

## **IL DOLORE NEGLI ANIMALI: PERCHE' E' IMPORTANTE TRATTARLO**

### **Patogenesi e conseguenze cliniche del dolore patologico – Parte 1**

*Della Rocca G., Di Salvo A.*

*Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria*

*Facoltà di Medicina Veterinaria*

*Università degli Studi di Perugia*

#### **Summary**

Animals perceive pain as well as humans. Pathologic pain (also known as chronic pain) is caused by damage to the nervous system. Unlike physiologic pain (also known as nociceptive pain), pathologic pain is not self-limited and not serves to useful function. The pathophysiology of pathologic pain syndromes is complex. However, current research is rapidly expanding our understanding of these syndromes. Numerous cellular mechanisms of pain transmission have been elucidated, underlining the occurrence of a "pain cycling" characterised by hypersensitization, and the clinical correlates of these mechanisms are beginning to be recognized. Although it was once thought that pain was a "necessary trouble" and that some pain persisting into the postoperative period was beneficial, encouraging animal immobility and, in turn, healing recovery, we now know that pain may actually delay recovery due to a number of clinically significant negative side effects. Notwithstanding this, pain in domestic animals is still under-treated.

**Key words:** *pain, pain pathway, hypersensitization, analgesia*

#### **Introduzione**

Il dolore può essere classificato in fisiologico/acuto/nocicettivo e in patologico/cronico/clinico.<sup>(9)</sup>

Il **dolore fisiologico**, che completa le altre funzioni sensoriali, gioca un ruolo di allerta, di segnale di allarme, servendo all'animale come sistema protettivo, volto a minimizzare un danno tissutale. Gli animali, attraverso la percezione di sensazioni dolorifiche, apprendono moltissime cose circa l'ambiente che li circonda: il dolore acuto spesso serve a modificare alcune risposte comportamentali, rendendosi responsabile dell'instaurarsi di riflessi di sottrazione della zona interessata dallo stimolo aggressivo e moderando il comportamento dell'animale stesso allo scopo di prevenire o minimizzare ulteriori danni tissutali, evitando l'amplificazione o la propagazione del processo patologico. Il dolore acuto dunque limita l'estensione del danno, incoraggia l'immobilità, facilita la guarigione delle ferite e assicura che l'animale apprenda ad evitare in futuro stimoli nocivi. Esso è generalmente rapido a comparire e di natura transitoria, e in genere è associato a traumi tissutali lievi o nulli.<sup>(1,3,5,6,9,13)</sup>

Al contrario, il **dolore patologico** risulta dall'esacerbazione dei circuiti di percezione e dalla de-regolazione dei circuiti di controllo.<sup>(3)</sup> Esso ha origine da tessuti fortemente danneggiati, come conseguenza di traumi estesi, di interventi chirurgici invasivi, di processi infiammatori cronici, di infezioni e di neoplasie. Danni tissutali significativi portano ad alterazioni dell'attività nervosa sia a livello centrale che in periferia, che insieme determinano dolore spontaneo e ipersensibilità (iperalgia, aumento della risposta a

stimoli algici, e allodinia, riduzione della soglia del dolore).<sup>(9)</sup> In tali situazioni il dolore può essere deleterio, poiché può determinare disordini comportamentali, metabolici e funzionali anche letali.<sup>(6)</sup> Infatti il dolore non trattato produce sofferenza. Dolore e sofferenza sono associati a risposte fisiologiche e a comportamenti maladattativi.<sup>(1)</sup> Come l'infiammazione, alla quale esso è peraltro spesso legato, o la tosse e il vomito, il dolore fa dunque parte di quei sistemi di difesa dell'organismo in cui il confine fra il normale e il patologico non è facile da definire: le reazioni motorie e vegetative che esso determina sono infatti protettive solo fino ad un certo punto, oltre il quale queste diventano più deleterie dello stesso stimolo che ne è all'origine.<sup>(3)</sup>

## Principi di neurofisiologia del dolore

La percezione del dolore è il risultato di quattro distinti processi fisiologici (Fig. 1)<sup>(8)</sup>:

1. La trasduzione di uno stimolo nocivo (es. calore o pressione elevati, danno tessutale) in un segnale elettrico da parte dei nocicettori.
2. La trasmissione del messaggio, lungo fibre sensitive afferenti primarie, dai nocicettori al midollo spinale, e poi, lungo il midollo spinale e i neuroni ascendenti di collegamento, al talamo, alla sostanza reticolare ascendente, al tronco encefalico ed infine alla corteccia somatosensitiva.
3. La modulazione del messaggio via via che esso attraversa le sinapsi presenti nel midollo spinale, nel talamo e in altre aree del midollo allungato e del cervello.
4. L'integrazione, fortemente soggettiva in quanto legata alla sfera psichica dell'individuo, della serie di eventi elettrochimici appena menzionati, risultante nella esperienza finale di percezione del dolore.<sup>(12)</sup>

L'attuazione di tale catena di eventi fisiologici non è più vista, come fino a poco tempo fa, come un processo statico. Uno stimolo algico persistente (che esula quindi da un insulto momentaneo evocante una risposta protettiva – dolore fisiologico) comporta infatti l'instaurarsi di variazioni a lungo termine a carico del sistema nervoso periferico e centrale, che si rendono responsabili di alterazioni della risposta dell'organismo nei confronti di ulteriori stimoli (dolore patologico).<sup>(4,12)</sup>

Tali variazioni possono verificarsi, con modalità diverse, in ciascuno dei quattro processi appena menzionati.

### *Trasduzione*

I nocicettori periferici costituiscono le estremità terminali di piccole fibre mieliniche (fibre A- $\delta$ ) e amieliniche (fibre C polimodali) che rispondono a stimoli nocivi meccanici, chimici e termici. Le fibre A- $\delta$  riscontrabili a livello cutaneo possono essere ulteriormente classificate in meccanocettori ad alta soglia o in nocicettori meccanotermici, a seconda che rispondano o meno alla pressione, al calore o a entrambi. Esse presentano un campo di ricezione piuttosto limitato, e si rendono responsabili del dolore iniziale, pungente e localizzato, che fa seguito all'applicazione di uno stimolo nocivo. Le fibre C polimodali presenti sulla cute rispondono a stimoli nocivi di origine meccanica, termica e chimica (es. mediatori dell'infiammazione), da cui il termine "polimodali". Esse hanno un campo recettivo abbastanza ampio e sono responsabili della percezione di un dolore più diffuso, sordo e persistente che fa seguito alla prima risposta.<sup>(4,12)</sup>

A livello dei tessuti somatici profondi, i processi di trasduzione sono simili a quelli che avvengono nei tessuti cutanei, sebbene in queste sedi i nocicettori rispondano a stimoli

differenti (es. alcuni nocicettori rispondono ad una attività muscolare o ad una estensione articolare esagerata).<sup>(12)</sup>

I nocicettori viscerali sono relativamente insensibili nei confronti di stimoli in grado di essere percepiti dai nocicettori cutanei, mentre risultano sensibili alla torsione, alla distensione e all'ischemia di un viscere. Essi presentano generalmente dei campi di ricezione ampi e sovrapposti, e possono andare incontro a sensibilizzazione in risposta a stimoli infiammatori.<sup>(12)</sup>

Un danno tessutale che causa dolore generalmente esita in un processo infiammatorio e in una lesione nervosa. Come parte della risposta infiammatoria, un gran numero di sostanze possono essere rilasciate perifericamente a livello di tessuto leso, e di conseguenza incrementare la trasduzione dello stimolo nocivo. Tali sostanze possono essere rilasciate dallo stesso nocicettore (es. sostanza P, neurokinina A, peptide correlato al gene della calcitonina), o da cellule prossime al tessuto leso e da cellule infiammatorie (es. potassio, serotonina, bradichinina, istamina, ossido nitrico, prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico come la prostaglandina E<sub>2</sub>, e citochine come l'interleuchina-1 e il tumor necrosis factor). Il rilascio di tali sostanze aumenta l'eccitabilità delle fibre sensitive e di quelle simpatiche, causa vasodilatazione e stravasamento di proteine plasmatiche, e risulta in un ulteriore rilascio di mediatori chimici da parte delle cellule infiammatorie. Il risultato è una sensibilizzazione dei nocicettori periferici (sensibilizzazione periferica), per cui segnali di bassa intensità che normalmente non causano dolore sono invece percepiti come dolorifici (iperestesia), e stimoli nocivi provocano un aumento della risposta dolorifica (iperalgia primaria). Tali modificazioni inoltre possono estendersi anche a carico di tessuti non coinvolti direttamente dall'insulto (iperalgia secondaria).<sup>(4,12)</sup>

### *Trasmissione*

Gli stimoli dolorifici che vengono trasformati in segnali elettrici dai nocicettori inviano le loro informazioni al midollo spinale attraverso fibre sensitive afferenti primarie, che presentano i corpi cellulari nei gangli delle radici dorsali. Tali fibre contraggono sinapsi a livello di corna dorsali con neuroni di secondo ordine (anche detti neuroni di proiezione), che inviano lo stimolo dal midollo spinale al cervello. Il passaggio delle onde di depolarizzazione che trasportano il segnale algico nelle corna dorsali del midollo spinale è affidato ai canali per il sodio voltaggio-dipendenti presenti lungo il decorso della fibra nervosa. L'applicazione di anestetici locali che bloccano tali canali impedisce al segnale di raggiungere il midollo spinale e quindi il cervello.<sup>(4,12)</sup>

La trasmissione ai centri superiori avviene principalmente lungo tre vie, il tratto spinotalamico, quello spinoreticolare e quello spinomesencefalico, e dà luogo a risposte soprasegmentali e corticali. Le risposte soprasegmentali includono aumento del tono simpatico e rilascio di catecolamine, stimolazione ipotalamica con conseguente aumento del metabolismo e del consumo di ossigeno, e soprattutto incremento massiccio dei meccanismi che sono alla base del comportamento di "*fight or flight*".<sup>(12)</sup>

### *Modulazione*

Il corpo cellulare dei nocicettori è localizzato, come già accennato, nei gangli delle radici dorsali. Dai corpi cellulari si dipartono alcune proiezioni dendritiche che corrono, oltre che perifericamente verso i terminali nervosi liberi, anche centralmente, entrando nella sostanza grigia spinale e contraendo sinapsi nelle corna dorsali del midollo spinale. A questo livello, le informazioni che giungono possono, ancor prima di venire inviate ai centri

superiori del cervello, essere modificate a seguito di *input* provenienti da interneuroni sia eccitatori che inibitori.<sup>(4,12)</sup>

Vie eccitatorie. Svitati neurotrasmettitori prendono parte alla trasmissione dell'informazione al midollo spinale attraverso le sinapsi, e tra questi un ruolo preminente viene giocato da aminoacidi eccitatori, come il glutammato e l'aspartato, da peptidi, come la sostanza P e la neurochinina A e da prodotti ciclossigenasici del metabolismo dell'acido arachidonico, come la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Ad esempio, il glutammato attiva i recettori postinaptici AMPA, NMDA e kainato, mentre la sostanza P attiva i recettori per la neurochinina (NK). L'attivazione di tali recettori si traduce con la progressione del segnale algico lungo i neuroni di proiezione.<sup>(4,12)</sup> Le PGE<sub>2</sub>, formate a partire dall'acido arachidonico ad opera di una ciclossigenasi (COX), facilitano l'ulteriore rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, amplificando l'informazione algica entrante, oltre a contribuire direttamente alla attivazione dei neuroni di secondo ordine.<sup>(2)</sup>

Stimoli nocicettivi ripetitivi, inclusi quelli associati ad interventi chirurgici o a traumi, risultano in un cambiamento delle capacità di risposta dei neuroni delle corna dorsali, che si traduce in un aumento progressivo, durante tutta la durata dello stimolo, della loro attività. Ciò risulta in una riduzione della soglia di risposta, in un aumento della sensibilità della cellula una volta che viene raggiunto il livello soglia, e in un aumento del campo di ricezione dei neuroni. Questi eventi vengono definiti con il termine di "sensibilizzazione centrale" o "*wind-up*", ed esitano in un aumento della percezione dolorifica ad un determinato stimolo.<sup>(4,12)</sup>

Il fenomeno del *wind-up* si verifica anche in assenza di sensibilizzazione periferica e si pensa sia mediato, almeno in parte, dall'attivazione dei recettori NMDA presenti nel midollo spinale. Antagonisti dei recettori NMDA, come la chetamina, possono pertanto attenuare la ipersensibilizzazione centrale senza alterare la normale risposta delle cellule delle corna dorsali alla stimolazione algica.<sup>(12)</sup> Inoltre, durante il *wind-up*, si verifica una sopraregolazione dell'attività della COX, in particolare della COX2, che si traduce in un aumento della produzione di PGE<sub>2</sub> e nella conseguente amplificazione del segnale nocicettivo afferente a livello di midollo spinale, contribuendo così ulteriormente al *wind-up*. La recente acquisizione che la COX risulti particolarmente espressa a livello di midollo spinale, suggerisce che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ai quali è stata tradizionalmente attribuita un'azione antalgica grazie ad un meccanismo periferico rappresentato dalla diminuzione dell'infiammazione e della sensibilizzazione dei nocicettori, possano invece determinare una riduzione del dolore agendo principalmente a livello centrale, dove sarebbero in grado di interrompere, o quantomeno di ridurre, il fenomeno del *wind-up*.<sup>(2)</sup>

Vie inibitorie. L'attività all'interno del midollo spinale è fortemente influenzata da vie discendenti inibitorie che originano dai centri superiori dell'encefalo. Analgesia profonda può essere prodotta mediante stimolazione elettrica di numerose aree del sistema nervoso centrale, prime fra tutte la sostanza grigia periacqueduttale (mesencefalo) e la sostanza grigia periventricolare (laterale all'ipotalamo). Queste due aree risultano connesse anatomicamente l'una con l'altra e con il midollo rostroventrale, un'altra area con simili proprietà. L'attivazione di queste regioni attiva vie discendenti oppioidergiche, noradrenergiche (agenti attraverso meccanismi mediati dai recettori  $\alpha_2$ ) e serotoninergiche, in grado di inibire gli stimoli dolorosi afferenti a livello di corna dorsali del midollo spinale. E' stato appurato che inoculazioni di piccole quantità di morfina in varie aree del cervello, così come l'applicazione di oppioidi direttamente a livello di midollo spinale, possono produrre una profonda analgesia, indicando la presenza di molteplici siti

di azione degli oppioidi. Allo stesso modo, l'attivazione di vie discendenti serotoninergiche ed adrenergiche porta all'attivazione di interneuroni inibitori presenti nelle corna dorsali del midollo spinale che conseguentemente rilasciano oppioidi endogeni (endorfine, encefaline e dinorfine) quali loro neurotrasmettitori. <sup>(4,12)</sup>

### *Integrazione*

Le conoscenze circa i meccanismi di integrazione dello stimolo algico e le modificazioni messe in atto in corso di dolore patologico sono ancora molto lacunose, anche a ragione della forte componente individuale nella risposta.

Quello che è noto, almeno in medicina umana, è che uno stato di labilità psichica incide fortemente sulla percezione delle sensazioni dolorifiche ampliandole, ed è questo il motivo per cui la terapia del dolore include anche farmaci non propriamente analgesici, quali sedativi e tranquillanti.

In corso di dolore fisiologico, solitamente evocato da uno stimolo transitorio e di relativa intensità, le modificazioni dinamiche che si attuano a carico del sistema nervoso sono temporanee, perdurando solo il tempo necessario all'organismo per ripristinare l'omeostasi alterata dell'insulto algico. <sup>(7)</sup> In sostanza, quando il danno creato dall'insulto non è particolarmente grave, i fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale tendono a dissiparsi fino a cessare, una volta venuto meno lo stimolo nocivo o man mano che il tessuto guarisce e l'infiammazione si riduce. <sup>(11)</sup>

Al contrario, stimoli nocivi particolarmente elevati sono in grado, modificando permanentemente le funzioni del midollo spinale, di esaltare i meccanismi di sensibilizzazione nervosa, e di determinare di conseguenza l'insorgenza di dolore cronico anche dopo un danno acuto. <sup>(7)</sup> Inoltre, quando le modificazioni a carico degli afferenti primari persistono anche oltre la patologia o il danno subito dal sistema nervoso, questi processi possono continuare ed esitare nel dolore neuropatico. <sup>(11)</sup>

Il dolore cronico o patologico, che non è né autolimitante né transitorio, e che generalmente risulta associato ad un danno tessutale significativo, non ha nessuna funzione biologica, non ha un ruolo adattativo, è debilitante ed ha un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente.

Quando una qualsiasi condizione algica diventa cronica, il dolore non può più essere considerato un sintomo fisiologicamente protettivo, ma anzi può comportare effetti dannosi per l'organismo: infatti, la continua trasmissione degli impulsi nocicettivi stimola i neuroni pregangliari del sistema simpatico, i centri midollari preposti al controllo della circolazione e della respirazione ed i centri ipotalamici che regolano le funzioni endocrine. Ne conseguono alcune modificazioni fisiopatologiche a carico del sistema nervoso, cardiopolmonare, endocrino e metabolico che, se persistenti, possono portare a fenomeni di ipossia, ischemia tessutale, shock, aritmie cardiache, atelettasia polmonare, insufficienza renale, calo delle difese immunitarie, situazioni che a loro volta possono interferire con la guarigione del danno iniziale, determinando il protrarsi della stimolazione afferente e, di conseguenza, instaurando un circolo vizioso. <sup>(10)</sup>

Il dolore, dunque, è una condizione da non sottovalutare, poiché oltre a indurre sofferenza e stress negli animali ne può ritardare la guarigione. Per questo motivo il trattamento della condizione algica associata ad una qualsiasi patologia (non solo di origine chirurgica) costituisce un punto indispensabile dei protocolli terapeutici da applicare in medicina veterinaria.

## Bibliografia

1. ACVA position paper on pain treatment. <http://www.ACVA.org>
2. Burian M. e Geisslinger G. (2005). Cox-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & Therapeutics*, **107**, 139-154
3. Gogny M.: La gestion de la douleur. 8<sup>th</sup> Congress on equine medicine and surgery. Chuit, Kuffer e Montavon Eds. International Veterinary Information Service ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Ithaca, New York, USA, 2003
4. Lamont L.A. e Tranquilli W.J.: Physiology of pain. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, 2000, 30, 703-728
5. Lascelles D. e Wateman A.: Analgesia in cats. *In Practice*, 1997, April, 203-213
6. Leonardi F. : Il dolore negli animali: sintomatologia, diagnosi, terapia e prevenzione:parte 1. *Bollettino AIVPA*, 2007, 1, 29-37
7. Loeser J.D. e Melzack R.: Pain: an overview. *The Lancet*, 1999, 353, 1607-1609
8. Muir W.W.: Meccanisms of pain and their therapeutic implications. *JAVMA*, 2001, 219, 1346-1356
9. Nolan A.: The pharmacology of analgesic drugs in small animals. Proceedings of the 29<sup>th</sup> World Congress of the WSAVA, october 5-9 2004, Rhodes, Greece
10. Otto K.A, Short C.E.: Pharmaceutical control of pain in large animals. *Applied animal behaviour science*, 1998, 59, 157-169
11. Pasero C.: Pathophysiology of neuropathic pain. *Pain Management Nursing*, 2004, 5 (n. 4), 3-8
12. Perkowski S.Z. e Wetmore L.A.: The Science and Art of Analgesia. In: Gleed R.D. e Ludders J.W.: Recent advances in Veterinary anesthesia and analgesia: companion animals. International Veterinary Information Service (IVIS) ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Ithaca, New York, USA, 2006
13. Waterman-Pearson A.E.: Analgesia. In: Seymour A. e Gleed R.D.: Manual of Small Animal Anesthesia and Analgesia. Iowa State Press, 1999, 59-70

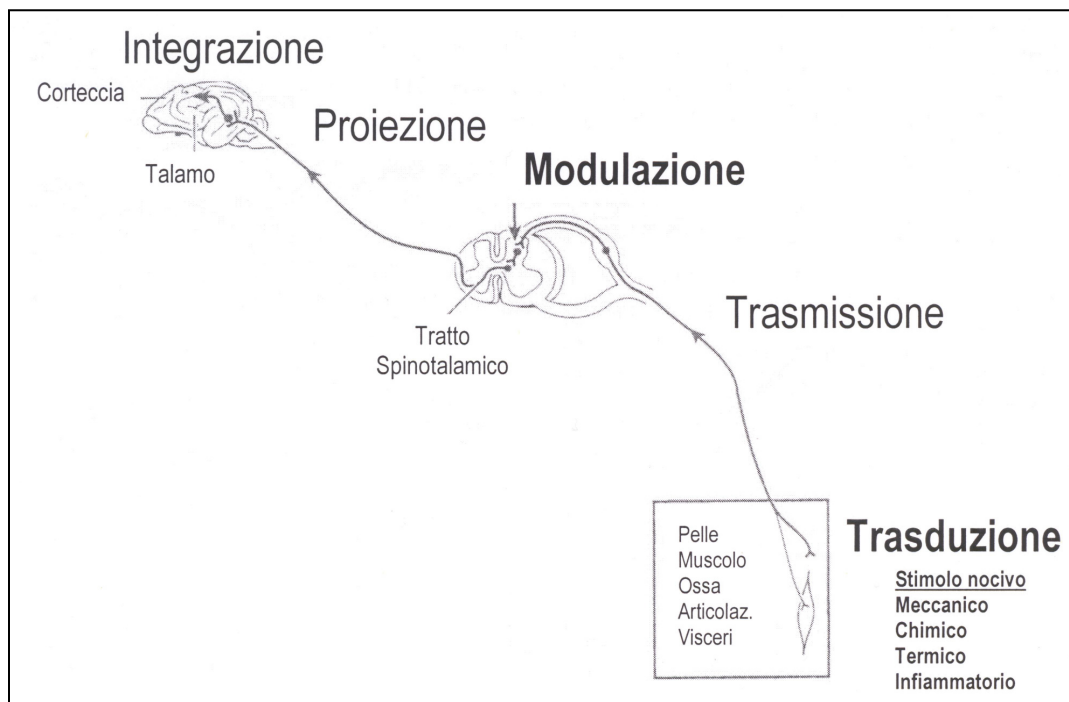


Fig. 1. Diagramma schematico delle vie di conduzione e dei processi fisiologici coinvolti nella sensazione algica. Non sono mostrate le vie discendenti inibitorie (da Muir, 2001, modificato)