




Valutazione Neurofisiologica del Dolore Neuropatico

Bongiovanni LG, Bottanelli M, Rossato G

Dipartimento di Scienze Neurologiche e della
Visione, Sezione di Neurologia Clinica
Università degli Studi di Verona

Dolore Neuropatico

- Analisi del dolore 
 - Spontaneo
 - Provocato

- Analisi dei segni e sintomi associati

↓
Motori

↓
Sensitivi

↓
Vegetativi

superficiali

profondi

$A\delta$

C

C

- Selettività delle indagini elettrofisiologiche ($A\beta$ inibiscono C)

Velocità di Conduzione

Fibre Motorie e Sensitive

Sensitive

Vegetative

60 m/sec

50

30

15

termo-dolorifiche

6

1-1,5 m/sec

VdC

Test quantitativi

Valutazione della funzione dell'effettore:

- ghiandole sudoripare
- reattività vasale
- frequenza cardiaca
- pressione arteriosa

Analisi della Sensibilità Termica e Nocicettiva

- Metodi Quantitativi
impiegati per
 - precisare la distribuzione del deficit
 - seguirne l'evoluzione
 - evidenziare l'esauribilità degli stimoli
- condizionati da :
soggettività
tempi di reazione
- Metodi Elettrofisiologici
 - Riflessi Nocicettivi
 - Potenziali Evocati

Dolore Neuropatico: segue o si associa a disfunzione del Sistema Nervoso

Iperalgesia { Stimolazione meccano-nocicettiva o termica
Stimolazione laser

Allodinia { Stimolazione statica (meccanica-tattile)
Stimolazione dinamica (spostamento di
stimoli meccanici - sommazione spaziale)

Iperpatia da sommazione (temporale) → Stimolazione ripetuta

Analisi della Sensibilità Termica e Nocicettiva

mediata da fibre di piccolo calibro

Metodi Quantitativi

STUDIO della Sensibilità Termica con Stimolatori a Semiconduttore

```

graph TD
    A[PRINCIPIO DI PELTIER] --> B[Correnti attraverso una giunzione bimetallica di metalli diversi]
    B --> C[raffreddamento su di un lato della giunzione]
    C --> D[risaldamento sul lato opposto]
    D --> E[dependenti dalla polarità della corrente (Kenshalo et Al., 1968)]
    E --> F[Marstock Stimulator]
    F --> G[Marburg]
    F --> H[Stockholm]
    G --> I["(Frustofer & Lindblom, JNNP, 39: 1071-75, 1976)"]
    H --> I

```

Correnti attraverso una giunzione bimetallica di metalli diversi



raffreddamento su di un lato della giunzione

ricambiamento sul lato opposto



dipendenti dalla polarità della cemente (Kenshalo et Al., 1968)

Monte Carlo Simulator



Marlboro®

Stockholm

(Frustolfer & Lindblom, JNIP, 39: 1071-75, 1976)

STUDIO DELLA SENSIBILITA' NOCICETTIVA

Stimoli in grado di attivare i recettori ma non di provocare lesioni con conseguente persistenza del dolore e sensibilizzazione

- Stimoli meccanici
 - pinzettamento
 - pressione
- } Meccano-nocicettori

Limiti: difficoltà nel produrre stimoli dolorosi d'intensità costante, variabili soggettive, minore riproducibilità rispetto ad altre metodiche

- Stimoli termici ($8^{\circ}\text{C} \leq T \leq 45^{\circ}\text{C}$):
- mediante stimolatori a semiconduttori (con stimoli sopra la soglia T , il dolore termico risulta mediato da fibre Δ e C)
- mediante stimolo laser
- mediante valutazione della Skin Axon Reflex Flare Response

QUANTIFICAZIONE della SENSIBILITA'

Metodo dei Limiti

Metodo dei Livelli

METODO dei LIMITI MLI

progressivo incremento dello
stimolo

soglia di percezione

ripetizione min x3

media valori soglia

Vantaggi	rapidità evidenzia disturbi di sommazione temporale
Svantaggi	tempo di reazione del paziente (aumenta in fibre A δ e C)

Verdugo & Ochoa Brain 115: 893, 1992

METODO dei LIVELLI MLE

Programmi automatici con stimoli prestabiliti

Vantaggi non dipendente dal tempo di reazione
utile negli studi longitudinale
utile nrrlo studio della soglia termica

Svantaggi tempi lunghi

Yarnitsky Muscle & Nerve 20: 198,1997

Riflessi Nocicettivi

Reazioni di difesa ed evitamento

$A\delta$

$A\beta$

C

Potenziali Evocati

da

Stimolo Elettrico
E - SSEP

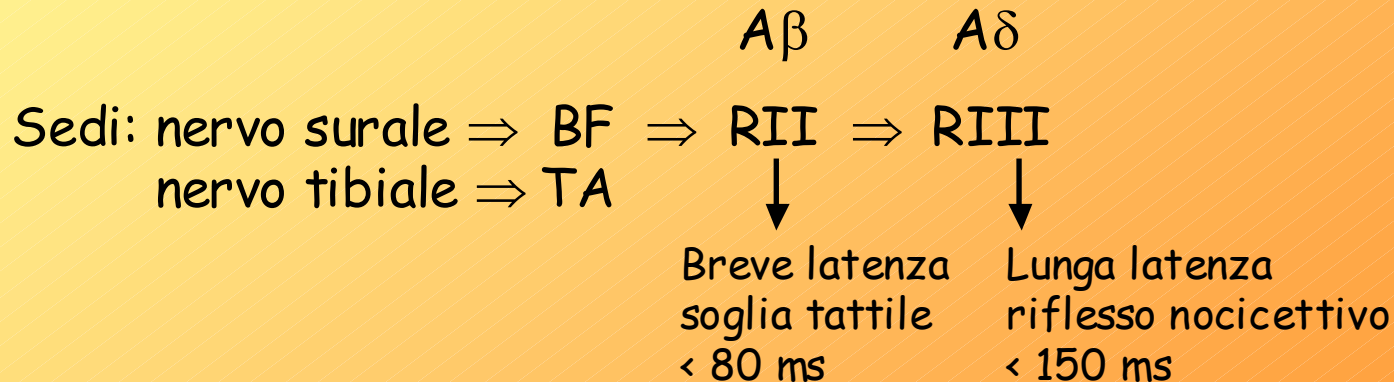
Stimolo Laser
LEP

- Arto inferiore: riflesso flessore
E-SSEP
LEP
- Arto superiore: periodo silente cutaneo
E-SSEP
LEP
- Volto: riflesso corneale
L-BR
LEP

Riflesso Flessore → Quantificazione soglia dolorifica

↓
Simile alla risposta in triplice
flessione dell'animale spinale
(Sherrington, 1898)

↓
Treni di impulsi (10) di 1 ms
ad intensità elevata

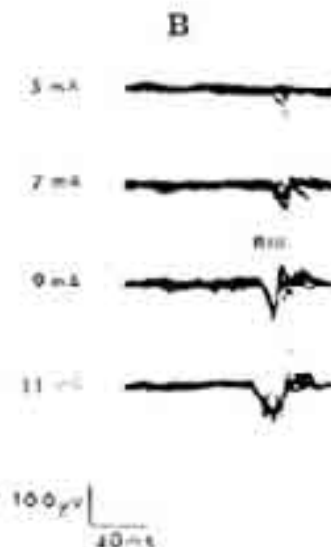
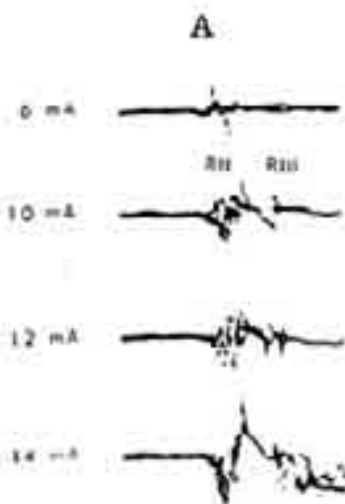
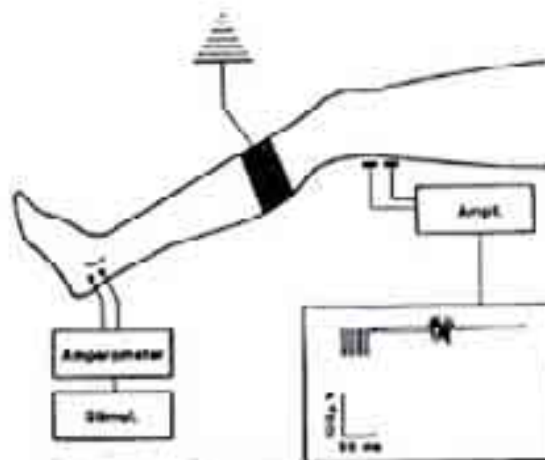


Soglia del dolore = soglia del riflesso

Stimolazione cutanea presenta una soglia di stimolo (5 mA)
minore di quella nervosa (10 mA)



FIG. 4.1 - *Riflesso cutaneo plantare: risposta in «flessione» (A) ed in «estensione» del tallone con apertura a ventaglio delle piccole dita (B): segno di Babinski.*



Sandrini et al Cephalalgia 13:21, 1992

Gasparini et al. In Elementi di Elettromiografia e Neurofisiologia Clinica 1991

Riflesso Flessore

Soglia dolorifica:

- studio degli effetti analgesici
- sindromi talamiche
- insensibilità congenita al dolore

Limiti: alterazioni sovrasegmentarie sul controllo motorio

(Roby-Brami et al. JNNP, 1989; 52: 1390;
Willer. Brain Res, 1985; 331: 105)

Potenziali Evocati Somato-Sensitivi dolore-correlati

Da stimolazione elettrica



Treni di impulsi (0.2-0.5 ms)
singolo impulso (1 ms)



20-40 mA



Random 50-100 volte



0.1-100 Hz

Limiti: attivazione
simultanea di $A\beta$ e $A\delta$

Da stimolazione laser

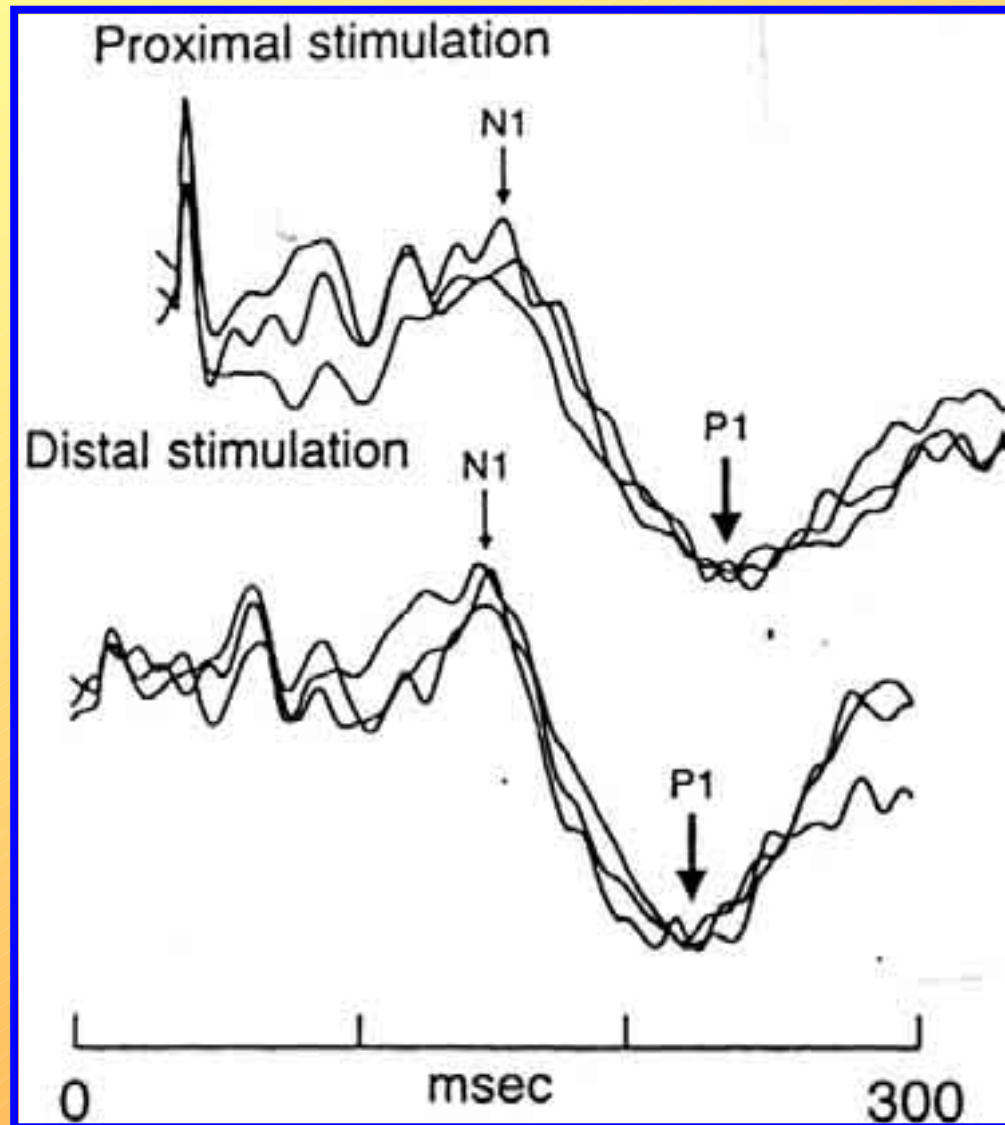


Random 25-50 volte



attivazione simultanea
di $A\delta$ e C

Kakigi et al.
J Clin Neurophysiol
17:295,2000



Generatori corticali di E-SSEP

- Componenti a breve latenza: S1 \Rightarrow < 100 ms
- S2 + corteccia cingolata laterale + insula \Rightarrow

N1 100-150 ms
m p

P1 200-250 ms
m p

(Yamasaki et al. Brain Res Cogn Brain Res, 2000; 9: 165)

Laser - CO₂



λ 10.6 μM

I 1,5 - 15 W

D 10 - 15 ms

BF 0.1 - 50 Hz



Una o più aree nello stesso
territorio di innervazione



Diametro del raggio 2,5 mm

area irradiata 5 mm²

soglia sensitiva

stimolo 3 - 5 - 6 etc volte la soglia sensitiva

Laser

- impulsi di bassa intensità (16-37 mJ/mm²)
- lunga durata (10 ms)
- area allargata (180 mm²)



Aumento della T°
dolore urente



Afferenze C
termo-dolorifiche

- impulsi di alta intensità (47-76 mJ/mm²)
- breve durata (1 ms)
- area ristretta (5 mm²)



Sensazione puntorea



Afferenze A δ

Generatori corticali di LEP

- Regione opercolare parietale: S2 \Rightarrow N1 \sim 200 ms
- Porzione posteriore della corteccia cingolata anteriore
+
regione insulare bilaterale

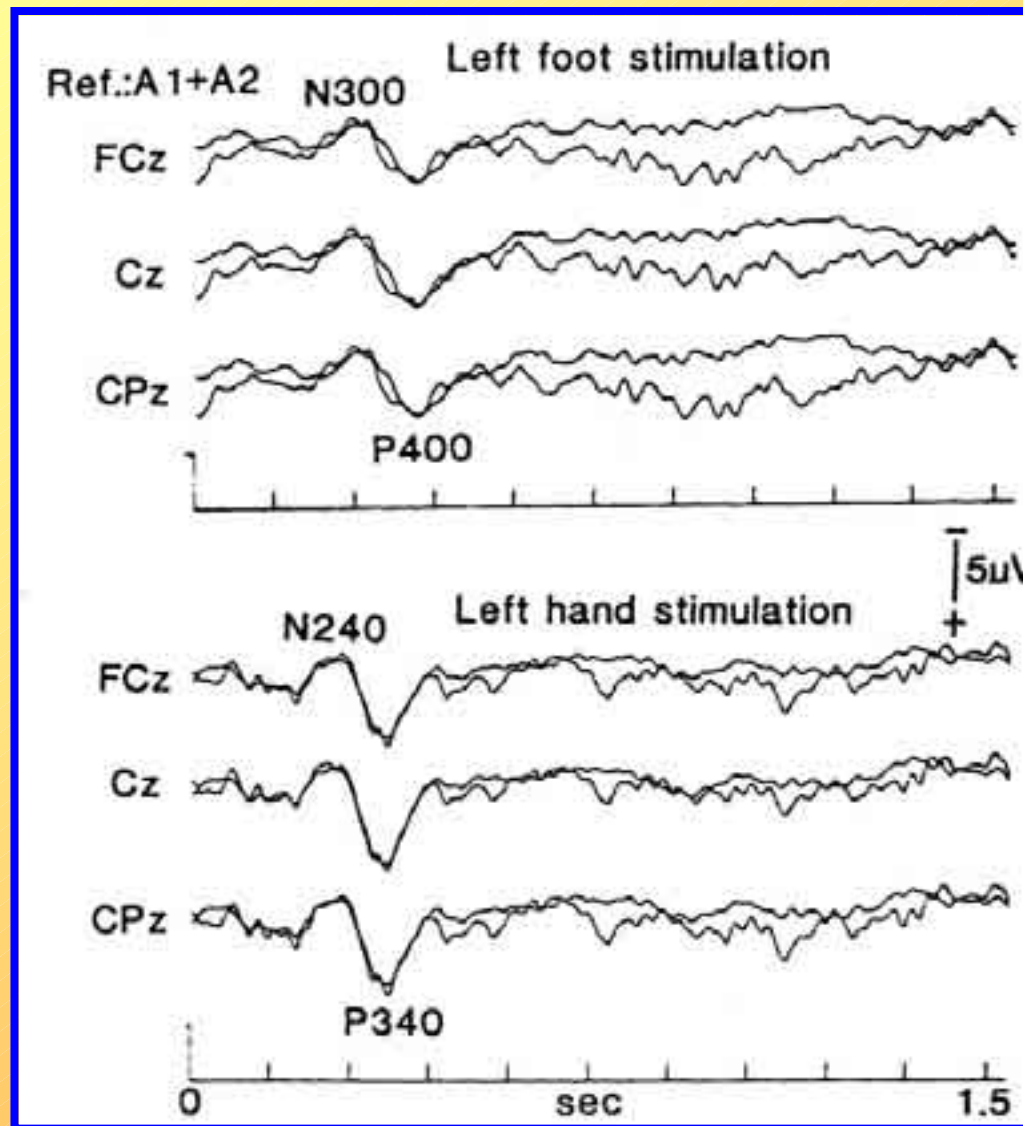
mani N2 200-240 ms, P2 300-360 ms;

piedi N2 250-300 ms, P2 350-360 ms

Valeriani et al. EEG Cl Neurophysiol, 1996; 100: 343

Buchel et al. J Neurosci, 2002; 27: 970

Cruccu et al. Brain, 2003; 1: 120



Kakigi et al Muscle & Nerve 4:441,1991

LEP

Nervo periferico

- neuropatia alcolica
- amiloidosi

Radici nervose

- anormalità dermatomeriche
- malattia di Friedreich (stadio-correlato)

Midollo spinale (tratto spino-talamico laterale)

- siringomielia
- sclerosi multipla
- mieliti

A δ e C

Ridotto/assente



(Lorenz et al. JNNP, 1996; 61: 107)

(Amantini et al. EEG CI Neurophysiol, 1996; 42: 233; Iannetti et al. JNNP, 2001; 71: 792)

Agostini et al. CI Neurophysiol, 2001; 111: 2264



Il mielomero lesionale è sempre rostrale rispetto al dermatomero corrispondente alla scomparsa dei LEP

(Ragazzoni et al. EEG CI Neurophysiol, 1993; 88: 135)

Tronco Encefalico

Sindrome di Wallenberg

Omolaterale

- atassia ipsilaterale cerebellare
- sindrome di Horner
- sensibilità dissociata alla faccia

Controlaterale

- sensibilità dissociata al tronco ed agli arti

(Kanda et al. Acta Neurol Scand, 1996; 94: 13)

Emisferi cerebrali

Lesioni del putamen

Lesioni del talamo

Periodo silente cutaneo (arto superiore)

Stimoli ad alta intensità \longrightarrow $A\delta$

Latenza 70 ms - riflesso unilaterale da
soppressione EMG volontario dei muscoli della mano

(Inghilleri et al. 2003)

- Riflesso corneale



Mediato da afferenze
nocicettive

- Blink Reflex



Mediato da afferenze
non nocicettive



Riflessi protettivi



Risposte nocicettive

Riflesso corneale

Stimoli meccanici: > latenza
> resistenza



Stimoli elettrici



Simile a R2 del BR ma di maggiore latenza

$A\delta$

Complesso trigeminale spinale



Blink Reflex

R1 → circuito oligosinaptico localizzato in corrispondenza del n. principale del V n.c.

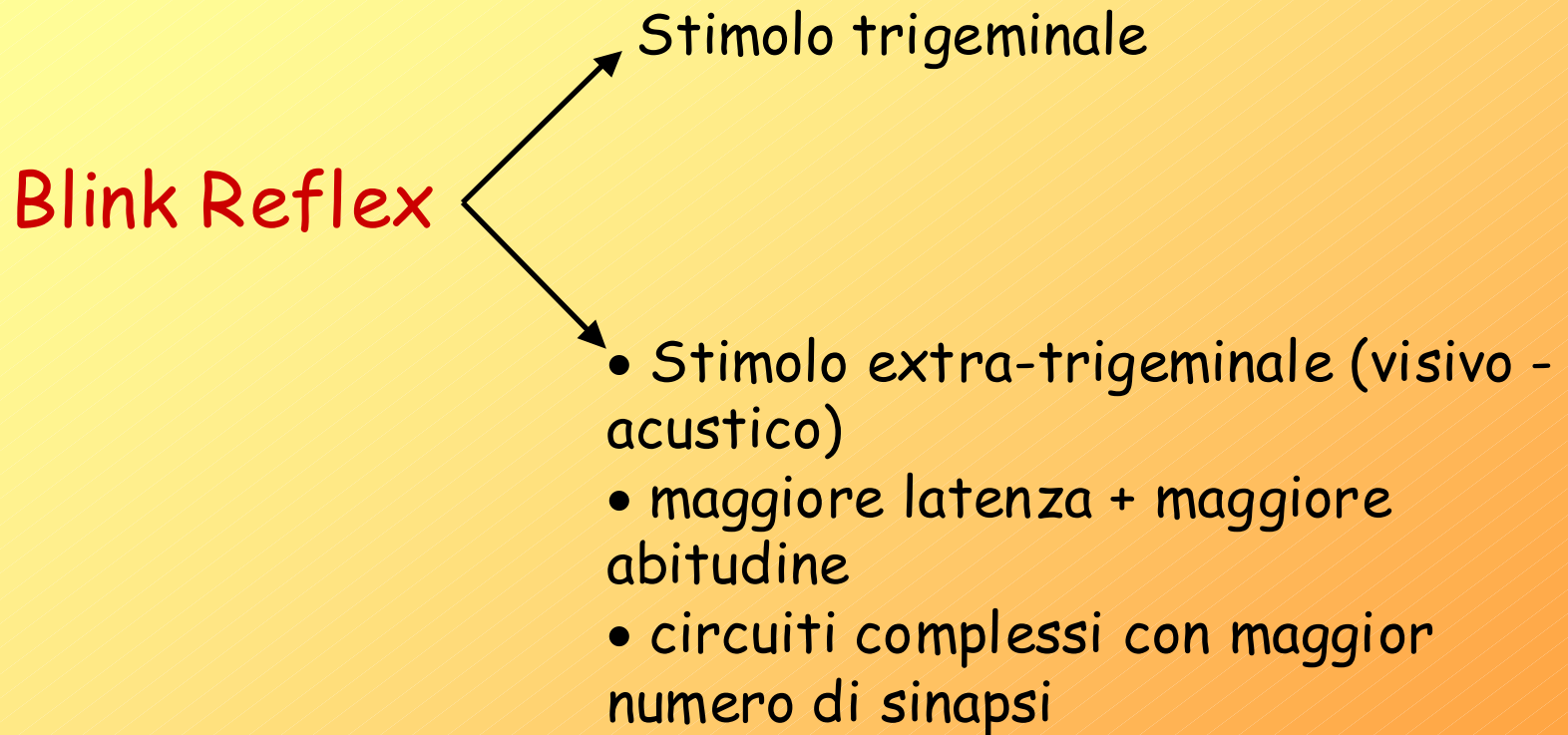
(Ongeboer de Visser & Cruccu, in "Cl. Electromyography", Brown & Bolton, 1993)

R2 → circuito polisinaptico localizzato a livello della formazione reticolare laterale del midollo allungato (Pellegrini et al. Exp Brain Res, 1995; 107: 166)

Mediati da
afferenze
tipo A

R3 → circuito polisinaptico localizzato a livello del midollo allungato e della parte rostrale del midollo cervicale (Rossi et al. EEG Cl Neurophysiol, 1989; 73: 334; Ellrich & Hopf. EEG Cl Neurophysiol, 1996; 101: 349)

?



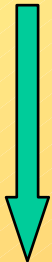
(Gruart et al. J neurophysiol, 1995; 83: 836)

Laser Blink Reflex



Mediato da afferenze
nocicettive (meccano-
termocettori)

Latenza ~ 70 ms

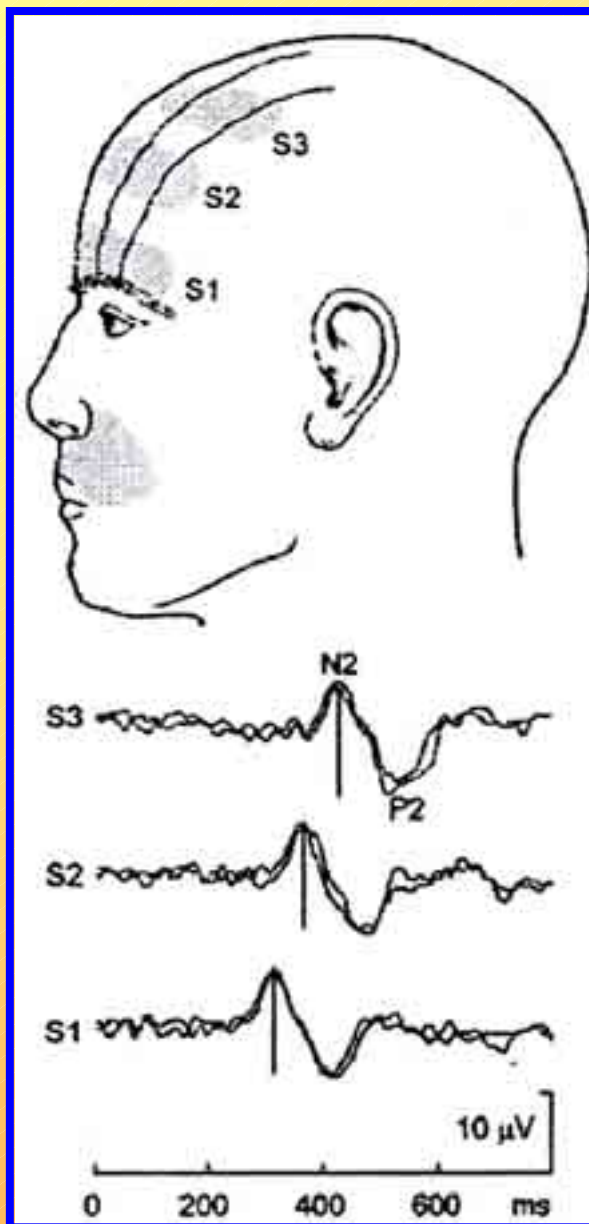


Controparte "nocicettiva" della
componente R2 evocata da
stimolo elettrico

Latenza R2 ~ 30 ms

(Treede et al. EEG Cl Neurophysiol, 1999; 49: 250)

Cruccu et al
Brain 126:1,2003



Laser Blink Reflex

Afferenze nocicettive
(dolore puntorio + urente)



70 ms

Fibre AMH (tipo II)

$A\delta$

meccano

heat

(troppo bassa se l'afferenza
fosse solo di tipo amielinico
- con VdC 0,6-1,4 m/s -)

(Nordin. J Physiol, 1990; 426: 229)

Blink Reflex

$A\beta$

R2 → V n.c. parte
spinale caudale

Neuroni meccano-
sensitivi a bassa
soglia (LTM)

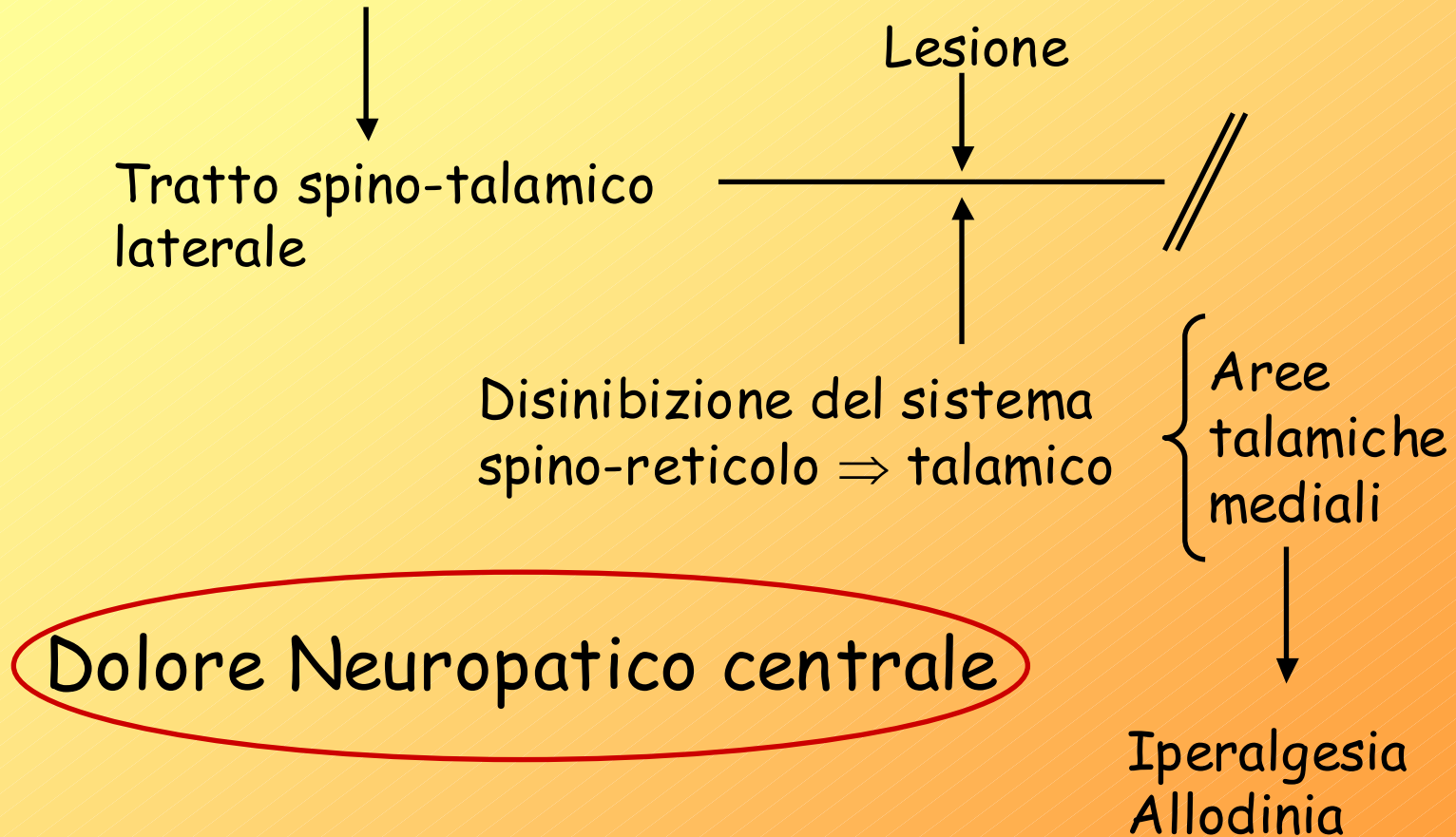
Neuroni con ampio range
dinamico (WDR)
"neuroni convergenti"

Laser Blink Reflex

$A\delta + C$

Neuroni nocicettivi
specifici (NS)

Nocicettori meccanici e termici



(Willis & Westlund. J Cl Neurophysiol, 1997; 14: 2)

LEP

↓
Risposte corticali integrate
non
semplici reazioni a stimoli

(Bowser. JNNP, 1996; 61: 62;
Wu et al. Pain, 1999; 80: 209)

↓
Ampiezza

→ Nel normale: correlata con la sensazione di dolore - non con intensità di stimolo fisico

→ Nel patologico: riduzione o abolizione in deafferentazione spino-talamica (ipoestesia termo-dolorifica) anche in casi con iperalgesia allo stimolo laser

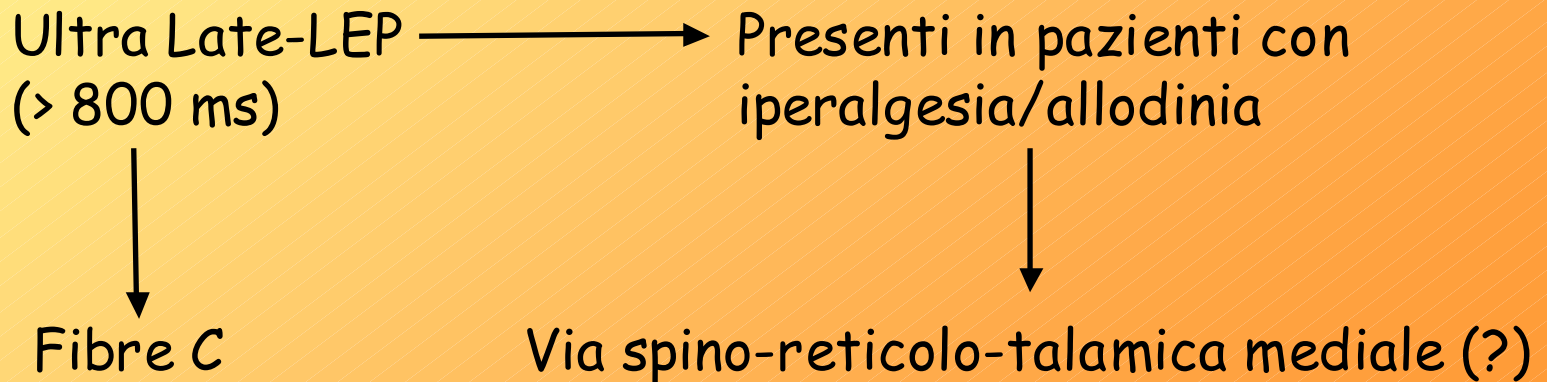
Continua...



LEP

- Nel patologico: A. dolore spontaneo: marcata (> 50%)
dei LEP
B. dolore provocato: riduzione LEP
iperalgesia e allodinia

(Garcia-Larrea et al. Brain, 2002; 125: 12)



LEP

Normale

Evocabili

1. Preservata la normale trasmissione spino-talamo-corticale

Aumentati

2. Aumentata attenzione verso la sede stimolata

Ridotti/assenti

3. Compromessa la via spino-talamo laterale // \Rightarrow corticale

Sensibilizzazione
periferica (?)

Patologico

LEP nel dolore "sine materia"

- rachialgie
- dolore toracico
- dolore addominale
- dolore pelvico
- dolore muscolo-scheletrico

Coesistenza di "late + ultra-late LEP"
sensibilizzazione dei nocicettori C (?)

(Granot et al. *Cl Neurophysiol*, 2001; 112: 1881)

Fibromialgia →

- soglia sensitiva sovrapponibile ai controlli
- aumentata sensibilità allo stimolo laser
- aumentata ampiezza dei LEP

(Lorenz et al. *EEG Cl europhysiol*, 1996; 100: 165)

↑
Meccanismi
attenzionali (?)

(Garcia-Larrea et al. *Neuroreport*, 1997; 8: 3785)

PAIN MEASUREMENT

Heat pain hyperalgesia ← Angry Backfiring C-nociceptors syndrome (ABC)

Cline et al. Brain. 112:621-47, 1989

Cold hypoesthesia

Cold pain hyperalgesia

Cold skin

the triple cold syndrome (CCC)

Ochoa e Yarnitsky. Brain. 117:185-97, 1994

Cold hyperalgesia

Heat pain hyperalgesia

sympathetically maintained pain?

• reflex sympathetic dystrophy?

Price et al. Pain. 49:163-73,1992

Hypoesthesia
Hyperalgesia

post herpetic neuralgia

Rowbotham & Fields. *Brain* 119:347-54, 1996

Painful radiculopathies

Strian et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry
54:1013-14, 1991

Funzione delle Fibre C

Componente Termica Afferente

Componente Nocicettiva Afferente

Componente Simpatica Efferente

ATTIVITÀ SIMPATICA EFFERENTE

ALLA CUTE

• Piloerezione	↑	-	↑	} microneurografia
• Vasocostrizione	↑	-	↑	
• Sudorazione	↑	↑	-	
	stress	iperidrosi T > 24 °c	T < 19 °c	

AL MUSCOLO

- vasocostrizione mediata da barocettori ← press. Arteriosa ← microneurografia

SimpatICO Adrenergico

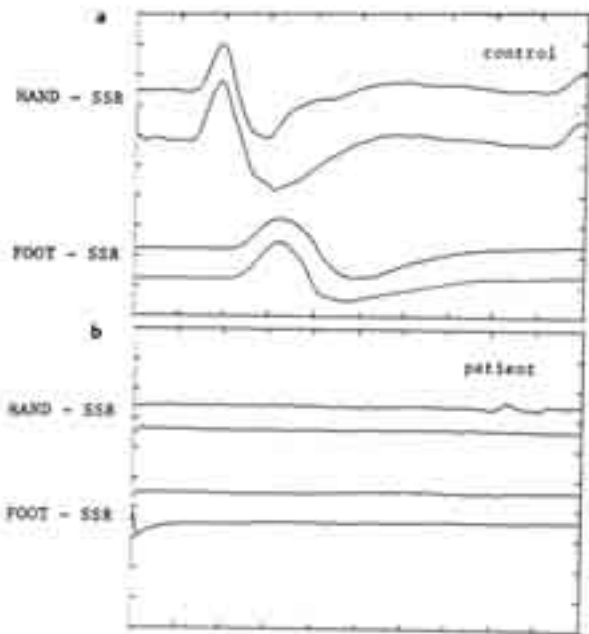
1 valutazioni Pressorie Sisto - Diastoliche
durante passaggio dal clino all'ortostatismo
e contrazione muscolare isometrica

2 valutazione Riflesso Veno - Arteriolare (efferenza post gangliare)

SimpatICO Colinergico

1 Risposta SimpatICA Cutanea (RSC)

2 QSART (efferenza post gangliare)



Painless Fractures and Thermoregulation Disturbances in Sensory

-Autonomic Neuropathy

Neuropediatrics 2000; 31

Polo et al. Neuropediatrics 31,2000

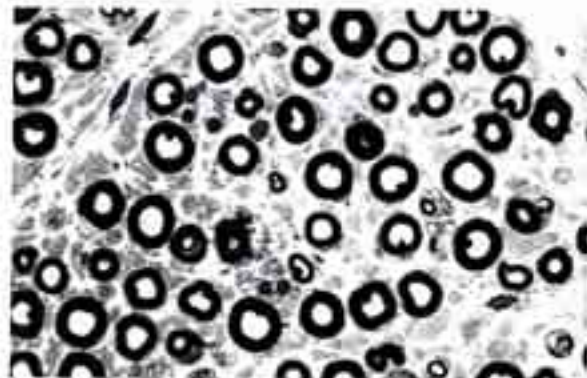
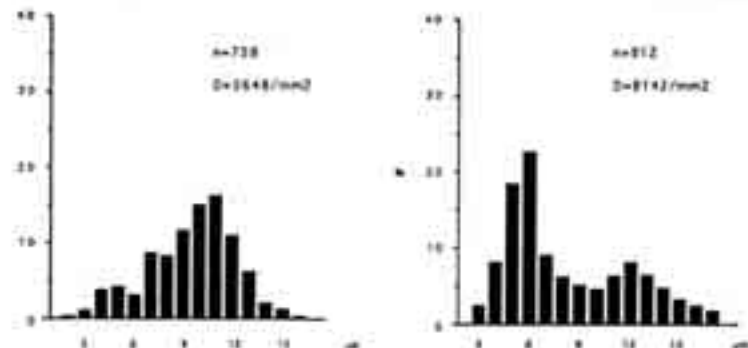


Fig. 3 Transverse section of the sural nerve biopsy shows a selective absence of small diameter MF and a paucity of unmyelinated fibers.

Table 1 Diagnostic criteria for CRPS I

Absolute criteria

Pain

Impaired function

Expansion of symptoms outside the area of trauma

Cold, warm or intermittent cold-warm feeling in the affected extremity

Relative criteria

Oedema

Increased nail growth

Increased hair growth

Hyperhidrosis

Abnormal skin colouring

Hypoesthesia

Hyperalgesia

Mechanical and/or thermal allodynia

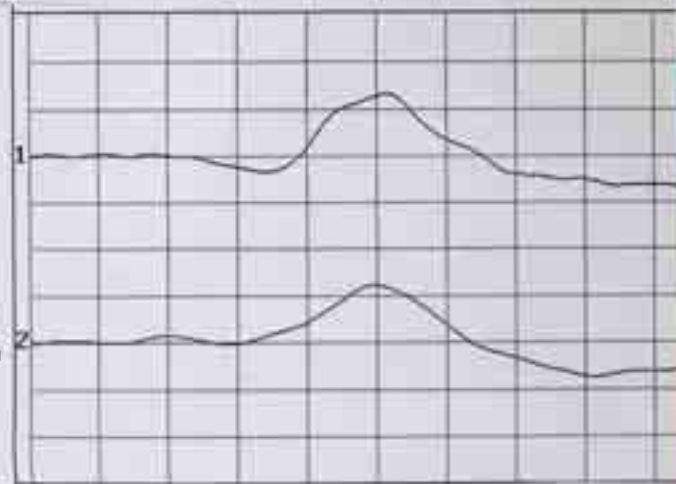
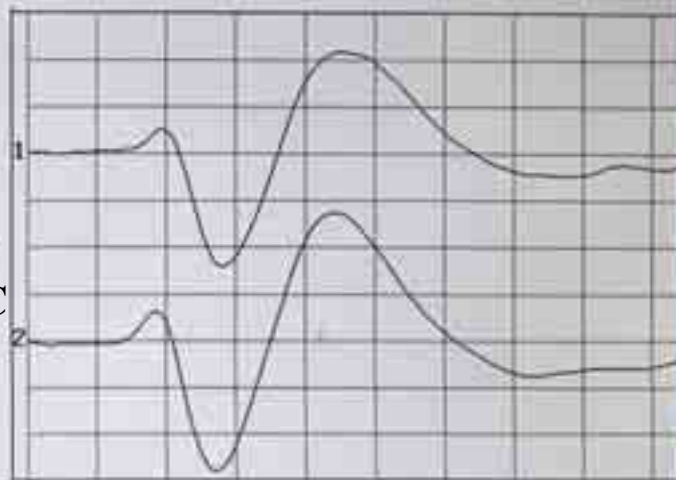
Patchy demineralization of bone

All the absolute criteria, together with at least three of the relative criteria, were needed for the diagnosis of CRPS I.

Merskey, H. and Bogduk, N., *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*, IASP Press, Seattle, 1994, pp. 40-42.

33 °C

24 °C



N.E. 1002/00



ulcere plantari dolenti, senza alterazioni della RSC, in polineuropatia diabetica

Studio delle Fibre Simpatiche

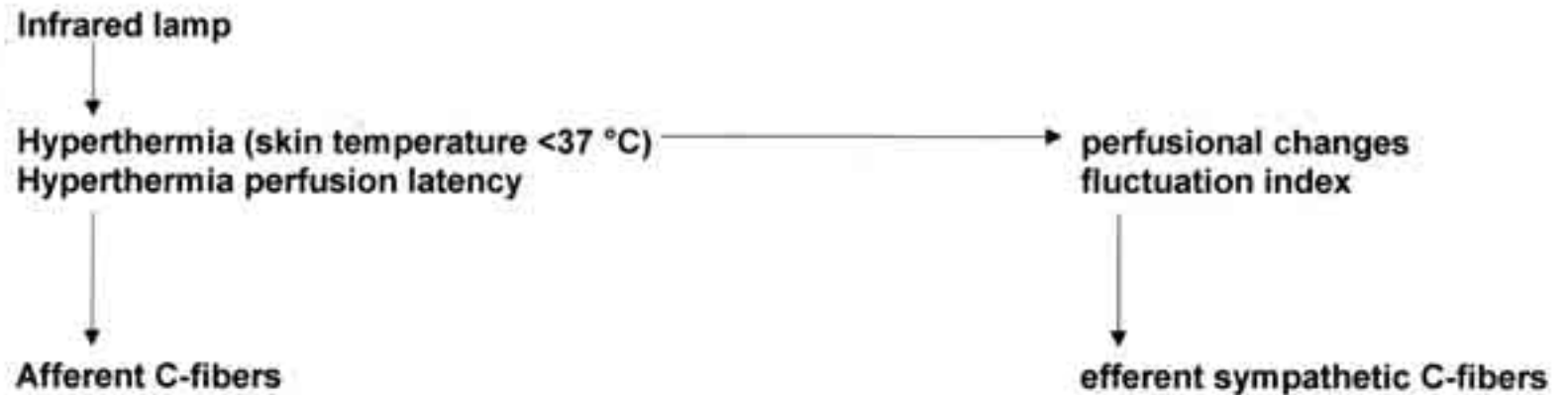
• *Stimolo Ipertermico*

+

Laser Flusimetria

• *Riflessi assonici*

HYPERTHERMAL LASER DOPPLER FLOWMETRY (HLDF)



Koltringer e Reisecker. Diabetologia. 40:I-V, 1997

C-FIBERS FUNCTION ASSESSMENT

- i. **Axon reflex vasodilatation induced by histamine iontophoresis**

Baron et al. J Neurol 243:18-24,1996

45% unresponsive!

- ii. **Axon reflex vasodilatation induced by intra dermal capsaicin**

Raethjen et al. J Aut Nerv Syst. 66:46-52,1997