrivare fino alla corteccia del telencefalo provocando una percezione cosciente dell'evento. Non è però necessaria una percezione cosciente per ottenere una reazione da parte del soggetto: se non sono coinvolte aree corticali (quindi l'informazione arriva fino alle aree sottocorticali), l'organismo infatti risponde con un'attività involontaria, ed in questo caso incosciente, definita **riflesso**. Il riflesso è sempre involontario e può essere cosciente o incosciente.

Tutte queste percezioni possono subire dei controlli e delle modulazioni a livello delle sinapsi, con meccanismi d'integrazione sinaptica già descritti in precedenza (ciò è importante, come sarà descritto nelle prossime lezioni, per la percezione del dolore).

### Recettori dei sistemi sensoriali

I recettori possono avere una complessità variabile, possono essere terminazioni nervose libere o semplicemente incapsulate, possono essere costituiti da cellule recettoriali specializzate oppure da strutture ad alta complessità come la retina. Ovviamente per ogni percezione, per ogni sensazione e per ogni contesto specifico abbiamo una specificità (non una intercambiabilità).

### Classi recettoriali (vedi tab.1)

I recettori di **classe I**, per esempio quelli coinvolti nella nocicezione (percezione degli stimoli dolorosi), possono essere costituiti da terminazioni libere. Il neurone è afferente quindi il recettore sente in periferia lo stimolo, lo conduce

centralmente e fa sinapsi a livello del SNC con altri neuroni che portano l'informazione. Ci sono poi recettori di **classe II** costituiti da una cellula specializzata ed organizzata (es: cellula cigliata), come avviene per l'udito e l'equilibrio (sistema vestibolare).

Nel sistema visivo (retina) si hanno invece i recettori di **classe III** con strutture altamente sofisticate ad altissima specializzazione per la percezione di impulsi specifici come il senso della vista (sia bianco e nero che colori).

### Stimolo adeguato

I recettori sono sensibili principalmente ad un particolare tipo di energia chiamato **stimolo adeguato**. La retina percepisce con la massima sensibilità la luce. Una persona può provocare ad un soggetto un flash luminoso anche se lo colpisce nell'occhio con un pugno. Però l'energia per cui lui vede la luce dandogli un pugno nell'occhio è molto maggiore rispetto a quella che lui normalmente ottiene vedendo la luce, in quanto la percezione visiva, essendo specifica, è quella che con più alta sensibilità viene percepita da quello specifico recettore.

Lo stimolo adeguato determina l'apertura o la chiusura di specifici canali ionici nella membrana della terminazione nervosa della cellula sensoriale primaria, con conseguente liberazione di neurotrasmettitori da parte della cellula sensoriale sulla terminazione del neurone sensoriale primario.

In alcuni sensi speciali manca un neurone sensoriale primario tipico, come nel caso della vista e dell'olfatto che hanno organizzazioni citoartitetiche molto particolari.

### **Soglia**

Ogni recettore è tarato per attivarsi ad un determinato livello minimo di energia che funge da cut-off: al di sotto di questa soglia minima lo stimolo viene considerato irrilevante, al di sopra diventa significativo e viene indirizzato al SNC. (*Ancora una volta l'analogia con il sistema d'allarme del vialetto di casa: deve sentire il ladro ma non scattare quando passa il gatto*). Il valore soglia è quindi il minor stimolo richiesto per attivare il recettore.

### **Classificazione dei recettori**

I recettori possono essere classificati sulla base del **tipo** di stimolo adeguato. Quindi si hanno:

- chemiocettori o chemocettori (rispondono all'energia chimica);
- meccanocettori (rispondono all'energia meccanica);
- termocettori (rispondono all'energia termica);
- fotocettori (onde elettromagnetiche);
- nocicettori<sup>1</sup>.

Altra classificazione molto importante dei recettori in base alla **provenienza** dello stimolo adeguato. Per cui si parla di:

- telerecettori (dall'ambiente esterno lontano);
- esterocettori (dall'ambiente esterno vicino);
- enterocettori (dall'ambiente interno);
- propriocettori (posizione del corpo nello spazio): sono i recettori presenti nelle articolazioni, i recettori relativi al tatto e alla pressione cutanea. Si identificano con tutto l'insieme di recettori che consentono di capire, indipendentemente da ogni altra sensazione (quindi se per esempio ci si trova in una stanza totalmente buia), se si è coricati, in piedi, supini o proni, in modo da avere la percezione di se stessi nello spazio.

### **Trasduzione del segnale: potenziale generatore e potenziale d'azione**

Lo stimolo è un'entità analogica, è un continuum in termini di intensità e durata. *Io posso applicare una pressione variabile da zero a cento per un intervallo temporale molto variabile in millisecondi, ore, giorni, etc.*

Quindi sussiste il problema del potenziale generatore che può essere seguito o meno (a seconda delle circostanze) dal potenziale d'azione.

Ad esempio in un corpuscolo del Pacini ci sono determinati stimoli sensitivi che provocano la modifica di permeabilità ioniche di membrana, quindi la modifica del potenziale di membrana del recettore (potenziale recettoriale) e la conseguente depolarizzazione della membrana con migrazione di cariche. Se e solo se lo stimolo è sufficientemente intenso ed è applicato per un tempo sufficientemente lungo, si può raggiungere la soglia che porta all'innesco del potenziale d'azione.

In una terminazione periferica invece ci possono essere dei meccanocettori sensibili allo stiramento. Nel caso specifico del riempimento gastrico a seguito del pasto, il riflesso viscerale comporta una determinata

---

sequenza di eventi che porta ad un aumento della secrezione del succo gastrico: il trigger iniziale è la distensione e lo stiramento della parete dello stomaco che provoca un segnale nervoso ed una risposta nervosa con conseguente attivazione di effettori secretori di determinate ghiandole che secernono più di prima.

### **Codificazione dell'informazione sensoriale**

Tutti gli stimoli esterni (caldo, freddo, dolore, stiramento, pressione, etc.) generano potenziali d'azione sostanzialmente identici.

Gli stimoli vengono però distinti in base a: **intensità, durata, sede e tipo**.

### **Decodificazione intensità:**

Come si fa a capire se uno stimolo è più o meno intenso di un altro? Considerando due stimoli (es. pressione di un dito su un piano) in cui il tempo di applicazione è uguale ma in uno viene applicata più forza rispetto all'altro, lo stimolo d'entrambe le forze viene veicolato da potenziali d'azione che sono del tutto identici. Ciò che invece varia è la loro **frequenza (vedi fig.4)**. Quindi si ha una modulazione di frequenza di eventi tra loro identici (potenziali d'azione), ed attraverso questa modulazione la via afferente porta un pacchetto informativo al sistema nervoso centrale che è in grado di discernere l'intensità dello stimolo. L'intensità dello stimolo è codificata quindi dalla frequenza dei potenziali di azione (**codice di frequenza**) e maggiore è l'intensità dello stimolo, maggiore è la frequenza dei potenziali d'azione.

La frequenza però non è l'unica discriminante. Infatti, per la codificazione dell'intensità si ha il codice di frequenza, ma anche il **codice di popolazione (vedi fig.5)**, che dà un'idea dell'intensità dello stimolo perifericamente applicato, in quanto varia a seconda del numero di recettori attivati: è differente se agisce un singolo recettore, o se agiscono dieci o cento recettori. Infatti se si sono attivati 100 recettori periferici vuol dire che perifericamente è giunto uno stimolo più intenso rispetto a quello che attiva un singolo o pochi recettori.

### **Decodificazione durata (recettori tonici e recettori fasici):**

Il rapporto della durata dello stimolo con la durata della serie dei potenziali d'azione è un concetto chiave, da cui deriva una classificazione importantissima: **recettori tonici e recettori fasici**<sup>2</sup>.

Si definiscono recettori tonici quelli che non hanno adattamento o un adattamento molto lento.

I recettori fasici sono invece quelli ad adattamento rapido. Un recettore fasico presenta adattamento in quanto sente l'inizio e la fine di un certo evento (**vedi riquadro b fig.6**). Se si applica lo stimolo, lo si mantiene per un certo intervallo di tempo e poi lo si cessa, il recettore che sente questo stimolo genera un potenziale di recettore cui si associano potenziali d'azione all'inizio e alla fine dell'evento stimolatorio. Quindi segnala quando lo stimolo è stato applicato e quando è stato rimosso.

Cosa succederebbe se tutti i recettori fossero fasici? *Esempio: se si immergesse una mano nell'acqua bollente, si sentirebbe solo il momento dell'immersione, in quanto subito dopo ci sarebbe un adattamento che non ci farebbe più percepire l'alta temperatura, così ci si ustionerebbe senza averne la percezione.*

Questi recettori termici devono quindi essere tonici: devono segnalare per tutta la durata dello stimolo, istante per istante, quello che succede, garantendo un meccanismo che ha una funzione protettiva. Anche i recettori di funzioni viscerali chiave, per essere efficienti, devono essere tonici. Per esempio, nel sistema cardiocircolatorio, i recettori della pressione arteriosa (i barocettori locati nell'albero cardiocircolatorio) segnalano istante per istante attraverso un'opportuna modulazione di frequenza la pressione presente. In questo modo l'organismo, conoscendo la pressione istante per istante, può attuare una regolazione immediata e continua.

*Un ulteriore esempio di recettori fasici in azione: la persona sente quando indossa gli occhiali ma poi non li percepisce più fino a quando non li toglie.*

---

<sup>2</sup> Prof. Ricci ha esplicitato rilevanza dell'argomento per la preparazione all'esame

**Decodificazione sede** (molto importante):

*Esempio: se una zanzara ci punge di notte ci si gratta senza averne coscienza. E' un'attività generalmente riflessa, in questo caso anche incosciente. L'effettore dito, attraverso una decodificazione di sede, è andato a grattare nel punto esatto della puntura. L'azione di grattamento, come ogni stimolo riflesso, ha un fine preciso che in questo caso è quello di (tentare di) rimuovere lo stimolo irritante.*

C'è quindi una decodificazione di sede attraverso una corrispondenza tra le aree del corpo e le aree della corteccia sensitiva (o comunque opportuna localizzazione nell'ambito del sistema nervoso centrale).

E' inoltre importante che ci sia una sorta di messa a fuoco del punto di stimolazione, in quanto solo avendo un'indicazione esatta di dove è successo qualcosa si può intervenire con precisione. In questi meccanismi di messa a fuoco sono importanti le modalità di inibizione laterale (**vedi fig.7**). Lo stimolo puntorio incide su una superficie cutanea ben definita, attiva con la massima energia un determinato punto, le cui zone laterali vengono invece silenziate nella loro attività di scarica da meccanismi di inibizione laterale affinché meglio risalti il punto che spara i potenziali d'azione.

**NOTA:** Il neurone B, nell'immagine, ha una sinapsi eccitatoria con il neurone B sottostante mentre ha due sinapsi inibitorie lateralmente con i neuroni A e C. In realtà questo non è possibile, perché sarebbe in contrasto con il principio di Bell-Magendie, che dice che tutte le sinapsi di un determinato neurone secernono lo stesso set di neurotrasmettitori. L'immagine è quindi sbagliata e quell'inibizione verso i neuroni A e C può essere attuata solo da un interneurone inibitorio. Infatti, il neurone B eccita in realtà due interneuroni inibitori, la cui eccitazione rilascia neurotrasmettitori inibitori, che vanno a inibire A e C.

Nella figura qui accanto è nuovamente esposto, in modo più preciso, il concetto di convergenza con inibizione laterale. Viene infatti rappresentata una superficie periferica con aree recettoriali che convergono su un determinato neurone F, che quindi sente il risultato della convergenza su di esso di A, B, C, D ed E. Si nota che c'è un'azione stimolatoria indotta da tutti gli elementi, ma anche che le zone periferiche contraggono rapporto con interneuroni inibitori che a loro volta possono sia entrare in rapporto con la componente laterale del neurone F silenziando il contributo laterale dato da A ed E, sia dare inibizione laterale su elementi neuronali adiacenti come il neurone G.

Corteccia sensitiva: *homunculus sensitivo (vedi fig.9)*. A livello della corteccia celebrale, esiste una rappresentazione punto a punto della periferia del corpo. Maggiore è l'area rappresentata, maggiore è il dettaglio con cui quell'area viene analizzata. A fronte di una dimensione reale della massa toraco-addominale molto importante, la sua rappresentazione corticale è decisamente inferiore a quella rappresentata dalle mani o dalla faccia, in particolare dalle labbra e dal sistema implicato nella fonazione. L'estensione di una specifica parte non è quindi correlabile o proporzionale alla dimensione reale, ma è rappresentativa della rilevanza funzionale che quella porzione ha. La maggior sensibilità di alcune parti è rapportata in termini di parallelismo alla rappresentazione corticale: tramite i polpastrelli si hanno percezioni tattili che non si riescono ad avere ad esempio con l'addome.

**Decodificazione tipo:**

Legge delle energie sensoriali specifiche (corrispondenza tra recettore e stimolo adeguato).

Esiste una distribuzione di vari recettori, ciascuno dei quali è sostanzialmente specializzato per una determinata sensazione: un recettore si attiva ad una particolare applicazione di stimolo, mentre quelli adiacenti, fatti per sentire cose diverse, a fronte di quel tipo di stimolo non rispondono.

**Campi ricettivi** (corrispondenza tra recettore e area corticale)

Il campo ricettivo è l'area del corpo da cui un neurone sensoriale primario rileva un'informazione. Un neurone sensoriale primario copre quindi una determinata area; non potendo un neurone solo coprire tutta l'area corporea, devono essercene molti distribuiti in modo da evitare che ci siano zone buie. Il sistema ottimale è quello in cui si hanno delle aree di ridondanza (*es. come per le telecamere di sicurezza che devono coprire l'area di una villa*) dove la superficie di azione di entrambi i neuroni si sovrappone.

Questo è l'unico modo sicuro per evitare zone buie, cieche. Altrimenti c'è la possibilità che uno stimolo nocivo non venga rilevato dall'organismo.

I campi recettivi non hanno necessariamente una forma regolare. Più neuroni sensoriali primari possono convergere su un solo neurone sensoriale secondario (*vedi fig.10*): questo è un concetto di economia che comporta una certa perdita di precisione ma un guadagno nel rapporto costo benefici.

**Test della discriminazione dei due punti:** Nel punto della superficie corporea rappresentato nella *fig.11*, le due punte del compasso attivano due diversi neuroni primari. Quindi potenzialmente ciascuna delle due punte attiva un potenziale di azione per ogni neurone. Tuttavia, i due neuroni interessati convergono su un solo neurone secondario, quindi i due stimoli puntori diversi vengono trasdotti da un unico elemento. In questa situazione, questa stimolazione, con questa specifica organizzazione della via, verrà corticalmente riferita come un singolo stimolo puntorio.

La percezione corticale cosciente di due stimoli puntori differenti deve avere un'organizzazione diversa. devono esserci l'assenza di convergenza e la separazione delle vie di trasduzione. In zone a scarsa sensibilità (addome, schiena), questo tipo di configurazione si ottiene distanziando molto le due punte del compasso. Su aree cutanee ad altissima sensibilità (lingua, polpastrelli), invece i campi recettivi veicolati sono di dimensione estremamente piccola e quindi le punte del compasso possono essere più ravvicinate. La discriminazione tattile nella lingua è quindi molto maggiore rispetto a quella nell'addome; ciò avviene per ragioni di economicità: vengono arricchite di recettori le zone che necessitano di alta sensibilità, mentre vengono impoverite quello che possono avere bassa sensibilità.

### **Sensibilità somatica, cutanea e propriocettiva**

**La meccanoccezione** è superficiale e riguarda la cute, con tre qualità: pressione, tatto e vibrazione. Lo scopo è di porre il corpo in relazione con l'ambiente esterno. In assenza di ogni altra sensibilità, per esempio nel buio assoluto, si è in grado attraverso questa modalità sensitiva di esplorare attivamente l'ambiente circostante ricavando delle informazioni importanti su cui poi veicolare le proprie azioni.

**La proprioccezione** invece è profonda. Le sue qualità sono il senso di posizione, il senso di movimento e il senso di forza. Lo scopo è quello di porre il corpo in relazione con l'ambiente esterno e le diverse parti del corpo le une con le altre (avere un'immagine dinamica del nostro corpo nello spazio). *Esempio: se si è coricati sul letto, con i piedi sul muro, si può spingere con i piedi e, indipendentemente da ogni altra sensazione che ci è preclusa per le ragioni più variabili (per esempio il buio), si ha la percezione precisa di quanta forza si sta applicando nel tentativo di spostare il muro, pur essendo in una situazione di assoluta staticità.*

### **Recettori del Tatto e pressione<sup>3</sup>:**

- **Corpuscoli di Meissner:** hanno adattamento rapido, sono molto sensibili e sono superficiali, "sentono" gli oggetti ruvidi e percepiscono vibrazioni a bassa frequenza;
- **Corpuscoli di Pacini:** hanno adattamento più rapido rispetto ai primi, sono molto sensibili, sono in grado di distinguere le varie superfici e percepiscono le vibrazioni a frequenza più alta;
- **Dischi di Merkel:** sono superficiali, hanno adattamento lento e possiedono la capacità di distinguere forme e margini;
- **Corpuscoli di Ruffini:** sono più profondi, si trovano nella cute, nelle articolazioni e nei tendini, sentono la tensione prodotta dai movimenti delle dita e degli arti.

**Adattamento recettori (vedi fig.13):** rapido nel caso del corpuscolo di Meissner, rapidissimo per il corpuscolo di Pacini, lento per il disco di Merkel, ancora lento per il corpuscolo di Ruffini.

### **Propriocezione recettori:**

---

<sup>3</sup> Il prof. Ricci consiglia di rivedere autonomamente la diversa organizzazione citologica

- **Muscolari:** fusi neuromuscolari, corpuscoli muscolo tendinei del Golgi;
- **Articolari:** corpuscoli del Pacini, terminazioni libere, corpuscoli del Ruffini;
- **Cutanei:** tatto.

Tutti questi recettori servono per avere il quadro esatto della rappresentazione della attività del nostro corpo nello spazio.

## SENSIBILITÀ TERMICA

È importante definire cosa vuol dire. Noi percepiamo diverse gradazioni di temperatura, in particolare: **gelo, freddo, fresco, una sensazione di indifferenza termica** (cioè sto genericamente bene, non ho né caldo né freddo), **caldo, caldo intenso, caldo urente**.

Ci sono tre tipi di recettori per la temperatura:

- **recettori per il caldo** (probabilmente ne esistono di più tipi),
- **recettori per il freddo** (sia recettori specializzati che terminazioni libere),
- **recettori del dolore connesso alla temperatura**. Infatti sia troppo freddo che troppo caldo generano una sensazione di dolore, tale per cui non si può rimanere a contatto con quella sostanza a quella temperatura.

Questi recettori si trovano al di sotto dell'epidermide.

I recettori per il freddo sono più numerosi, da tre a dieci volte quelli del caldo e hanno un adattamento medio alto. Su questo aspetto c'è da fare una considerazione importante. Sotto i 20°C e sopra i 40°C **non** c'è adattamento; questo perché all'interno di questa fascia vi sono delle temperature confortevoli, che non creano disagio, per cui è utile percepire che c'è una variazione di temperatura. Ad esempio mi accorgo che l'acqua in cui faccio il bagno si scalda o si raffredda, ma se la sua temperatura rimane entro questo range non provo sensazioni sgradevoli. Se però andiamo sotto i 20°C o sopra i 40°C, il nostro organismo percepisce che si può arrivare ad una situazione che mina la sua incolumità e integrità, quindi è importante che il recettore non si adatti e segnali immediatamente questa situazione sgradevole. Se l'acqua diventa molto calda, il recettore si attiva e percepisce la variazione, ma, se la situazione rimane confortevole, si silenzia. Quando si esce dalla vasca si riattiva per il cambio repentino di temperatura. Questa situazione sarebbe poco funzionale in relazione all'acqua bollente. Se ci immergessimo in una vasca d'acqua bollente e il recettore sentisse solo l'ingresso per poi adattarsi, rimarremmo dentro per un tempo tale per cui ci ustioneremmo.

È interessante vedere la relazione tra scarica recettoriale in termini di impulsi al secondo poi veicolati dalla via afferente e le diverse situazioni di temperatura, rappresentate in termini oggettivi di gradi Celsius. Vediamo nella slide come sono coinvolti i vari recettori.

### Vie della sensibilità termica

Le sensazioni termiche seguono la via spino-spino-talamo-corticale, detta anche via anterolaterale. In questa via operano vari neuroni, innanzitutto neuroni a T spinali (vedi descrizione sopra), neuroni delle lamine I, II e III (il professore ha sottolineato l'importanza di questi elementi in anatomia); interessa poi la sostanza reticolare e il talamo ventro-basale e implicazioni anche corticali.<sup>i</sup> Si ha decussazione a livello del midollo. Il trasferimento all'altro lato avviene con l'organizzazione della via antero laterale.<sup>ii</sup> Anche il tatto grossolano, ossia quel tipo di tatto diverso da quello molto raffinato ed estremamente discriminatorio presente per esempio a livello dei polpastrelli o la punta della lingua, segue questa via.

## INTEROCEZIONE o ENTEROCEZIONE

Sensazioni che provengono dagli organi interni ad eccezione dell'apparato locomotore. Quest'ultimo infatti con le informazioni che invia viene a costituire la cosiddetta propriocezione, la quale presiedendo alla regolazione del movimento possiede una sua precisa autonomia. Per interocezione si intende la percezione del battito cardiaco data da cambiamenti di forma e dimensione del cuore, la sensazione di sazietà che deriva dalla distensione dello stomaco; percezione di questa distensione è un segnale che indica pienezza, lo stomaco è pieno e non può accogliere altro cibo, per cui si deve smettere di mangiare. Su questo concetto si può operare in modo artificioso, facendo ad esempio una legatura dello stomaco, con la sensazione di distensione che viene percepita prima, oppure gonfiando un palloncino dentro lo stomaco, dove questo viene ingannato, si sente pieno anche se non vi è cibo all'interno, ma è generato uno stiramento che manda uno stimolo di sazietà. Fa parte di questo tipo di stimoli anche la sensazione di pienezza data dal riempimento della vescica, che segnala al soggetto di scaricare non appena possibile e svuotare la vescica che non riesce ad accogliere altra urina. Se questa è trattenuta per troppo tempo il sistema provvede autonomamente a svuotare l'organo.

## IL DOLORE

Consideriamo adesso un aspetto importante soprattutto per le profonde implicazioni sociali e le sofferenze che questa sensazione, cioè il dolore, provoca.

Definire il dolore non è semplice e sono state proposte diverse definizioni. L'associazione internazionale per lo studio del dolore ha comunque scelto come definizione della sensazione dolorosa la seguente: **il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale sgradevole connessa a una situazione di danno tissutale reale o potenziale o comunque riferita come connessa a una situazione di danno tissutale.**

Nell'ambito della percezione del dolore si associano due elementi, uno sensoriale e l'elaborazione soggettiva di questa sensazione. L'elaborazione soggettiva può essere variabile nell'ambito dello stesso soggetto a seconda della situazione emozionale in cui si viene a trovare (soggetto calmo e rilassato) quando si applica uno stimolo nocicettivo definito rispetto ad altri momenti (soggetto ubriaco, drogato, spaventato e così via). In questa situazione uno stimolo dolorifico del tutto uguale può venire percepito diversamente. A ciò si aggiungono delle variazioni interpersonali connesse a questi stati e alla sensibilità del soggetto.

Se si applica uno stimolo dolorifico ben calibrato e definito, oggettivo, e si chiede al soggetto "Cosa senti?", poiché sulla sua sensazione ci si deve basare, quello che il soggetto dice è variabile da persona a persona. Inoltre lo stato emozionale di un soggetto è determinante nella percezione di uno stimolo nocicettivo. Per esempio, durante una rissa all'esterno di un bar, un soggetto viene colpito con 14 coltellate; nonostante questo il soggetto inizialmente le percepisce come semplici pugni e riesce a reagire colpendo l'avversario per poi accorgersi del danno solo in seguito alla visione del sangue fuoriuscito.

Il dolore coinvolge elementi sensoriali specifici ma anche elaborazioni importanti e modulate. **Lo scopo è la difesa dell'organismo dagli stimoli nocivi, è un segnale d'allarme.** Per questo motivo ci sono recettori dolorosi per la sensibilità termica, che agendo sopra i 40°C e sotto i 20°C segnalano il pericolo di poter incorre in situazioni dannose e non si adattano.

Il **dolore nocicettivo** è evocato dalla stimolazione di nocicettori attraverso situazioni dolorifiche in grado di causare dolore interno. Si attivano delle fibre afferenti primarie che derivano da situazione periferica dolorosa, per esempio un'infiammazione o un'ustione.

Il **dolore neuropatico**, che ha delle ripercussioni devastanti in ambito fisiopatologico e comporta delle strazianti sofferenze individuali, tali da sconvolgere la vita quotidiana e le relazioni interpersonali di un soggetto, può derivare non da situazioni oggettivamente provocate da uno stimolo

esterno doloroso ma da una LESIONE del sistema nervoso complessivamente coinvolto nella gestione del dolore. La lesione può essere a diversi livelli del SNC o SNP.

Distinguiamo il **dolore somatico** dal **dolore viscerale**. Il dolore viscerale proviene dagli organi interni, per esempio quello causato da una colica renale. Il dolore somatico proviene invece da stimoli esterni e può essere distinto in dolore superficiale, dove i recettori implicati sono a livello cutaneo e percepiscono lo stimolo doloroso sulla superficie del corpo e dolore profondo derivante da strappi muscolari, problemi articolari, fratture ossee, ecc.

È importante il fatto che per stimoli applicati a livello cutaneo è possibile identificare una doppia fase nella percezione del dolore, con un dolore cosiddetto iniziale che ha caratteristiche diverse da quello che subentra in un periodo successivo, il cosiddetto dolore ritardato.

I recettori per il dolore sono costituiti essenzialmente da terminazioni libere suddivise in base alla sensibilità a stimoli meccanici, a stimoli meccanici e termici, a stimoli meccanici, termici e chimici (recettori polimodali).

Le fibre afferenti sono fibre A delta, quindi alta velocità di conduzione, a cui si aggiungono anche le fibre C, che sono invece fibre a conduzione lenta, sensibili all'azione di anestetici specifici. Vi sono interazioni anche con fibre di tipo **A beta**, anche loro molto rapide e coinvolte nella sensibilità meccanica che danno luogo al fenomeno della **allodinia meccanica**, ossia nella percezione dolorosa di uno stimolo meccanico normalmente innocuo. Esempio: un soggetto se si accarezza l'avambraccio normalmente non prova dolore. Questo non è però sempre vero, infatti se nella stessa parte accarezzata vi è una ferita, un'ustione o una lesione, e su di essa si ripete lo stesso movimento, questo genera dolore nonostante sia uno stimolo meccanico assolutamente innocuo.

Il dolore può essere individuato in base a quello che il soggetto che sta provando dolore riferisce, quindi è molto importante la capacità espressiva connessa a questo stato emozionale, il lessico utilizzato. Il **dolore iniziale primario** può essere lancinante, rapido, pungente, ha queste caratteristiche; tuttavia ci si basa su ciò che dice il soggetto e quindi alle sue proprietà di linguaggio. Il medico professionista deve capire però che tipo di dolore il soggetto sta provando al di là della sua proprietà lessicale. È percepito già 0,1 sec dopo lo stimolo, è ben localizzato e lo stimolo viaggia tramite fibre afferenti A delta.

Il **dolore secondario** invece può essere, urente, pulsante, lancinante o cronico; anche qui però dipende da come viene riferito. Si percepisce 1 sec dopo lo stimolo, non è ben localizzato e il segnale viaggia tramite fibre C.

Nel complesso si ha quindi una doppia sensazione di dolore: un dolore rapido lancinante + un dolore lento urente.

La capacità di distinguere diversi tipi di dolore è fondamentale per il medico, soprattutto perché è difficile che un paziente venga a riferire la situazione con il lessico adeguato. Pertanto è importante capire che tipo di dolore interessa il soggetto anche dalla sua espressività, il che porta a saper gestire situazioni comuni in pronto soccorso, come per esempio riuscire a capire se un paziente che riferisce dolore al petto abbia un'indigestione oppure un infarto del miocardio. Questa distinzione è possibile farla perché il dolore anginoso da insufficienza coronarica, quindi con infarto non ancora in atto, è riferito come un dolore "a sbarra", opprimente; in questo caso il paziente si mette una mano sul petto e dice di avere un dolore che lo schiaccia, come se avesse un peso sul petto. Questa situazione inoltre porta il paziente ad assumere una posizione antalgica, cioè in modo da sentire questo peso di meno. Un infarto acuto di solito causa un dolore localizzato e porta il soggetto ad essere più agitato, può presentare nausea, vomito e pallore, cioè tutte cose che sono in comune con una semplice indigestione. Pertanto il medico deve prestare attenzione a queste due situazioni che nella manifestazione fenomenologica possono essere molto simili.

### **Intensità del dolore in relazione al tempo**

Per il dolore iniziale: creo uno stimolo doloroso (per esempio un chiodo conficcato nella mano) che attivano le fibre A delta, percepisco subito questa sensazione iniziale connessa alla fisica penetrazione del chiodo nella carne la quale si attenua per lasciare il posto a una situazione, chiamata dolore ritardato, veicolata dalle fibre C.

Essendoci una base anatomica per la veicolazione di queste sensazioni, bisogna considerare che se le vie sono opportunamente interrotte, nonostante l'applicazione oggettiva della situazione dolorosa, non si ha una sensazione dolorosa. Per esempio, se distruggo al soggetto le fibre A delta scompare la fase del dolore iniziale, se gli distruggo le fibre C scompare il dolore ritardato. Tuttavia scompare il dolore, ma non la situazione dolorosa, nociva. Quindi il soggetto può non avere conoscenza o coscienza della situazione, ma questo porta a situazioni irrecuperabili, come alla morte per dissanguamento.

Un insulto cutaneo superficiale comporta dolore anche perché la lesione tissutale causa il rilascio nel liquido interstiziale di varie sostanze, come i mediatori dell'infiammazione, che vengono a svolgere un ruolo di stimolo su opportuni recettori che veicolano la percezione del dolore.

**Un recettore per il dolore NON presenta adattamento.** L'intensità del dolore è legata all'entità del danno tissutale.

### Iperalgesia periferica

Si definisce iperalgesia periferica primaria un aumento della percezione dolorifica a stimoli dolorosi di tipo meccanico, termico e così via, nella sede della lesione, data da liberazione di sostanze in seguito alla lesione del tessuto, come bradichinina e serotonina.

L'iperalgesia periferica secondaria è invece un'augmentata percezione dolorifica a soli stimoli meccanici di norma innocui, la cosiddetta allodinia meccanica (vedi sopra).

Consideriamo quindi una certa superficie cutanea dove in un punto determinato causiamo una lesione che genera dolore attraverso un neurone sensitivo primario, una fibra C, e si ha iperalgesia primaria dopo la fase acuta di dolore. Nella zona circostante la lesione, quindi in una parte non lesa, abbiamo un'iperalgesia secondaria con allodinia meccanica, cioè un'augmentata sensibilità a stimoli che non sono in sé dolorosi. Questo avviene perché ci sono delle fibre collaterali che vanno a stimolare le fibre A beta che drenano i territori circostanti la lesione. Per cui consideriamo questa situazione nella zona della lesione (punto rosso) e nella zona rosa circostante prima e dopo. Riguardo a uno stimolo termico, nella zona della lesione ho prima una certa soglia da superare per causare dolore, cioè 43 °C. dopo la lesione nello stesso punto causo dolore applicando 37°C. Nella zona circostante la lesione invece non cambia nulla riguardo la sensibilità termica e la soglia per il dolore rimane la stessa sia prima che dopo la lesione. Consideriamo adesso uno stimolo meccanico, applichiamo una pressione su queste due zone diverse. Nella zona centrale abbiamo una netta diminuzione della soglia per causare dolore, serve una pressione nettamente minore per far provare dolore al soggetto. Nella zona adiacente invece, diversamente da quello che succede per lo stimolo termico, diminuisce anche qui la soglia per causare dolore tramite uno stimolo pressorio, proprio come nel punto di lesione. È questa l'allodinia meccanica.

### Vie del dolore

Parlando di dolore che deriva dal tronco, dagli arti e dal capo posteriore, si fa riferimento al **fascio spinotalamico**, o via spino-spino-talamo-corticale o anterolaterale. I neuroni coinvolti in questa via sono:

- neurone a T nella radice posteriore del midollo spinale,

- neurone della lamina I nel corno dorsale del midollo spinale; a questo livello avviene la decussazione,
- via anterolaterale,
- talamo, nel complesso VPL (ventro-postero-laterale),
- corteccia somestesica.

Il tutto è veicolato da fibre mieliniche grandi.

Il talamo è molto importante perché rappresenta il nucleo integrativo della percezione dolorosa. Qui si deve considerare che entra in gioco l'attivazione di un sistema emozionale, quindi l'attivazione del sistema limbico che con i suoi vari componenti ha il compito di organizzare la componente affettivo-emotiva che è parte integrante del dolore e che dà al dolore la connotazione negativa e sgradevole.

A questa si aggiunge la capacità sensoriale discriminativa, portata avanti dalla corteccia sensoriale che è in grado di percepire la localizzazione del dolore e fa esprimere una descrizione in termini oggettivabili della situazione dolorosa.

Per quanto riguarda la faccia, le vie del dolore interessano:

- i neuroni a T con corpo cellulare nel ganglio del trigemino,
- lemisco trigeminale, nucleo della radice spinale del trigemino,
- talamo, nucleo VPM (ventro-postero-mediale),
- corteccia somestesica.

Vediamo come le fibre si interfacciano con la sostanza grigia del midollo.

La via spino talamica a livello della radice dorsale. Lamina prima, via ascendente, dolore primario, lamina seconda, quarta, quinta e sesta discendente, dolore secondario. (Anche questo punto è piuttosto confuso. Abbiamo riportato i pezzi del discorso che erano comprensibili).

La formazione reticolare del tronco encefalico rappresenta un importante ramo collaterale della via del dolore, che porta ad una attivazione diffusa della corteccia cerebrale. (Anche questa parte non è molto comprensibile). La sostanza reticolare interviene anche nei processi di modulazione del dolore. Il dolore può essere modulato e l'attivazione di determinate vie lo controllano in modo variabile a seconda di se, come e quanto queste vengono stimulate.

### **Modulazione centrale del dolore**

In particolari condizioni si attivano meccanismi di modulazione del dolore. Si è detto prima di una rissa, una situazione quindi ad alto tasso emozionale in cui il soggetto viene a sottostimare oggettivamente una situazione dolorosa in quanto ha attivato il sistema di modulazione che abbassa la percezione di uno stimolo nocicettivo importante. Esiste un vero e proprio sistema analgesico, che contrasta il dolore, con importanti stazioni cerebrali, ipotalamo, corteccia cerebrale, mesencefalo con un ruolo chiave svolto dalla sostanza grigia periacqueduttale, bulbo con nuclei della regione rostroventrale, formazione reticolare. Le informazioni da queste stazioni vengono portate al corno dorsale del midollo spinale con liberazione di neurotrasmettitori quali encefaline,  $\beta$  endorfine, dinorfine, oppioidi naturali. È per questo motivo che gli oppioidi esogeni come la morfina simulano questo meccanismo endogeno degli oppioidi naturali che vanno a modulare il dolore, attenuandolo.

Nella modulazione del dolore a questo livello si applica la teoria di Wall e Melzack, del cosiddetto cancello d'entrata. Si va a regolare il dolore in vari punti, ma soprattutto si apre o si chiude il cancello attraverso cui il dolore può passare o meno e quindi venire sentito oppure no.

Non tutti i dolori possono essere trattati con oppioidi. Per esempio un dolore dato da una nevralgia del trigemino non viene attenuato se trattato con morfina perché ha una genesi diversa e diverse

caratteristiche rispetto ai dolori che sono sensibili alla morfina e, avendo una genesi simile a quella delle crisi epilettiche, deve venire trattato somministrando degli antiepilettici.

### **Controllo del dolore a livello spinale**

Modalità di inibizione goliiana attraverso dei neuroni inibitori che agiscono sul passaggio del segnale dal neurone sensitivo che dalla periferia sale verso i centri superiori. Questi neuroni inibitori sono opportunamente stimolati da vie discendenti che in questo modo modulano attraverso le classiche interferenze sinaptiche il passaggio del segnale doloroso nelle vie ascendenti.

Il controllo a livello spinale avviene anche attraverso un'inibizione presinaptica. Tramite una opportuna stimolazione della sostanza grigia periacqueduttale che manda segnali che interferiscono nella comunicazione fra neuroni afferenti che veicolano la sensazione dolorosa, modulandone la percezione.

L'inibizione del dolore può avvenire anche tramite la stimolazione delle vie per la sensibilità tattile, con la cosiddetta inibizione laterale locale. È nozione comune che un soggetto che ha una contusione importante si massaggia la parte lesa. Questa stimolazione tattile, oppure l'applicazione di impacchi sulla cute, o addirittura l'agopuntura, coinvolgono la stimolazione di vie che contrastano la trasmissione degli stimoli dolorosi.

In questo contesto è importante l'elettrostimolazione del dolore, in cui si applicano degli elettrodi sulla cute del midollo spinale, dei nuclei intralaminari del talamo, delle aree peri-ventricolari e peri-acqueduttali, che danno un sollievo anche di lunga durata. Questo metodo, detto stimolazione elettrica nervosa transcutanea (TENS) si usa per il trattamento di dolori cronici, dove a fronte del fallimento dell'utilizzo di analgesici potenti, come la morfina. In certe situazioni particolari si può quindi scegliere di applicare degli elettrodi in siti specifici per cui il soggetto quando sente troppo dolore vengono attivati e viene applicata una corrente che va a stimolare le vie tattili che diminuiscono il dolore.

### **Effetto placebo**

È la reazione fisiologica che si manifesta in seguito alla somministrazione di sostanze farmacologicamente inerti. L'effetto è reale, il soggetto non mente e l'elemento suggestione può giocare un ruolo determinante nella reale rimozione del dolore. Il soggetto prima sente dolore, poi non lo sente più. È importante ovviamente che il soggetto ci creda. A fronte della somministrazione di placebo ci sono specifiche regioni del cervello che vengono attivate. Così come il placebo esiste il nocebo, che è esattamente la stessa cosa, ma produce un effetto contrario, quindi situazioni di dolore e malessere. La componente emozionale è molto importante in questo caso.

### **Dolore viscerale**

Esistono dei recettori viscerali del dolore, che sono attivati da stimoli adeguati come ischemie, stimoli chimici, spasmi di un viscere cavo (le coliche), iperdistensione di un viscere cavo. Alcune parti visceri non hanno recettori del dolore, come fegato, alveoli polmonari e tessuto nervoso, che però sono presenti nelle loro capsule e da lì arriva il dolore.

Il dolore viscerale spesso viene riferito a livello di parti della superficie del corpo anche lontane da quelle del viscere danneggiato. Si parla in questo caso di **dolore riferito**. Il dolore deriva da un punto ben preciso e da lì parte il dolore che il soggetto sente anche in punti distanti dalla reale localizzazione e può irradiarsi.

Il dolore viene riferito da un viscere alla zona somatica che ha la stessa origine embriologica, il cosiddetto dermatomero. Sono pochissimi i neuroni spinali specializzati unicamente nella percezione del dolore viscerale, per cui l'organismo sfrutta dei meccanismi di convergenza, cioè l'informazione del dolore viscerale viene veicolata a neuroni che hanno in carico la trasmissione di stimoli anche da altre zone, per cui si possono avere questi elementi di confusione, anche in punti diversi da quelli in cui c'è la sensazione dolorifica. A seconda della zona somatica interessata dal dolore si può capire dove è localizzato il problema reale

---