

IL
PROBLEMA
DEL
DOLORE

CONCETTI
GENERALI E
RICERCHE
SPERIMENTALI



Laureando
FILIPPO GIUNTA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

CLINICA NEUROCHIRURGICA

IL PROBLEMA DEL DOLORE:

CONCETTI GENERALI E

RICERCHE SPERIMENTALI -

Laureando

Filippo GIUNTA

Relatore

Chiar.mo Prof. Luigi PERRIA

ANNO ACCADEMICO 1966-1967

INDICE

CONCETTI GENERALI

INTRODUZIONE	PG 1
TEORIE DEL DOLORE	" 8
BASI ANATOMICHE E NEUROFISIOLOGICHE	
DEL DOLORE	" 144
Recettori Periferici	" 14
Fibre Afferenti	" 15
Midollo Spinale e Tronco Cerebrale	" 16
Talamo	" 21
Corteccia Cerebrale	" 28
METODI DI VALUTAZIONE DEL DOLORE	" 32
RISULTATI SPERIMENTALI PERSONALI	
IPOTESI DI LAVORO	" 39
TECNICA	" 41
Preparati acuti	" 41
Preparati cronici	" 42
MORFOLOGIA EEG	" 46
REATTIVITA' EEG E COMPORTAMENTALE AL DOLORE	" 46
TRASMISSIBILITA' DI IMPULSI ALGOGENI LUNGO	
LA VIA TRIGEMINALE	" 47
AMPIEZZA DEI POTENZIALI CORTICALI EVOCATI CON	
STIMOLAZIONI TRIGEMINALI	" 48
EFFETTO DELL'ATTIVAZIONE EEG SULL'AMPIEZZA	
DEI POTENZIALI EVOCATI	" 50
CONCLUSIONI	" 55
Bibliografia	" 58

I N T R O D U Z I O N E

Il dolore fisico è un fenomeno talmente comune che ognuno di noi ne ha certamente una buona esperienza sia per averne sofferto di persona, sia per averlo osservato nei nostri simil. L'osservazione del dolore, come fenomeno fisico, non si accompagna mai a quell'atteggiamento distaccato e critico che si ha nei confronti di altri fenomeni naturali. Di fronte al dolore, ci si sente pervasi da un senso di tristezza e di commiserazione che si accompagna al desiderio di intervenire per lenirlo in qualche modo.

Sedare il dolore è stato certamente il primo scopo dell'arte medica ed è significativo notare che tuttora ciò che il paziente chiede in primo luogo è d'essere sollevato dal dolore prima ancora di essere curato della malattia da cui esso deriva. Spesso però il dolore è solo un sintomo che scompare insieme alla malattia di cui ne è un aspetto; altre volte invece è esso stesso malattia e per agire efficacemente nei suoi confronti bisogna conoscerne i meccanismi che ne stanno alla base.

La natura del dolore è stata oggetto di varie controversie sin dal giorno in cui si è tentato di definirlo e di interpretarlo. Il LERICHE (1957), uno dei mag -

giori studiosi di questo argomento, ha esclamato: "Qu'est que c'est la douleur? Hélas, nous ne la savons pas!". Numerose definizioni sono state proposte, ognuna rispecchiante la concezione teologica o finalistico-anatomica dell'autore che l'ha coniata.

Nel 1818 BELLINGHIERI, molto acutamente, definiva il dolore "abnormis atque immodica animalis sensatio".

Per WOLFF(1951) è un'impressione sensoriale specifica trasmessa attraverso strutture nervose separate da quelle selettive per le altre sensibilità: enunciazione da molti considerata eccessivamente "fisica", in quanto non viene fatto cenno alla componente psico-affettiva che nel campo sensoriale specifico del dolore riveste indubbia importanza.

Certo è che, anche se noi vogliamo liberare il fenomeno del dolore da tutte le sovrastrutture etiche, filosofiche e letterarie che attraverso i secoli ne hanno tentato l'interpretazione e vogliamo considerarlo da un punto di vista rigorosamente scientifico, dobbiamo pur sempre concludere con LERICHE che nella genesi del dolore vi è ben altro che le recezioni, le conduzioni, i centri e le eccitazioni, la fredda architettura, cioè, della via anatomica. Il dolore è un fenomeno essenzialmente di coscienza inscindibile da una componente psico-affettiva indivi -

duale, che si ritrova sempre considerata e nelle più antiche definizioni e nelle più moderne interpretazioni rigorosamente scientifiche.

Quanto alla finalità del dolore stesso, problema anche questo che investe molteplici quesiti etici, filosofici e religiosi, nonchè la stessa personalità umana, grande incertezza regna ancora nel campo strettamente scientifico. Si discute cioè se sia da considerarsi una semplice reazione generica od un meccanismo di specifica difesa, se un fenomeno essenzialmente fisiologico oppure di schietta patologia ed, in ultima analisi, se una condizione utile o dannosa.

La sensazione algogena, che noi chiamiamo dolore, comprende due processi principali: la percezione dell'impulso che dà origine alla sensazione del dolore e la reazione di risposta ad esso. La percezione del dolore, alla stregua della percezione delle altre sensazioni, è un processo fisiologico relativamente semplice svolto da catene di neuroni recettori, conduttori e connettori. Appena la sensazione algogena è divenuta percezione-dolore, essa assume caratteristiche speciali che la distinguono dalle altre funzioni fisiologiche. La reazione al dolore è un processo fisio-patologico che tocca le più alte funzioni psichiche dell'individuo.

Essa dipende da ciò che la sensazione significa per l'individuo alla luce della sua esperienza passata, dalle sue attitudini di fronte ad essa, da stati emotivi particolari, dall'umore, dalla volontà, dal grado di funzionamento di taluni processi cerebrali, dalla presenza o meno di ansia e da altri fattori. La reazione al dolore, che normalmente segue alla percezione, presenta componenti psicologiche e fisiologiche come la reazione psichica, la reazione muscolare, le reazioni endocrine, le reazioni viscerali e può a sua volta assumere l'aspetto di una difiesa, di una lotta o di una resa. Pertanto, mentre la percezione del dolore rappresenta un puro fenomeno, la reazione al dolore è un fatto fisio-patologico che può assumere un significato clinico (BONICA, 1959). Tale distinzione è molto importante in quanto è nel momento in cui il processo dolorifico diviene percezione-dolore che si pone il problema della terapia analgesica.

La percezione del dolore per realizzarsi necessita dell'integrità di vie anatomiche particolari e di meccanismi neurofisiologici. La chirurgia del dolore si propone, attraverso vari interventi sul sistema nervoso periferico o centrale, di interrompere questi dispositivi, nei casi non curabili, con i comuni mezzi farmacologici a nostra disposizione. Il dolore infatti, se spesso assume in determinate situazioni patologiche uno scopo definitivo e chiaramente finalistico, in altre condizioni ci

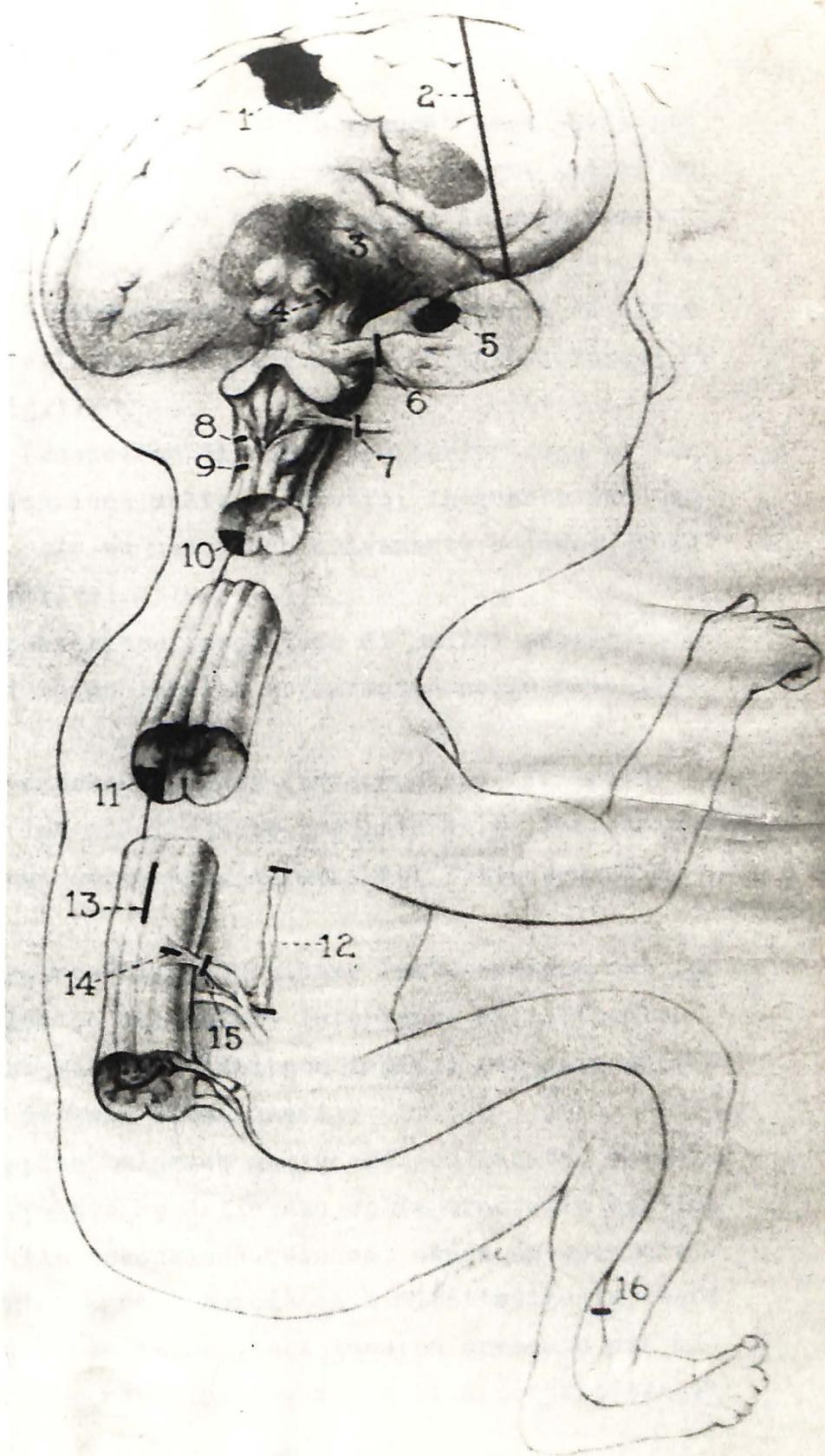


Fig. 1

appare afinalistico o addirittura assurdo come nelle folgoranti crisi della nevralgia trigeminale, nei dolori da arto fantasma e nei dolori da diffusione di carcinomi.

Fra i vari metodi chirurgici proposti ed attuati per bloccare la trasmissione degli stimoli dolorosi ricordiamo (Fig.1):

la neurotomia (recisione di nervi periferici) che ha un campo di applicazione molto ristretto, in quanto può essere eseguita solo su nervi esclusivamente o quasi esclusivamente sensitivi;

la rizotomia posteriore (recisione di radici sensitive) che trova oggi largo impiego soprattutto nella nevralgia del trigemino;

la cordotomia antero-laterale (interruzione del tratto spinotalamico del midollo) che presenta molte indicazioni, anche se non può certo considerarsi del tutto scevra da complicazioni;

la tractomia spino-talamica bulbare (interruzione del fascio spino-talamico nel bulbo) intervento di difficile esecuzione, che ha avuto limitato impiego per spiacevoli inconvenienti da esso determinati;

la tractomia spino-talamica mesencefalica ideata, come la bulbare, per ovviare le deficienze della tractomia cervicale, di non facile esecuzione tecnica, causa spesso intollerabili parestesie ed è perciò di limitatissimo impiego;

La tractomia mesencefalica stereotassica presenta una minima mortalità, ma ha l'inconveniente di apportare benefici non durevoli.

la corticectomia parietale (asportazione della corteccia sensitiva delle circonvalazione postrolandica) ha avuto risultati deludenti;

gli interventi sui lobi frontali che hanno come scopo di togliere la colorazione affettiva del dolore, ma che comportano anche importanti modificazioni della personalità. Di queste tecniche, le più semplici, quelle periferiche, presentano inconvenienti che le limitano eccessivamente; le più complesse e più efficaci, quelle sul sistema nervoso centrale, oltre a presentare notevoli difficoltà tecniche, sono gravate da frequenti complicazioni. Inoltre gli interventi della chirurgia del dolore suesposti, se trovano applicazione in talune sindromi dolorose, risultano parzialmente inadatti od inefficaci nel trattamento di altri tipi di dolore, come le nevralgie atipiche del trigemino, le nevralgie posterpetiche, le crisi tabetiche, i dolori da arto fantasma ed altre forme di dolore centrale.

Da tali constatazioni partono i più recenti tentativi di scoprire vie nuove nella chirurgia del dolore. Del tutto recentemente la chirurgia stereotassica, che ha il vantaggio indubbio di essere minimamente traumatizzante, si è indirizzata con questo scopo verso la distruzione di parti del talamo, sia nuclei talamici appartenenti alle vie della sensibilità somatica (o "specifica"), sia nuclei talamici a funzione probabilmente integratrice (o "aspecifica"). I primi risultati resi noti sono incerti o

controversi; essi rivestono però notevole interesse dal punto di vista neurofisiologico.

Da queste considerazioni prende lo spunto questa tesi. E' evidente e prassi normale nella medicina che prima di prendere in considerazione la terapia chirurgica, ancorchè promettente, si dia la precedenza a tentativi di terapia farmacologica. La presente tesi si propone di esaminare con una tecnica specifica gli effetti di farmaci analgesici sul sistema nervoso centrale. La scelta della terapia farmacologica, nel caso particolare di un farmaco analgesico, è ovviamente legata alla conoscenza del modo di azione del farmaco stesso. Nostro scopo è stato quello di apportare un nuovo contributo allo studio dei meccanismi che sono alla base del fenomeno dell'analgesia. Ogni passo in avanti nella conoscenza di tale meccanismo è verosimilmente utile per migliorare le tecniche in grado di affrontare le sindromi dolorose nei più svariati aspetti esse si presentino.

Si ritiene opportuno pertanto premettere le conoscenze attuali sulle strutture anatomiche interessate alla sensazione dolorosa e sui meccanismi neurofisiologici che vi intervengono onde inquadrare le finalità di questa tesi e meglio interpretarne i risultati.



Fig. 2 Teoria del dolore secondo DESCARTES (1644)

T E O R I E D E L D O L O R E

L'esistenza di un sistema sensitivo specifico deputato esclusivamente o principalmente alla recezione, conduzione ed integrazione della sensazione dolorosa è stata ed è ancora oggetto di discussione (SWEET 1959; GASTALDI 1962; MELZACK e WALL 1965).

DESCARTES nel 1644 nel suo scritto intitolato "L'Homme" scriveva (fig. n.2) : " Se per caso il fuoco (A) si trova vicino al piede (B), minutissime particelle di questo fuoco che, come voi sapete si muovono con gran de velocità, hanno la forza di mettere in moto il punto della pelle del piede che esse toccano e con questo mez zo tirare il sottile filo (CC) che è attaccato al punto della pelle colpito, esso apre nello stesso istante il poro, d.e.; dove termina il filo sottile; proprio come ti rare una corda che muove a sua volta un campanello".

DARWIN nel 1794 elaborando la sua teoria inten siva, era dell'opinione che il dolore fosse il risultato della esagerazione di una sensazione qualsiasi come caldo, freddo o pressione. Tale concetto si contrappose su bito alla teoria razionale che considerava il dolore un semplice processo emotivo, "una passione dell'anima", co me diceva Aristotele.

SCHIFF nel 1858, in seguito ad esperimenti ese guiti sul midollo spinale di cani concluse che il dolore era una sensazione distinta da tutte le altre e diede ini zio alla teoria della specificità.

In seguito, questa teoria trovò conferma nei lavori di von FREY (1894), ADRIAN (1932) e MITCHEL e di HEAD (1939) ai quali si aggiunsero gli importanti contributi di WATESTON (1939), WOODLARD (1940), RANSON (1943), TOWER (1943), WOLFF (1948) e di numerosi altri.

Nonostante queste ultime esperienze, altri autori, anche recentemente, sostengono la teoria intensiva del dolore più o meno modificata dall'originale. A rilanciare la teoria intensiva dopo le disquisizioni filosofiche che fecero corteo alle teorie darwiniane fu GOLDSCHIEDER (1894), inizialmente uno dei maggiori sostenitori delle teorie di von Frey, che propose quali basi determinanti la sensazione dolorosa: l'intensità dello stimolo e la sommazione centrale. La teoria intensiva fu ripresa e rielaborata da WEDDEL (1955) e da SINCLAIR (1955) sui concetti di NAFE (1934). Questi autori asseriscono che le sensazioni qualitative cutanee sono prodotte da rapporti spazio-temporali degli impulsi nervosi piuttosto che da specifiche e separate vie nervose. La teoria propone infatti che tutte le terminazioni nervose siano simili, così che la via per il dolore è prodotta da una stimolazione "intensa" di recettori non specifici.

L'evidenza fisiologica, tuttavia, rivela (MEL - ZACK e WALL 1962) un alto grado di specializzazione fra

i recettori. La teoria intensiva di Weddell e Sinclair, pertanto, crolla come teoria del dolore perchè ignora i fatti della fisiologica specializzazione.

Altre teorie sono state proposte, prendendo lo spunto dai concetti di Goldcheider, quale è quella che considera una "sommazione centrale" il risultato di sen sazioni periferiche alla base del dolore, piuttosto che una eccessiva stimolazione. LIVINGSTON (1943) fu forse il primo a suggerire uno specifico meccanismo neurale alla base dei molteplici fenomeni che si hanno nelle sin dromi dolorose. Egli propose che una stimolazione inten sa e patologica del corpo dia il via a circuiti di ri verberazione a livello spinale ed evochi una reattività midollare quale si ha nei "riflessi delle radici dorsali" (BARRON e MATTHEWS, 1938) la quale a sua volta può anche essere avviata da stimoli normali non dolorifici ma che generando abnormi scariche neuroniche che sono interpretate centralmente come dolore.

Concettualmente simili meccanismi sono stati proposti da HEBB (1949) e da GERARD (1951) i quali suggeriscono che scariche iper-sincronizzate di neuroni centrali diano una sensazione di dolore.

In relazione alle teorie della sommazione cen-

trale si ha la teoria che un sistema specializzato di controllo delle afferenze prevenga la sommazione quando questa sta per avvenire e che la distruzione di questo sistema stia alla base degli stati patologici di dolore. Sostanzialmente questa teoria propone l'esistenza di una sistema di fibre a conduzione rapida che inibisce la trasmissione sinaptica in un sistema di conduzione più lento che porta i segnali algogeni. Questi due sistemi sono identificati come l'epicritico e il protopatico (HEAD 1920), il rapido e il lento (LEWIS, 1942), filogeneticamente il nuovo e l'antico (BISHOP, 1959) e il mielinato e il non-mielinato (NOORDEMBOS, 1959) sistema di fibre. In condizioni patologiche il sistema a lenta conduzione stabilisce una dominanza su quello a rapida conduzione e il risultato è una sensazione protopatica (dolore, sensazione di bruciore, iperalgesia).

E' importante notare, infine, una transizione tra la teoria della specificità e quella intensiva: NOORDEMBOS (1959) attribuisce ad un sistema a rapida conduzione la capacità di modificare le afferenze trasmesse in un sistema a lenta conduzione, multisinaptico.

Recentemente dallo psicologo MELZACK e dal biologo WALL (1965) è stata proposta una nuova teoria detta "Teoria del controllo delle afferenze dolorifiche".

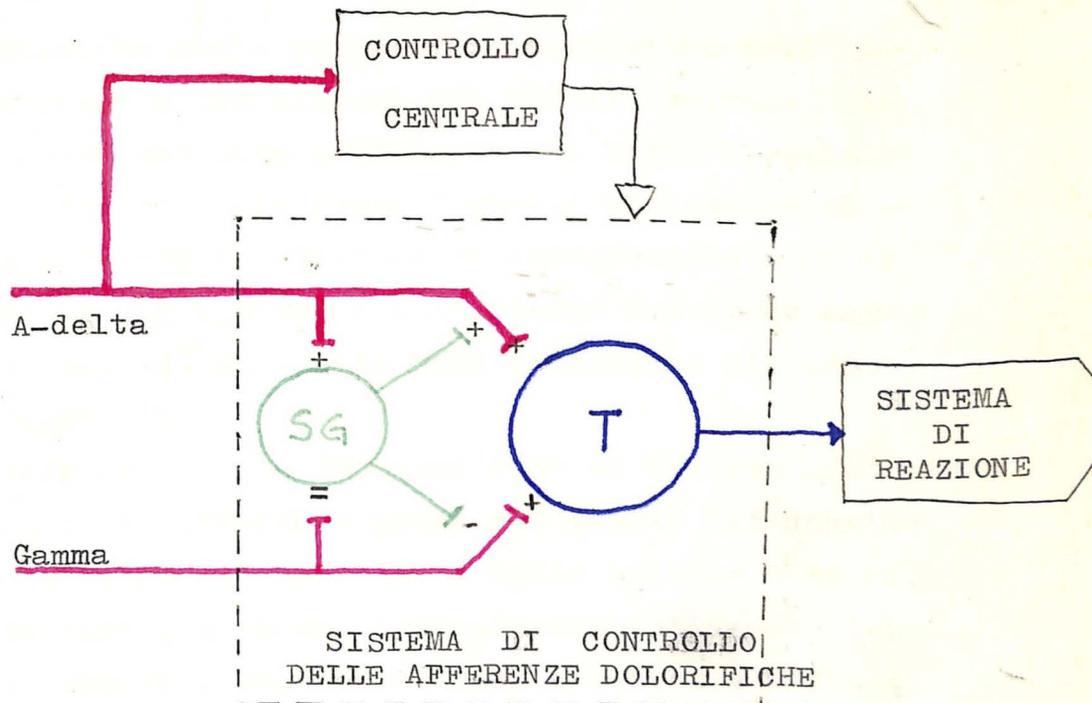


Fig. 3

Diagramma illustrante il sistema di controllo delle afferenze dolorifiche: A-delta, fibre a largo diametro; Gamma, fibre a piccolo diametro.

Le fibre proiettano alla sostanza gelatinosa (SG) e alle cellule T (T).

Gli effetti inibitori messi in atto dalla sostanza gelatinosa sulle afferenze sono aumentati dall'attività delle fibre a largo diametro (A-delta) e diminuiti dall'attività delle fibre a piccolo diametro (Gamma).

Il controllo centrale è rappresentato dalla linea che va dalle fibre A-delta al sistema di controllo midollare.

Le cellule T proiettano alle cellule del sistema di reazione.

+ eccitazione

- inibizione

(da Melzack e Wall, 1965)

La stimolazione della pelle evoca impulsi nervosi che sono trasmessi a tre sistemi nel midollo spinale: le cellule della sostanza gelatinosa del corno dorsale, le fibre delle colonne dorsali che si proiettano all'encefalo e le prime cellule di integrazione e di trasmissione degli stimoli all'interno del corno dorsale (cellule T). Su queste basi anatomiche gli autori propongono che:

la sostanza gelatinosa funzioni come un sistema di controllo delle afferenze prima che queste influenzino le cellule T; le vie ascendenti delle colonne dorsali, almeno in parte, agiscano centralmente attivando dei processi cerebrali selettivi che a loro volta influenzano le proprietà modulatrici della sostanza gelatinosa;

le cellule T attivano i meccanismi neurali che comprendono il sistema di azione responsabile della percezione e della risposta agli stimoli dolorosi. Pertanto i fenomeni dolorosi sono determinati dalla interazione di questi tre sistemi (Fig.3)

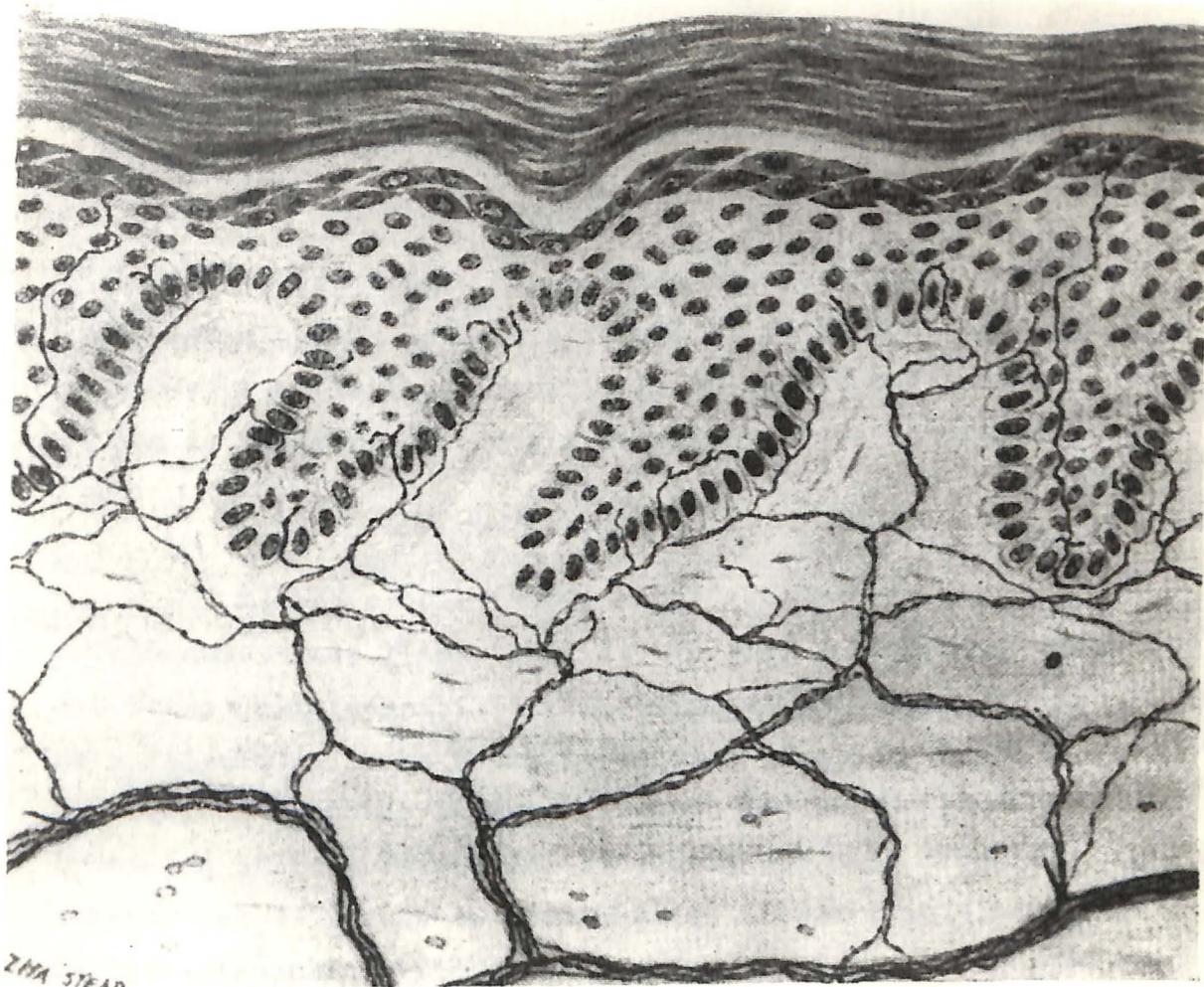


Fig. 4 Disegno semischematico illustrante la distribuzione delle terminazioni libere dei nervi cutanei nello spessore dermico.

BASI ANATOMICHE E
NEUROFISIOLOGICHE DEL DOLORE

RECETTORI PERIFERICI

Le due teorie precedentemente accennate, quella intensiva e quella della specificità si riflettono sul problema dei recettori periferici. E' su questo punto infatti che la maggior parte degli autori si trova in disaccordo.

MILLER e coll.(1960) hanno concluso le loro ricerche ammettendo l'esistenza di tre tipi fondamentali di ricettori della sensibilità: le terminazioni libere, espanse e capsulate. Anche Weddell (1960) è giunto a simili conclusioni. Secondo la maggior parte dei partecipanti al Symposium sulle terminazioni libere tenuto alla Brown University nel 1959 sono le terminazioni libere (Fig.4) quelle specificatamente rispondenti alle stimolazioni algogene, ma non è certo se siano solo queste.

D'altro canto molti autori sono d'accordo nel trascurare il concetto di specificità morfologica dei recettori periferici e di valorizzare per contro quella fisiologica.

Weddell e la sua scuola, con una serie di brillanti ricerche, sostiene, fin dal 1950, contro la teoria della specificità, che le varie sensazioni (termiche, tattili, dolorifiche, ecc.) sono dovute ad una stimolazione particolare dei diversi recettori nello spazio e nel tempo.

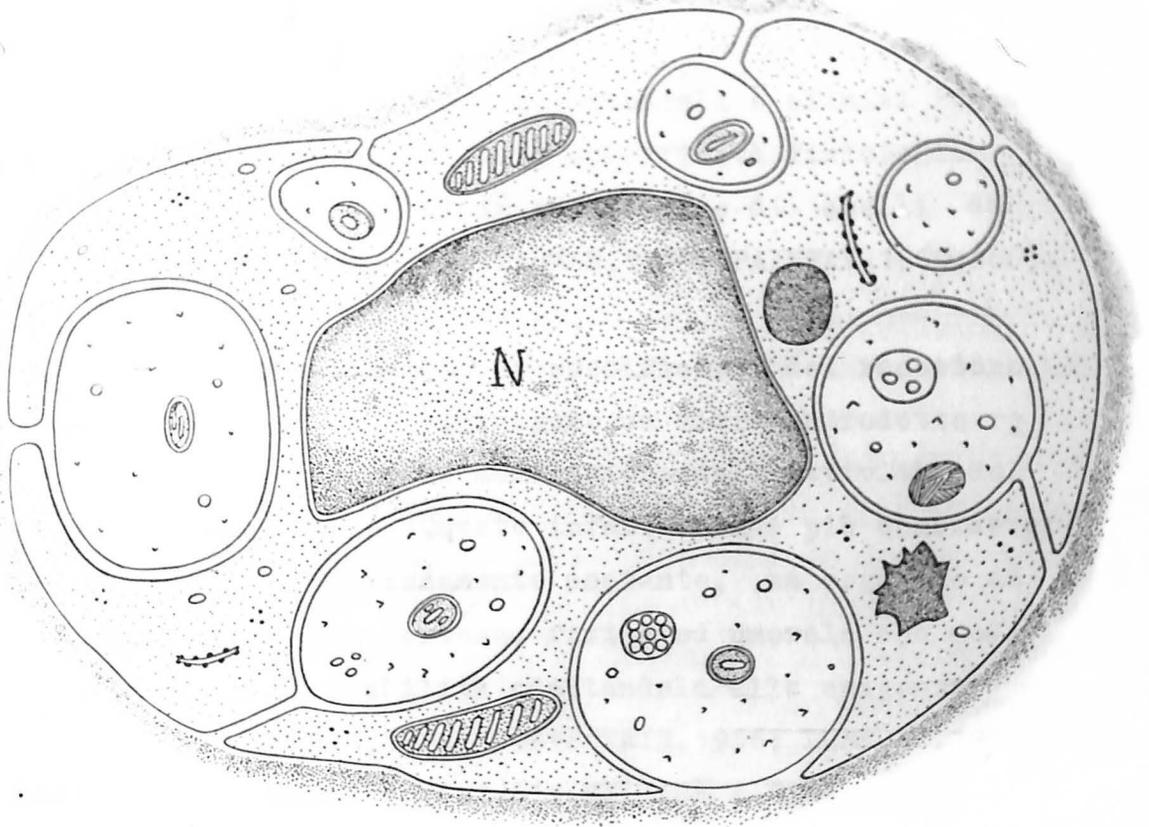


Fig. 5 Disegno schematico illustrante i rapporti tra le fibre C e le cellule di Schwann. Il disegno rappresenta una sezione trasversale di una cellula di Schwann circondata da sette fibre C. Notare che la membrana della cellula di Schwann è intatta in ogni suo punto, ma si invagina per accogliere le fibre C.

N = nucleo della cellula di Schwann.

Al contrario numerosi dati sperimentali e clinici fanno da supporto alla teoria della specificità fisiologica dei recettori periferici in generale e di quelli del dolore in particolare (ZOTTERMAN, 1959; PAINTAL, 1960; ecc).

A tale concetto di specificità del recettore dolorifico se ne deve aggiungere un altro introdotto recentemente: quello della modulazione dell'attività del recettore periferico. Questo infatti non è più considerato come unità e funzionamento costante, ma soggetto ad influenze di natura nervosa, fisica ed umorale che modificano la sua eccitabilità adattandola alle esigenze contingenti (GRANIT, 1952; LOEWESTEIN, 1956; LUNEDI, 1959; DAVIS, 1961; PERUZZI coll. 1961; MELZACK e WALL, 1965).

FIBRE AFFERENTI

DODT (1954), BROOKHART (1953), DOUGLAS e RICHIE (1957), ZOTTERMAN (1959) e IGGO (1961) postularono, quale risultato delle loro ricerche, che l'eccitazione dolorosa determina quasi regolarmente una forte attività delle fibre A-delta mieliniche e delle fibre C amieliniche, con un diametro rispettivo di 4 e di 0,5 - 1 micron (Fig.5). Tale acquisizione è sostenuta dalla maggior parte degli autori che hanno dedicato parte della loro attività in questo genere di ricerche anche se non tutti so

stengono che dette fibre medino stimoli solamente dolorosi. Rimane in discussione se gli impulsi trasmessi attraverso le fibre A-delta abbiano un diverso significato di quelli condotti dalle fibre C. Alcuni autori sostengono che le prime (fibre A-delta) siano responsabili della sensazione algogena immediata; mentre le seconde (fibre C) evochino una sensazione dolorosa ritardata e più intensa (SINCLAIR e HINSHAW, 1950, 1951; SINCLAIR, 1955; TANDT e NULSEN, 1959; SWEET, 1959). Altri autori, pure autorevoli nel campo di tali ricerche, negano tale possibilità e propongono spiegazioni diverse (GALLETTI ed ARCANGELI, 1953; JONES, 1956; NOORDEMBOS, 1960).

MIDOLLO SPINALE E TRONCO CELEBRALE

Entrando nel midollo spinale le fibre sensitive si dividono in una branca ascendente ed una discendente, formando il tratto dorso-laterale del Lissauer. Da qui esse entrano nella sostanza gelatinosa di Roland, primo centro recettivo dove dette fibre formano sinapsi con un secondo neurone.

Secondo PEARSON (1952) le piccole cellule della sostanza gelatinosa avrebbero funzione di interneurone fra le terminazioni delle fibre afferenti dai recettori perife

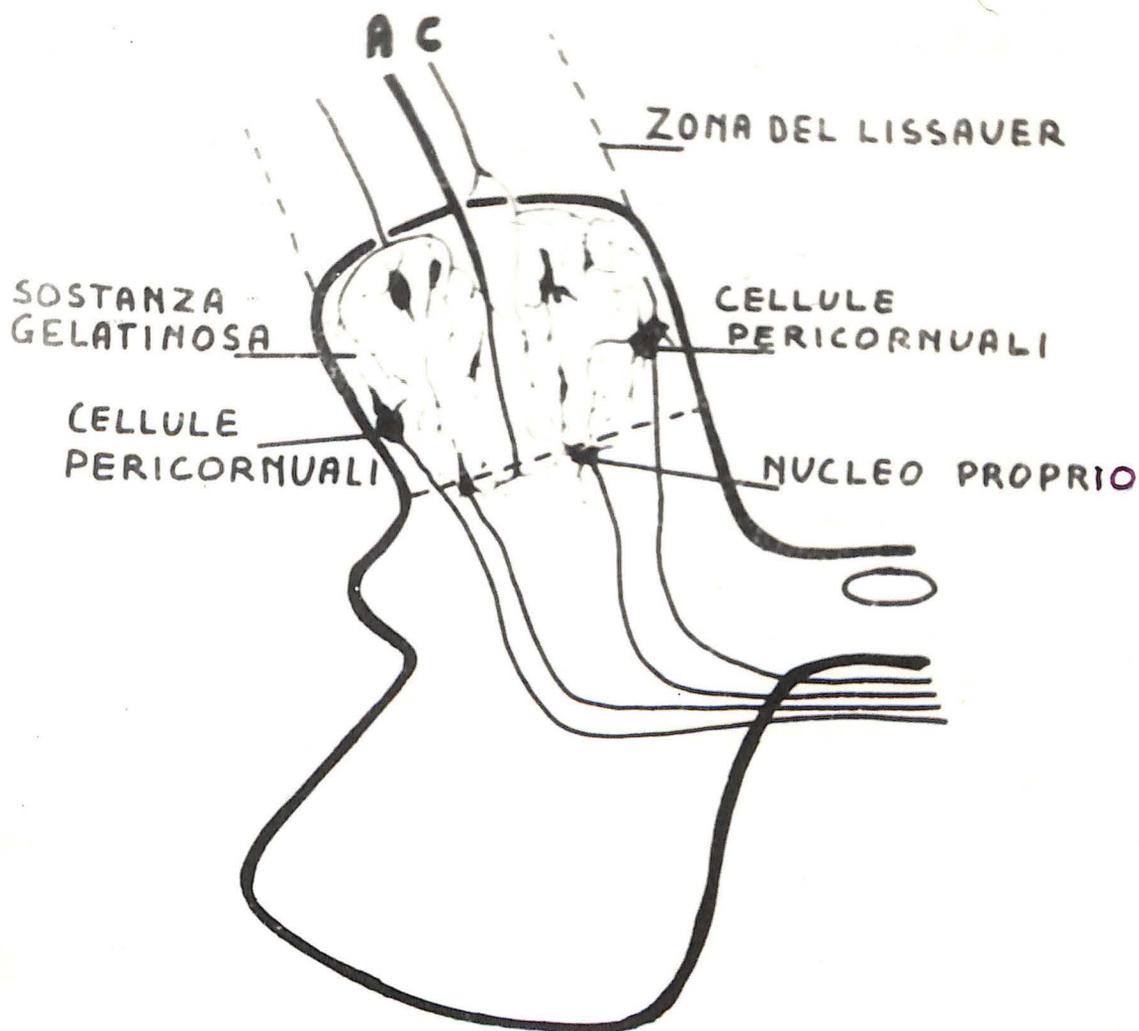
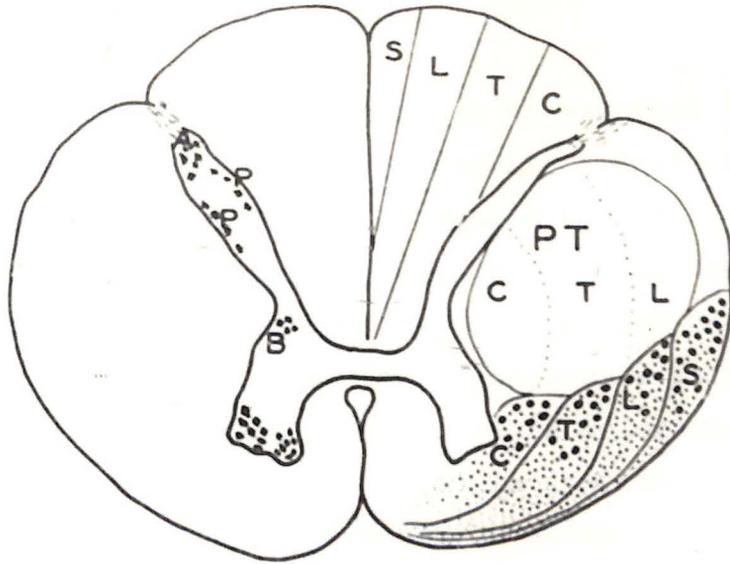


Fig. 6 Le fibre più voluminose tipo A-delta attraversano la sostanza gelatinosa e terminano a contatto con una cellula del nucleo proprio; le fibre più sottili, tipo C o gamma, terminano nella sostanza gelatinosa e qui si pongono a contatto o con una cellula pericornuale o con una cellula del nucleo proprio o con una cellula della sostanza gelatinosa. I lunghi cilindrassi che originano dal nucleo proprio o dal nucleo pericornuali si incrociano allo stesso livello delle cellule, attraverso la commissura bianca anteriore, con i neuroni del lato opposto e procedono lungo il midollo nella parte anteriore del cordone laterale come tratto spino-talamico.

rici e le grosse cellule del nucleo proprio del corno posteriore.

KURU (1949), studiando la degenerazione retro-gada delle fibre midollari in soggetti sottoposti a tractotomia antero-laterale, ha potuto concludere che anche le cellule pericornuali sono in relazione con la conduzione di sensazioni dolorifiche. Dagli studi citati e da altri (KOLMODIN e SKOGLUND, 1960) si può affermare quanto è schematizzato nella figura 6: le fibre più voluminose, tipo A-delta, attraversano la sostanza gelatinosa e terminano a contatto con una cellula del nucleo proprio; le fibre più sottili, tipo C, terminano nella sostanza gelatinosa e qui si pongono a contatto o con una cellula pericornuale o con una cellula del nucleo proprio o con una cellula della sostanza gelatinosa. I lunghi cilindrassi che originano dal nucleo proprio o dal gruppo pericornuale si incrociano al-lo stesso livello delle cellule, attraverso la connessura bianca anteriore, con i neuroni del lato opposto e proce-dono lungo il midollo nella parte anteriore del cordone laterale come tratto spino-talamico.

Segni clinici e sperimentali evidenti indicano che la decussazione del secondo neurone ha luogo pochi segmenti al di sopra del punto di entrata del neurone prima-rio nel midollo. Man mano che il tratto spino-talamico ascende aumenta di diametro per la aggiunta di fibre-marginali.



Sezione della parte bassa del midollo cervicale
 illustrante il concetto di laminazione del tratto
 spino-talamico e altre vie. PT = tratto Piramidale
 C = cervicale; T = toracico; L = lombare; S = sacrale

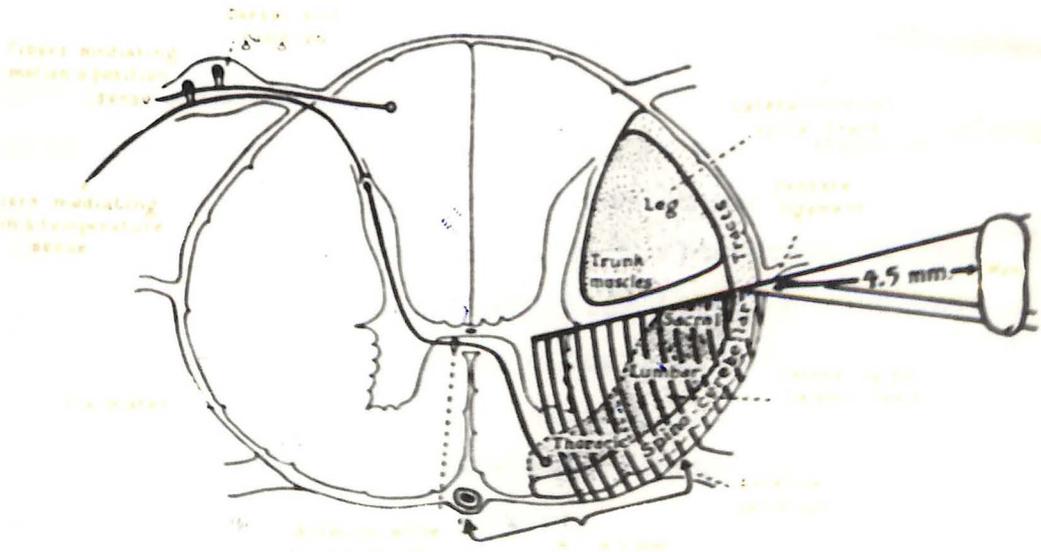


Fig. 7 Tecnica di esecuzione della cordotomia.

Dall'analisi approfondita di numerosi pazienti sottoposti a cordotomia antero-laterale (Fig.7) si è accertato che l'analgesia che ne segue è all'inizio totale, ma non del tutto definitiva. Infatti, dopo un tempo più o meno lungo i dolori riappaiono anche se non recuperano la loro acuzie iniziale. Questa ricomparsa è in parte attribuita all'esistenza di qualche fibra dolorifica non crociata, dimostrata dal fatto che la densità dei punti dolorifici diminuisce leggermente ma nettamente anche omolateralmente alla cordotomia. Studi anatomici hanno confermato l'esistenza di tali fibre. FOESTER (1927, 1932) ammette anche la possibilità di una trasmissione parami-dollare del dolore attraverso le catene simpatiche.

Fino a qualche tempo fa si riteneva che il fascio spino-talamico salisse lungo il midollo, attraversasse il midollo allungato, il ponte, il mesencefalo e ter-minasse direttamente nel nucleo ventro-postero-laterale del talamo, ma tale concezione si è dimostrata in parte errata. Dalle ricerche di HAGGQVIST (1936) è risultato che il fascio spino-talamico è costituito da fibre di piccolo diametro in larga parte amieliniche e perciò il loro decorso si è potuto studiare solo recentemente con i metodi di colorazione assonale, giacché con la tecnica di Marchi era possibile identificare solo le fibre mieliniche degenerate. Negli animali è risultato che solo una modesta parte delle fibre appartenenti al così detto fascio spino-talamico raggiungono il talamo (GLESS, 1953; MICHELER, 1957; HERRICK e BISHOP, 1958) e che le fibre amieliniche nel mi-

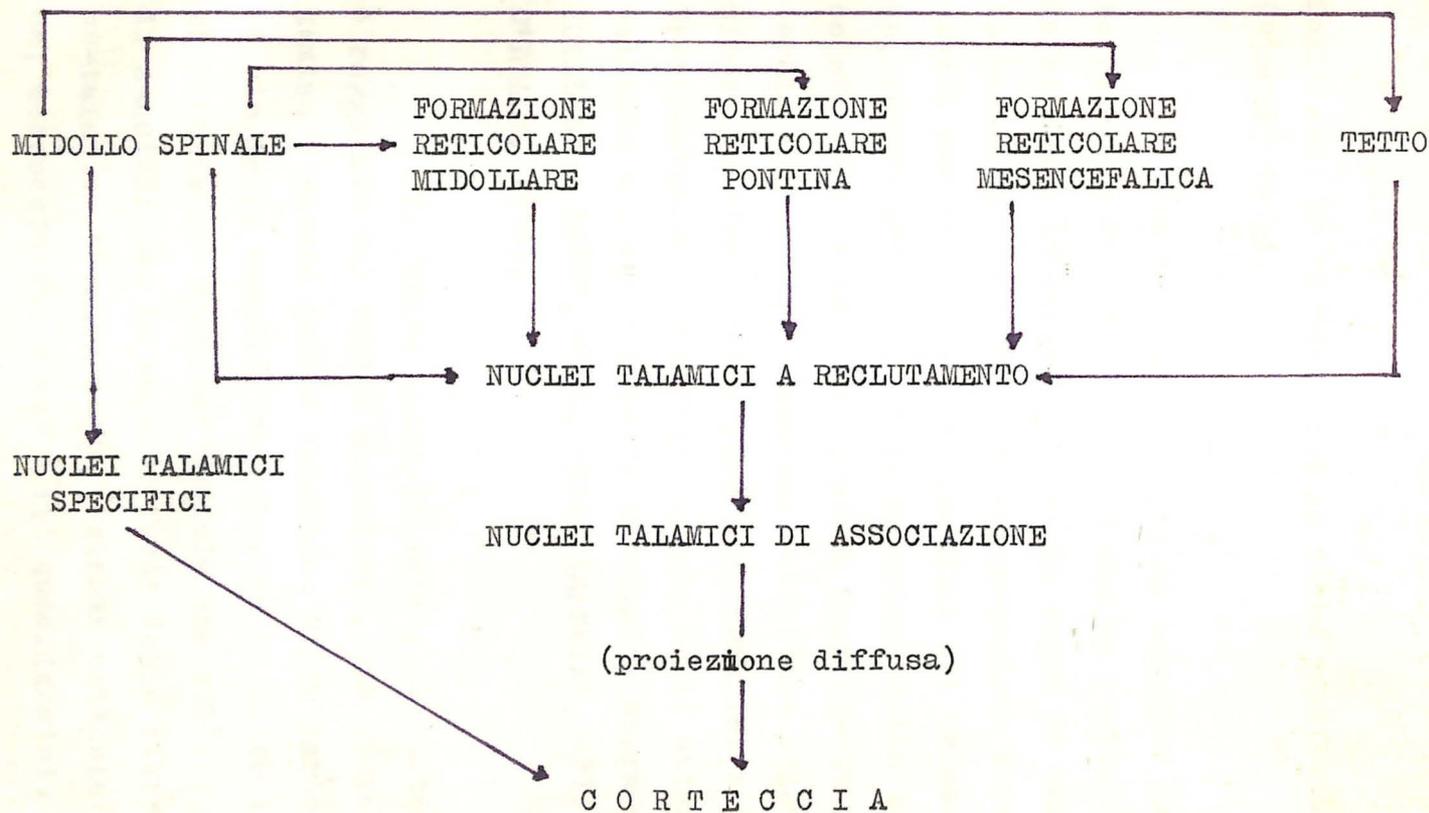


Fig. 8 Distribuzione delle afferenze spinali (tratto spino-talamico) al tronco encefalo e alla corteccia studiate con il metodo delle degenerazioni (Nauta) che fanno seguito alla cordotomia. (da Bowsher, 1957)

dollo sono in rapporto con le fibre periferiche del tipo C (BISHOP, 1960).

Più interessanti perchè eseguiti nell'uomo, sono le ricerche di BOWSHER (1957) che ha studiato con il metodo di Nauta la degenerazione che segue ad una tractomia spino-talamica incontrando degenerazione terminale nei seguenti nuclei: sensitivi specifici del talamo bilateralmente, centro mediano e parte anteriore della formazione reticolare dello stesso lato, corpi quadrigemini, reticolare laterale del bulbo, formazione reticolare bulbare e, in grado minore, sostanza reticolare mesencefalica e pontina (fig.8). Sperimentazioni neurofisiologiche negli animali hanno convalidato a pieno i reperti istologici sopra descritti (COLLINS e RANDT, 1956, 1958; AMASSIAN, 1951; COLLINS e O'LEART, 1954).

Il fascio spino-talamico, all'altezza del bulbo, è raggiunto dal tratto secondario, già incrociato del trigemino o fascio quinto talamico. Nella parte alta del bulbo le vie della sensibilità dolorosa di tutto il corpo sono così riunite nel Lemnisco mediale che conduce le altre forme di sensibilità. La maggior parte delle fibre del fascio spino-talamico termina nella sostanza reticolare bulbare, pontina, mesencefalica e nei corpi quadrigemini.

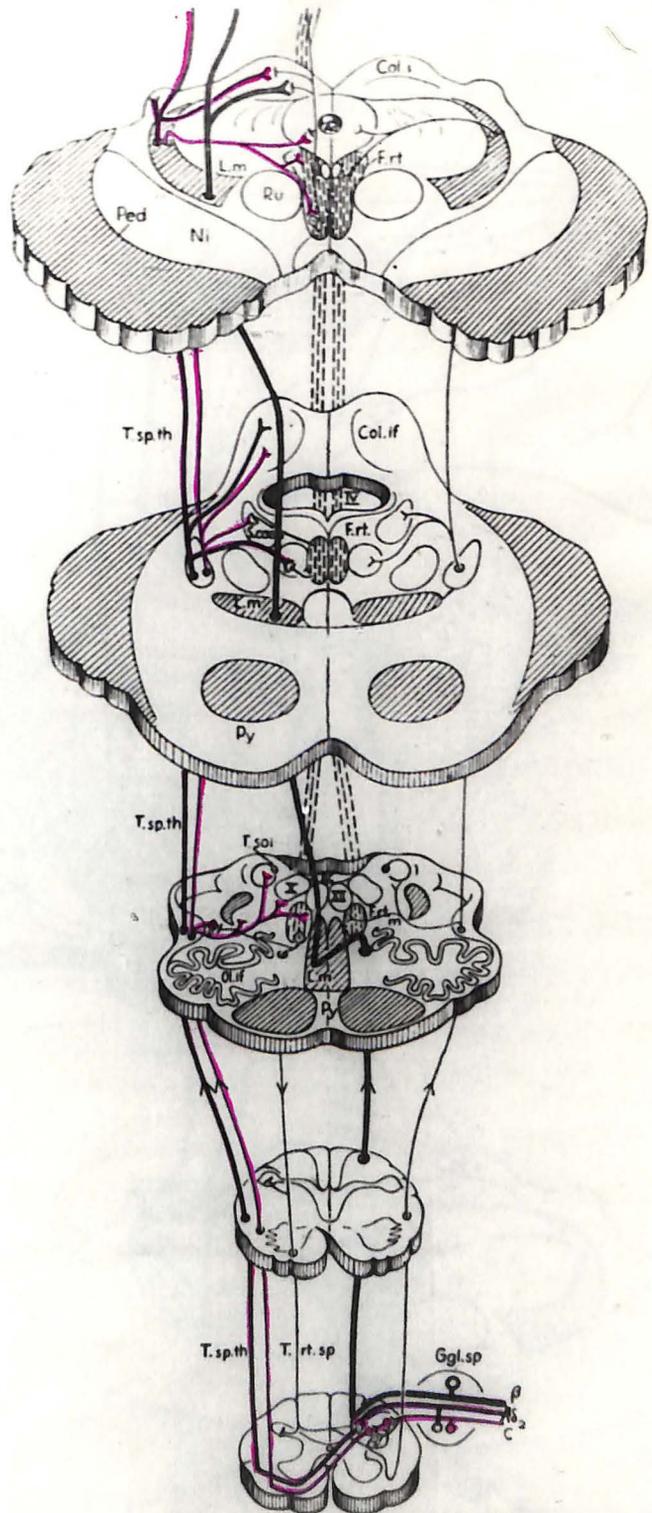


Fig. 9 Vie centrali del dolore

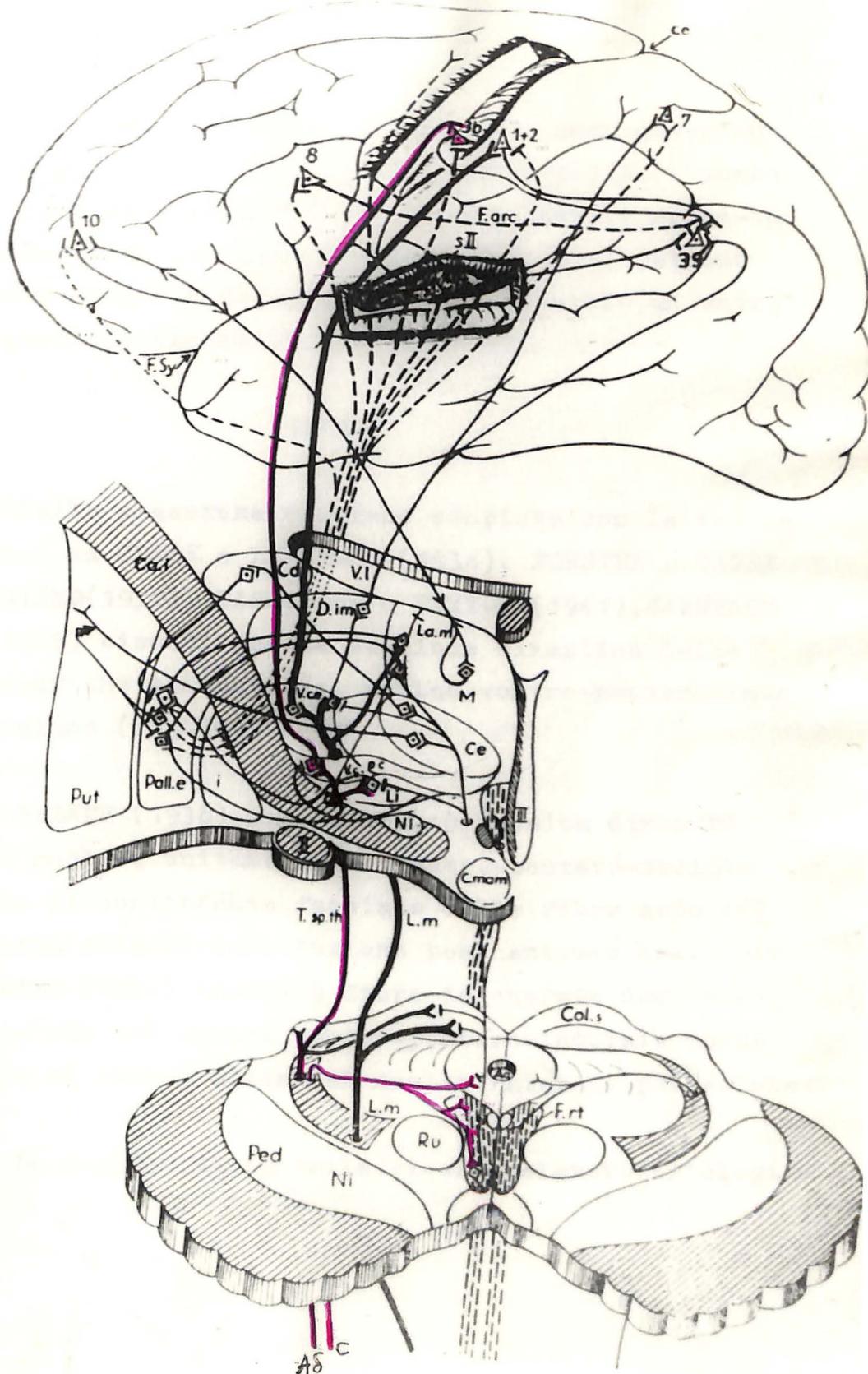


Fig. 10 Vie centrali del dolore

Da qui sembra che attraverso catene polisinaptiche, giunga al talamo, al diencefalo ed al rinencefalo. Le poche fibre che rimangono a costituire il vero fascio spino-talamico (circa 1500 secondo GLESS e BAILY 1951) volgono lateralmente lungo la demarcazione fra encefalo ed entrano nella porzione ventrale del talamo (Fig.9).

TALAMO

Dalle classiche ricerche compiute con la tecnica di Marchi da CLARK e LE GROSS (1936), FOESTER e GAGER (1932), WALKER (1938), RASMUSSEN e PEYTON (1941), GARDENER e CUNEO (1945) risulta che la stazione sinaptica delle fibre dolorifiche è situata nel nucleo ventro-postero-laterale del talamo (Fig.10).

WALKER (1938) con la stessa tecnica dimostrò che questo nucleo, unitamente al ventro-postero-mediale ove termina il contingente facciale delle fibre dolorifiche, proietta alla circonvoluzione postcentrale della corteccia. GLESS (1938) incontrò fibre degenerate dopo cordotomia oltre che nel nucleo ventro-postero-laterale anche dorsalmente ad esso e vicino al nucleo laterale posteriore.

La maggior parte delle ricerche elettrofisiologi -

che sui potenziali di azione talamici evocati da stimolazioni elettriche sui nervi afferenti ha avuto lo scopo di studiare propriamente le fibre del tatto e della sensibilità propriocettiva, mentre pochi ricercatori si sono indirizzati allo studio delle fibre dolorifiche. Da queste ricerche risulta che nel complesso ventro-basale del talamo è riconoscibile una rappresentazione topografica della periferia sensitiva, chiaramente dimostrata per le sensazioni tattili, non altrettanto per le sensazioni algogene. GAZE e GORDON (1954, 1955) e ROSE e MOUNTCASTLE (1959) hanno registrato l'attività elettrica del nervo safeno nel gatto e nella scimmia : il 17% delle unità rispondeva a stimoli periferici nocicettivi che eccitavano le fibre A-delta, mentre rare unità rispondevano alla stimolazione periferica delle fibre C e con un'alta latenza (630 msec). Identiche constatazioni sono emerse dalle ricerche di KRUGER (1959). Particolarmente interessanti sono i risultati di esperimenti di Mc LEOD (1958) che ha potuto osservare nel gatto la convergenza su di una stessa unità neurale talamica delle afferenze cutanee di un'area del tronco e delle afferenze viscerali originatisi da organi innervati dallo splenico. GORDON (1959) sottolinea la estrema importanza di questi dati in quanto possono suffragare le teorie della convergenza nervosa e spiegare così il meccanismo del dolore riferito.

Dagli studi di LANDGREN (1959) sull'effetto di stimoli nervosi trigeminali su unità talamiche del gatto, è emerso un altro dato di notevole interesse: in alcuni casi gli stimoli dolorosi (che solitamente provocano nei neuroni tala

mici un aumento della frequenza di scarica che persiste oltre la stimolazione) provoca una riduzione della frequenza della scarica spontanea di un'unità talamica. Tale inibizione sempre secondo Landgren, potrebbe avere il fine di liberare la via dai segnali spontanei preparandola per la trasmissione dei segnali specifici.

In scimmie portatrici di elettrodi cerebrali profondi cronici, DELGADO (1955) ha stimolato il talamo nella regione del nucleo ventro-postero-laterale ottenendo un comportamento degli animali tale da far ritenere che avvertissero un forte dolore.

Le nostre conoscenze sulla funzione del talamo nel dolore possono essere completate anche da constatazioni anatomo cliniche. La trombosi della arteria talamo-ge nicolata provoca nell'uomo una estesa distruzione della parte posteriore della massa nucleare del talamo e clinicamente si manifesta con un insieme di sintomi descritti nel 1905 sotto il nome di "Sindrome Talamica" da Dejerine e Roussy. Essa è costituita da un'emianestesia crociata particolare, che interessa in maniera diversa i vari tipi di sensibilità : si ha una esagerazione della sensibilità dolorosa (iperpatia) e dolori spontanei, violenti, intollerabili, resistenti agli analgesici, riferiti all'emisoma controlaterale alla lesione. Head ha insistito sul carat-

tere affettivo di tale sintomatologia dolorosa essendo aggravata e scatenata da emozioni.

L'insieme dei risultati emersi dallo studio delle degenerazioni talamiche conseguenti a distruzioni corticali localizzate e a lesioni create ad arte nelle vie sensoriali, unitamente a quelli dei potenziali evocati, sono alla base della classificazione dei nuclei e delle vie talamiche che riportiamo brevemente da MORIN (1962):

1. Gruppo dei nuclei relais, chiamati anche nuclei di proiezione primaria, ricevono fibre afferenti il più spesso da una via ascendente di origine periferica e si proiettano nei settori corticali di ricezione primaria:

nucleo ventro-postero-laterale, relais delle vie sensitivo-somatiche (nastro di Reil, fascio spino-talamico) ed il nucleo arcuato, relais della sensibilità facciale e gustativa, che si proiettano alle aree note come recettrici di sensibilità somatica; corpi genicolati laterali e mediali in rapporto rispettivamente alle vie visive ed uditive; nucleo ventro-laterale che riceve dal nucleo dentato cerebrale e proietta all'area motrice;

nucleo ventrale-anteriore che riceve dal corpo striato e proietta all'area premotrice;

nucleo anteriore, che riceve il fascio mammillo-talamico e proietta largamente sulla faccia interna dell'emisfero nella corteccia limbica.

2. Gruppo dei nuclei di associazione chiamati anche intrin

secchio di proiezione secondaria. Essi ricevono afferenze dai nuclei talamici (in particolare dai precedenti) e dal diencefalo e proiettano ai settori corticali associativi e cioè nelle aree prefrontali ed orbitali (nucleo dorso-mediano), nelle aree associative parietali (nucleo dorso-laterale e nucleo postero-laterale), nella corteccia temporale, preoccipitale e parietale (pulvinar).

I nuclei di relais ed i nuclei di associazione costituiscono il così detto "sistema talamico a proiezione specifica o non diffusa", in quanto le loro proiezioni corticali si distribuiscono in aree ben determinate.

3. Sistema reticolare talamico. Sono nuclei meno voluminosi e meno individualizzati rispetto ai precedenti. La maggior parte di essi (nuclei intralaminari, delle lamine, nuclei della linea mediana e Centro Mediano) è indenne da degenerazione retrograda dopo distruzione di tutta la corteccia. Solo il nucleo reticolare, dopo una amputazione così estesa, mostra qualche degenerazione. Questi nuclei, oggetto di brillanti studi anatomici da parte di NAUTA e KUIPERS (1958) e di MACCHI e coll. (1957, 1958) sono riccamente interconnessi tra loro e con gli altri nuclei talamici. Le loro afferenze sono anatomicamente sconosciute, mentre la sperimentazione neurofisiologica suggerisce che essi possono essere influenzati da impulsi originatisi dai recettori sensoriali, probabilmente attraverso la mediazione del sistema reticolare ascendente.

Accanto alla nozione anatomica di sistema talamo-reticolare sta la nozione fisiologica di "sistema talamico a proiezione diffusa" che risulta dalle constatazioni sperimentali dovute a DEMPSEY e MORISON (1942), sviluppate ulteriormente da JASPER (1949) e MORUZZI e MAGOUN (1949). Fanno parte di questo sistema tutti i nuclei del talamo la cui stimolazione esercita sul elettrogenesi corticale i ben noti effetti diffusi di attivazione accompagnati, nell'animale, da una tipica reazione di risveglio.

CORTECCIA CELEBRALE

Gli influssi della sensibilità somatica dopo il relais nel nucleo Ventro-Postero-laterale del talamo, giungono nell'uomo alla circonvoluzione parietale ascendente. L'area sommato-sensitiva postcentrale, corrispondente ai campi 1, 2 e 3 di Brodman, è detta anche area sensitiva I.

Col metodo dei potenziali evocati, ADRIAN (1941), e WOOLSEY e FAIRMAN (1946) hanno constatato la esistenza nel gatto e nella scimmia di un'altra area sensitiva detta area sensitiva II, che partendo dalla parte inferiore del giro post-centrale si estende largamente sulla parte posteriore del labbro superiore della fessura di Silvio. Tale area è stata in seguito identificata anche nell'uomo e, a

differenza dell'area sensitiva I che riceve solo fibre controlaterali, questa riceve anche fibre omolaterali.

AMASSIAN (1951, 1952), stimolando le fibre delta e gamma del splanchnico in gatti e cani, osservò potenziali evocati nelle aree sensitive I e II. MOUTCASTLE e coll. (1952), lavorando su effetti muscolari, osservarono, per stimolazione di fibre del gruppo delta, risposte evocate tardive in ambedue le aree sensitive. Più recentemente BROOKS e coll. (1961) hanno compiuto uno studio sui campi recettive cutanei dei neuroni corticali dei gatti, notando che possono essere monomodali o multimodali, rispondere cioè ad una o a più modalità di stimolo. Reperti analoghi ottennero KOLMODIN e SKOGLUND (1960) per gli interneuroni spinali. Fra tutti i campi multimodali un terzo di essi risponde in modo predominante a stimoli dolorosi.

Nonostante i contributi sperimentali e clinici veramente numerosi, il problema della rappresentazione corticale delle sensazioni dolorose, presenta a tutt'oggi dei punti oscuri. Sono stati descritti dolori spontanei permanenti e parossistici associati sia a processi espansivi parietali ben localizzati (PARKER; MATTIROLO; HANSER, FOESTER: 1927; HEAD e HOLMES, 1912; SOUQUES, 1921; PETIT-DUTAILLIS e BARBITEZ, 1950; SCHWOB; PIERRE-MARIE; ANGELERGUES e HECAEN, 1958), sia a processi vascolari corticali (GUILLAN e coll. 1927;

GUILLAIN e BERTRAND, 1932; SCHMIT; SCHUSTER; DAVISON e SCHICK, 1953; LHERMITTE e AJURIAGUERRA, 1953), sia a lesioni traumatiche emisferiche (ATHANASSIO-BENISTJ, 1918; SPECKMANN; GARCIN, 1937; MICHELSEN, 1943; LEWIN e PHILLIPS, 1952; ANGELGUERS e HECAEN, 1958).

La stimolazione elettrica della corteccia dell'uomo non evoca di norma sensazioni dolorose. Per FOESTER (1927) la risposta usuale ad una stimolazione galvanica della parietale ascendente è costituita da parestesia controlaterale, riferita in genere a piccole aree della superficie corporea.

Fondamentale è il contributo fornito dai lavori di PENFIELD (e BOLDREY (1937) e di PENFIELD e RASMUSSEN (1950). Secondo questi autori la stimolazione elettrica della corteccia provoca assai raramente dolori franchi, avendoli essi ottenuti solamente in 11 su 426 casi. Quando però i pazienti soffrivano di intensi dolori spontanei in qualche regione del corpo, la stimolazione corticale esacerbava il dolore preesistente. Il giro postcentrale, il giro precentrale ed una piccola zona situata al davanti del solco precentrale sono le sole aree corticali a partire dalle quali è possibile evocare sensazioni dolorose.

L'insieme di questi dati è servito alla giustificazione di una chirurgia parietale di certi dolori cronici, in particolare delle algie del moncone e dell'arto

fantasma. L'escissione della circonvoluzione parietale ascendente corrispondente al territorio doloroso è generalmente seguita dalla scomparsa immediata e contemporanea dei dolori e dell'arto fantasma (GUTIERREZ - MAHONEY, 1944; 1948; LHERMITTE e PUECH, 1946; HORRAX, 1946; LERICHE, 1949; STONE, 1950; WAITE e SWEET, 1945). Molti autori ammettono l'esistenza di un controllo corticifugo dei differenti sistemi sensoriali e di circuiti riverberanti talamo-cortico-talamici in grado di modificare la marcia degli impulsi afferenti e la loro ripercussione non specifica.

Anche il significato che riveste il lobo frontale nella sensazione dolorosa non è del tutto definito. La leucotomia frontale influisce favorevolmente sulla sofferenza nel senso che diminuisce la capacità di prendere coscienza del dolore, verosimilmente determinando una modificazione della personalità a causa della disorganizzazione delle connessioni prefronto-talamiche. A ciò si aggiunge l'interruzione delle connessioni dei sistemi avversivi dell'area 8 con la formazione reticolare e con i lobi parietali ed occipitali attraverso il fascio arcuato. Attualmente è opinione diffusa che la chirurgia frontale sia da porsi all'ultimo posto nei provvedimenti a nostra disposizione per la terapia del dolore (GOSTANTS, 1960).

Secondo GRUNER (1957) le connessioni della sostanza reticolare, della regione tettale, del talamo e della corteccia sono così numerose e complesse da rendere assai arduo il riconoscere quelle che entrano in gioco nella coscienza, nella reazione e nell'espressione del dolore, sia pure basandoci sullo studio dei potenziali evocati. Dalla quasi assoluta impossibilità di evocare con stimolazioni corticali una sensazione dolorosa e dall'estrema rarità con cui si riscontrano lesioni corticali dolorose, si è dedotto che le fibre del dolore si arrestano al talamo. L'integrità della proiezione talamo-corticale pare però necessaria per l'integrazione attenzionale del dolore: a questa conclusione si è arrivati considerando l'indifferenza più o meno prolungata al dolore presentata dai pazienti leucotomizzati.

Il ruolo che può giocare la corteccia cerebrale nel processo doloroso viene indirettamente illustrato da una rara sindrome descritta per la prima volta da SCHILDER e STENGEL nel 1928 ed atichettata come "asimbolia al dolore". Si tratta di una curiosa modificazione dell'apprezzamento del dolore: il paziente non reagisce allo stimolo algico e la sua mimica ed il suo comportamento sono tali da far sembrare che non lo percepisca, mentre le reazioni vegetative sono conservate e la sensibilità è integra nelle forme elementari. La sindrome è sempre dovuta a lesioni bilaterali ed anche

ciò porta ad escludere che si abbia una semplice turba della sensibilità dolorosa.

La peculiare importanza della corteccia per la valutazione del dolore è sostenuta con ricchezza di dati sperimentali soprattutto dalla scuola russa che fa capo a PAVLOV.

RAZDOLSKY (1953) nega con estrema decisione che il talamo possa essere chiamato in causa come recettore centrale del dolore; egli sostiene che il dolore è fondamentale una sensazione e, secondo le teorie di Pavlov, gli stimoli si trasformano in sensazioni solo a livello corticale (teoria degli analizzatori corticali). Per la stessa scuola una ulteriore prova che il dolore è una funzione corticale e non talamica è fornita dalla possibilità di influenzare il dolore stesso con l'ipnosi e la suggestione. Interessante lavoro hanno svolto HALLIDAY e MASON (1964) a proposito dell'effetto dell'anestesia ipnotica sui potenziali evocati corticali.

M E T O D I D I V A L U T A Z I O N E
D E L D O L O R E

"Sono solito dire che quando si può misurare ciò di cui si parla , ed esprimerlo in numeri, se ne conosce qualcosa di più;ma quando non si può misurare, quando cioè non si può esprimere in numeri, la nostra coscienza è scarsa ed insoddisfacente"

Lord Kelvin

E' rimarchevole come spesso coloro che intendono accostarsi ad un apparato "algometrico" partono dalla supposizione che il solo problema sia di escogitare un mezzo quanto mai ingegnoso per infliggere un dolore che sia quantificabile in unità meccaniche, termiche, elettriche o chimiche e che, preferibilmente, differisca dai sistemi messi a punto da altri. Tali ricercatori spesso focalizzano la loro forza inventiva sulla macchina da usarsi e trascurano il fattore umano o animale su cui verrà spetimentata.

Un problema particolare connesso con la provocazione ad arte del dolore è che uno "stimolo adeguato" è considerato da alcuni tale da produrre un danno tissutale (HARDY e coll.1952), con possibili errori di valutazione quando sono fatte rivelazioni successive. E' stato osservato infatti che tutti gli stimoli più comuni usati per produrre il dolore sperimentale (termici, elettrici, meccanici e chimici) erano nello stesso tempo in

grado di produrre modificazioni locali quali ad esempio fugaci eritemi. Tali osservazioni diedero credito a coloro che pensavano che uno stimolo, adeguato per ottenere il dolore, dovesse necessariamente produrre un danno tissutale.

GOETZL e coll.(1943), al contrario, e con loro molti altri ricercatori nello stesso campo, partirono dalla presunzione che si potevano trovare delle metodiche sperimentali tali da essere utilizzate efficacemente per la valutazione del potere analgesico di farmaci e tra queste metodiche ve ne era sicuramente una che poteva considerarsi la migliore per quel determinato tipo di esperimento programmato. Tale presunzione è stata evidentemente condivisa da tutti quegli autori che con la loro opera hanno dato corpo a quell'ampia letteratura in cui il dolore sperimentale è alla base della ricerca.

La maggior parte dei primi studi sul dolore furono fatti sull'uomo; gli animali come oggetto di studio furono presi in considerazione in tempi più recenti.

MILLER (1948) commenta che il dolore, per essere un fenomeno soggettivo, dovrebbe essere più facilmente caratterizzato nell'uomo di quanto lo possa essere nel -

l'animale.

Al contrario è stato trovato che il dolore sperimentale è più costantemente riprodotto nell'animale che nell'uomo.

Più di cento anni fa Von HELMHOLTZ (1951) usò correnti faradiche per produrre il dolore. L'uso moderno di stimoli elettrici per produrre il dolore a scopi sperimentali è iniziato con gli esperimenti di RUCKSTUHL e GORDONOFF (citati da FLEISCH e DOLIVO, 1953) che li applicarono in conigli.

MATCH, HERMAN e LEVY (1916) applicarono elettrodi di platino in quattro parti del corpo con l'intento di diminuire, mediante la stimolazione contemporanea dei quattro siti, la variabilità: "si riduce così la possibilità di errore di quattro volte" essi scrissero. L'effetto di analgesici sulla risposta del ratto a stimoli elettrici fu valutata da MACHT e MACHT (1940). Altri (KNOWLTON e GROSS, 1943; LANIER, 1943) usarono metodiche simili applicando uno stimolo derivato dalla scarica di un condensatore e misurando l'intensità dello stimolo in milliamperes per avere una valutazione numerica dell'intensità dello stimolo in rapporto all'effetto analgesico.

GOETZL e coll. (1943) usarono uno stimolare fatto

in modo da dare delle piccole scariche di corrente indotta sui denti di uomini e cani attraverso l'amalgama di una ot turazione. Sfortunatamente non furono riportati sufficienti de ttagli per una ripetizione dei loro esperimenti. Se bbe ne IVY e coll.(1944) chiaramente credettero nel loro me todo di piccoli shocks elettrici ai denti tanto da raccomandarlo, i loro st essi risultati non sono altrettanto rassicuranti. Per esempio, essi riportarono che in seguito alla somministrazione di 16 mgr di morfina sottocute, 7 dei 16 soggetti usati nella sperimentazione dimostrarono una di mi nuzione della soglia dolorifica piuttosto che un aumento, in uno non vi fu alcun cambiamento e solo in 6 casi la so glia alla stimolazione dolorifica aumentò. Due casi non fu rono esaminati.

Nonostante questo tipo di dati sù riportati, è rimasto un diffuso convincimento che la stimolazione e lettrica possa essere la più adatta nella va lutazione del dolore (GOETZL, 1946). Goetzl, infatti, afferma che la pelle, come sito di stimolazione al fine di ottenere un effetto do loruso, non sia molto adatta data l'esistenza di altri sistemi afferenti che vengono inevitabilmente stimolati con qua lsiasi apparato usato per evocare dolore. Fattori che agiscono dall'esterno modificando la costanza della stimolazione sono la temperatura e l'umidità; fattori che agiscono dall'in terno sono la temperatura e la circolazione per cui date le difficoltà di controllo di tali variabili la pelle si di - mostra la meno adatta per va lutazioni quantitative che diano

un certo affidamento. Inoltre i farmaci presi in consi
derazione possono influenzare la pelle in modo da al-
terarne la soglia dolorosa semplicemente attraverso
delle modificazioni circolatorie.

La polpa dentaria è soggetta a relativamente poche influenze dall'esterno, Goetzl riporta che tale tessuto rimane a lungo immodificato se gli stimoli non sono troppo grandi per intensità. REYNOLDS e HUTCHINS (1948) riferiscono che la stimolazione dolorosa dei den
ti produce uno stato di ipereccitazione centrale che persiste per mesi ed anni. Quale influenza questa possa avere su ripetute determinazioni della soglia del dolore in seguito a stimolazione elettrica, ripetuta a distanza di tempo, dei denti, non è però minimamente accennato.

Uno studio sistematico sul metodo di stimola-
zione della polpa dentaria per la valutazione della pol
pa dolorifica fu portato a termine da BJORN (1946), che trovò che il miglior tipo di stimolazione non era tanto una forza elettromotrice valutata in milliampere, quale la si ottiene con una scarica di condensatori, ma un'on
da quadra di circa 10 msec. di durata. Con tale metodica riuscì ad ottenere una discreta costanza della soglia do
lorifica avendo cura di sistemare gli elettrodi dentali sempre nello stesso punto previo accurato asciugamento della superficie dentale.

La soglia dolorifica è stata trovata dallo stesso autore variata da un dente all'altro ed in particolare aumentata dall'avanti all'indietro; diversità di soglia sono state trovate anche tra i denti mandibolari ed i denti mascellari.

A questi dati altri se ne aggiunsero (HARRIS, e BLOCKUS, 1952; BURRILL, GOETZL e IVY, 1944; LEE e PFEIFFER, 1951; PARSON e GOETZL, 1946; PFEIFFER e coll. 1948; SONNENSCHNEIN e IVY, 1949; SONNENSCHNEIN e coll. 1948; SWARTZ, 1951; WIKLER, 1950; ZISKIN e ZEGARELLI, 1945) che hanno osservato come la prima sensazione evocata dalla stimolazione elettrica del dente non è dolorosa, ma diventa dolorosa appena l'intensità dello stimolo è aumentata. Ambedue i gruppi di Sonnenschein e Pfeiffer trovano che la prima sensazione dolorosa offriva la migliore soglia per uno studio degli effetti di farmaci analgesici.

Più recentemente BROOKHART e coll. (1953), KERR e coll. (1955), HAUGEN e MELZACK (1957) e CHIN e DOMINO (1960) hanno scelto la stimolazione della polpa dentaria per i loro esperimenti, considerandola come la sola in grado di dare una sensazione squisitamente dolorifica. E' infatti diffusa opinione che qualsiasi tipo di stimolo applicato alla polpa dentaria, sia esso termico, tattile, pressorio, chimico o elettrico è interpretato centralmente come dolore.

Pertanto si può tranquillamente affermare con STEWART (1927), BRASHEAR (1936) e ORBAN (1957) che da

stimolazioni sufficientemente intense e sufficientemente confinate alla polpa dentaria si possono ottenere solo sensazioni dolorose.

La stimolazione della polpa dentaria è indubbiamente la stimolazione algogena più "pura" a nostra disposizione. Essa è stata scelta (unitamente a quella del nervo mandibolare) nelle ricerche da noi eseguite e che fanno l'oggetto di questa tesi. Inoltre, la stimolazione della polpa dentaria, oltre a presentare i vantaggi sopra nominati, ci permette di rimanere in un campo assai vicino a quello che, nell'ambito del problema del dolore, ha forse la maggiore importanza per il neurochirurgo: il dolore trigemiale.

RISULTATI SPERIMENTALI PERSONALI

In questa tesi vengono presentati i risultati di una serie di ricerche sul meccanismo di azione del phentanyl (*), il più potente degli analgesici morfino-simili attualmente a disposizione (JANSSEN, 1962; DE CASTRO, e MUNDELEER, 1962; CETRULLO e ZATTONI, 1963). Il tema di ricerca è stato svolto sperimentalmente nel coniglio, indagando, simultaneamente quando possibile, gli effetti dell'analgesico su alcune variabili neurofisiologiche:

- a) morfologia dell'attività EEG nell'animale indisturbato;
- b) reattività EEG e comportamentale ad afferenze dolorifiche graduate;
- c) trasmissibilità lungo le vie specifiche per il dolore;
- d) ampiezza dei corticali potenziali primari evocati da stimolazioni algogene periferiche;
- e) effetto della attivazione EEG sull'ampiezza degli stessi potenziali corticali evocati.

Come si può arguire, la ricerca si basa su metodologie elettrofisiologiche. Dette metodologie ci permettono di ottenere una serie considerevole di informazioni sugli eventi cerebrali verificantisi nella situazione sperimentale prescelta. Molto schematicamente, le

(*) Il farmaco è stato gentilmente fornito dalla Carlo Erba

tecniche elettrofisiologiche adottate si suddividono in due grandi categorie: tecniche atte a mettere in evidenza l'attività elettrica cerebrale "spontanea" e tecniche atte allo studio della attività elettrica cerebrale "evocata", vale a dire delle modificazioni dell'attività elettrica cerebrale seguenti ad una brusca variazione della situazione sperimentale provocata ad arte dallo sperimentatore : quale ad esempio uno stimolo sensoriale.

Come stimolo algogeno è stata scelta la stimolazione elettrica di strutture trigeminali periferiche altamente specializzate per la sensibilità dolorifica, come la polpa dentaria ed il nervo mandibolare. Per l'attivazione o "arousal" EEG sono risultate sufficienti stimolazioni tattili cutanee anche lievi.

T E C N I C A

Gli esperimenti di stimolazione della polpa dentaria hanno avuto carattere acuto, quelli di stimolazione del nervo mandibolare carattere cronico.

Preparati acuti

In anestesia generale veniva aperta la cavità pulpare degli incisivi inferiori mediante sezione trasversale dei denti ad 1 cm dall'estremità libera, apertura spesso completata con trapano.

Un'ora dopo il risveglio dell'animale veniva sistemata una cannula trachetostomica in anestesia locale novocainica; l'animale veniva parzialmente curarizzato con succinilcolina sottocute a dosi refratte di 15 mg e ventilato artificialmente con un dispositivo meccanico a pressione positiva.

Due elettrodi filiformi di rame a punta non isolata erano inseriti profondamente nella cavità pulpare preparata, per la stimolazione bipolare della polpa. Elettrodi a vite per la registrazione dell'attività EEG erano applicati bilateralmente sulle regione frontali, temporali ed occipitali della teca cranica, esposta in anestesia locale. Previa rimozione dell'osso cranico soprastante la proiezione corticale del trigemino, due

elettrodi d'argento a punta smussa venivano appoggiati epiduralmente sulle zone corticali elettive per la registrazione controlaterale dei potenziali evocati.

Preparati cronici

La seguente tecnica è stata usata per la stimolazione del nervo mandibolare. In anestesia locale novocainica era esposto il margine inferiore della mandibola all'altezza dei premolari ed elettrodi a vite erano portati a contatto o in vicinanza del nervo mandibolare, decorrente appunto a 2 mm di profondità nella compagine ossea, attraverso fori di trapanazione opportunamente orientati; sottili fili di rame erano ad essi connessi e fatti correre sottocute fino alla faccia posteriore del collo prima di essere portati all'esterno.

Come per i preparati acuti, elettrodi a vite erano applicati sulla teca cranica per la registrazione dell'attività EEG. Elettrodi simili erano infissi nell'osso sovrastante l'area corticale di proiezione trigeminale per la registrazione controlaterale dei potenziali evocati. Gli elettrodi venivano fissati individualmente con cemento da dentisti, isolante. Gli atti chirurgici erano eseguiti in asepsi e le ferite chiuse accuratamente. Nei preparati acuti alcuni fattori passibili di interferire sugli eventi neurofisiologici indagati, come l'ipotermia

corporea e l'ipossia erano posti sotto controllo. La temperatura corporea era rilevata in faringe con sonde termoelettriche. L'ossigenazione era dedotta dal comportamento dell'attività elettrocardiografica: gradi anche modesti di ipossia provocano infatti nel coniglio non narcotizzato immediate e stabili reazioni bradicardiche fino alla comparsa di extrasistolie. Tali controlli collaterali sono stati omessi nei preparati cronici dato il completo rispetto delle attività organiche dell'animale. In ogni caso è stato considerato superfluo il controllo continuativo della pressione arteriosa dopo l'accertamento preliminare che dosi di Phentanyl 4-8 volte superiori a quelle sperimentali erano prive di effetti pressori.

Completata la preparazione, gli elettrodi stimolanti venivano connessi attraverso unità di isolamento ad un generatore di onde elettriche rettangolari variabili per intensità, durata e frequenza (Tektronix 160+161+162) e gli elettrodi per la registrazione dell'attività EEG ed elettrocardiografica ad apparecchi poligrafici (Battaglia Rangoni o Grass). I potenziali corticali evocati erano opportunamente amplificati (Tektronix 122) e visualizzati in un oscilloscopio (Tektronix 502) accoppiato a dispositivi per la ripresa fotografica (Recordine o Grass).

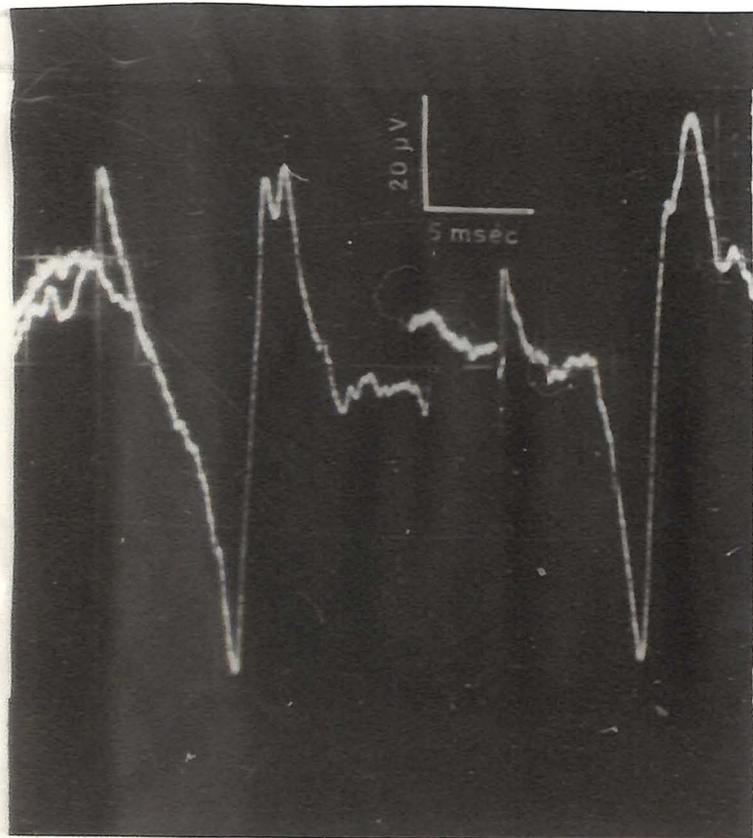
Per la stimolazione dolorifica erano usati stimoli di durata fissa : 1 mses nei preparati acuti, 0,1 msec nei preparati cronici.

Come intensità di stimolo era adottato un voltaggio so prasogliare-sottomassimale capace di provocare nell'a-animale incompletamente curarizzato o non curarizzato , reazione motorie bucco-linguali tipiche per il dolore trigeminale e attivazione anche transitoria della atti vità EEG: 5-50 volt (media 29) nei preparati acuti, 3-30 volt (media 10) nei preparati cronici. La fre quenza dello stimolo è stata variata secondo le esigenze della indagine.

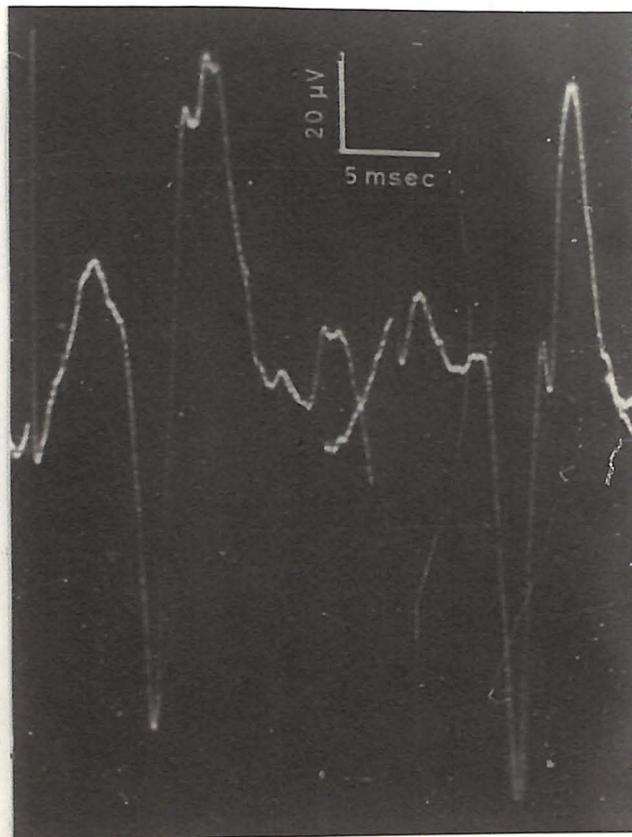
L'esperimento tipo procedeva nella maniera se guente.

L'animale veniva lasciato indisturbato in registrazione EEG ed elettrocardiografica. Due potevano essere le eve nienze: comparsa di un'attività EEG sincronizzata con "spindles" tipica dello stato di sonno leggero, persi stenza dell'attività EEG rapida dello stato di vigilanza. Nel primo caso era cercata la frequenza di stimolo sufficiente per desincronizzare l'attività EEG almeno per la durata della stimolazione. Nel primo come nel se condo caso venivano applicati stimoli a frequenza pro gressivamente maggiore a partire da 1 ogni 49", osservando le reazioni comportamentali dell'animale. Veniva poi iniettato Phentanyl endovena alle dosi analgesiche per l'uomo di 0,006-0,01 mg/kg. Trascorsi 1-2 minuti ed en tro 10 minuti dall'iniezione, si saggiava di nuovo la

Fig. 11 Morfologia delle risposte evocate da stimolazione delle polpa dentaria (P) e dal nervo mandibolare (M) e registrate alla corteccia sensori-motoria.



M



reattività EEG e comportamentale alle stimolazioni dolorifiche precedentemente valutate. Sia prima, sia dopo iniezioni di Phentanyl erano registrate serie di 35 -45 risposte corticali per alcune delle frequenze di stimolo applicate : nei preparati acuti per frequenze variabili di 1 ogni 49", nei preparati cronici per frequenze fisse di 1 ogni 2"; 1 ogni secondo, 2 al secondo e 4 al secondo. Con gli stimoli a frequenza più bassa è stata spesso registrata una seconda serie di risposte applicando simultaneamente all'animale stimolazioni tattili sussidiarie ad effetto EEG desincronizzante o attivante.

I preparati acuti hanno raramente consentito più di una seduta sperimentale. Con i preparati cronici sono stati invece possibili più esperimenti anche in giorni diversi, ogni successiva seduta dilazionata di almeno 45 minuti, cioè di un periodo di tempo superiore alla durata dell'azione dell'analgesico.

I dati che presentiamo si riferiscono a 31 sedute sperimentali, delle quali 17 in 10 preparati acuti e 16 in 4 preparati cronici. I risultati della stimolazione della polpa sono cumulati con quelli ottenuti con la stimolazione del nervo mandibolare per la sostanziale identità delle due condizioni sperimentali. L'identità è avvalorata dalla corrispondenza esistente fra morfologia e latenza nei potenziali evocati dalla polpa dentaria e dal nervo mandibolare (fig.14).

L'esposizione dei risultati segue l'ordine dei quesiti esposti in sede introduttiva.

Fig. 12 Sincronizzazione EEG spontanea e reattività dopo stimolo tattile lieve.

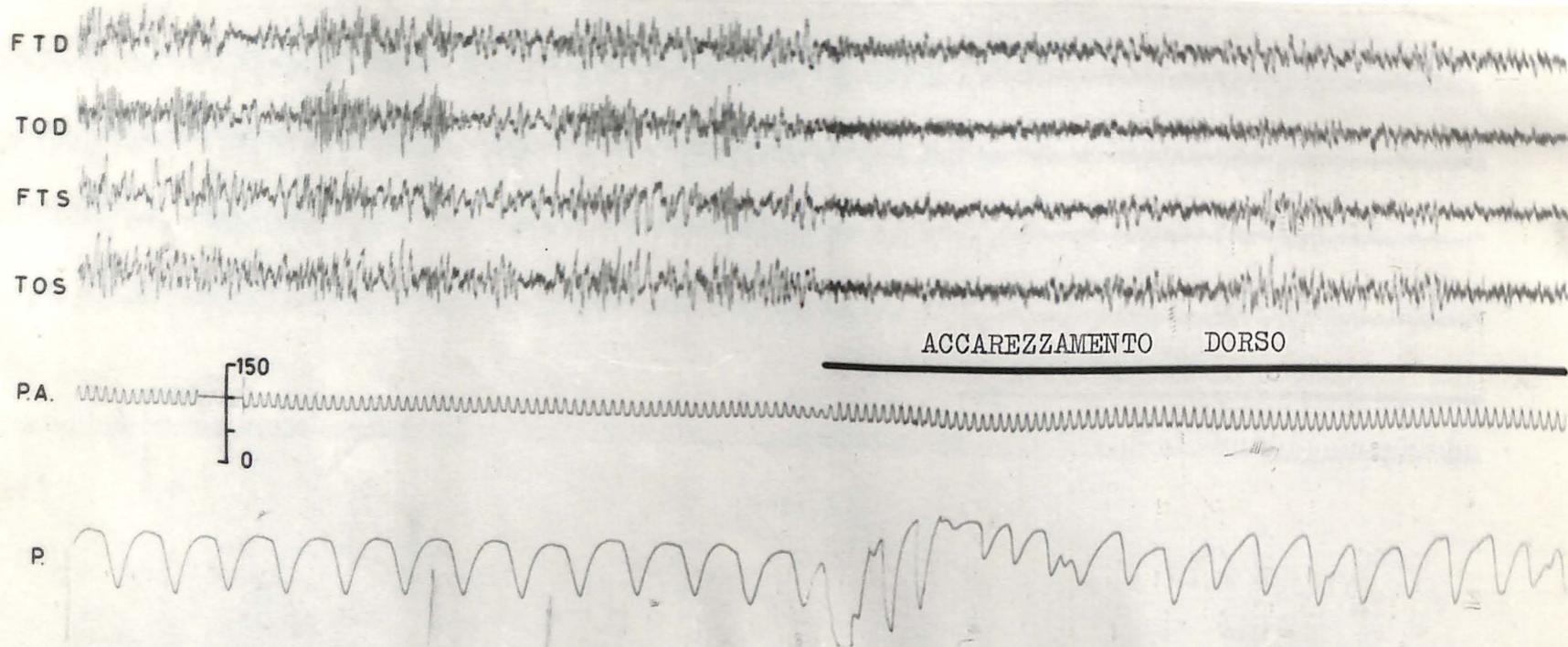
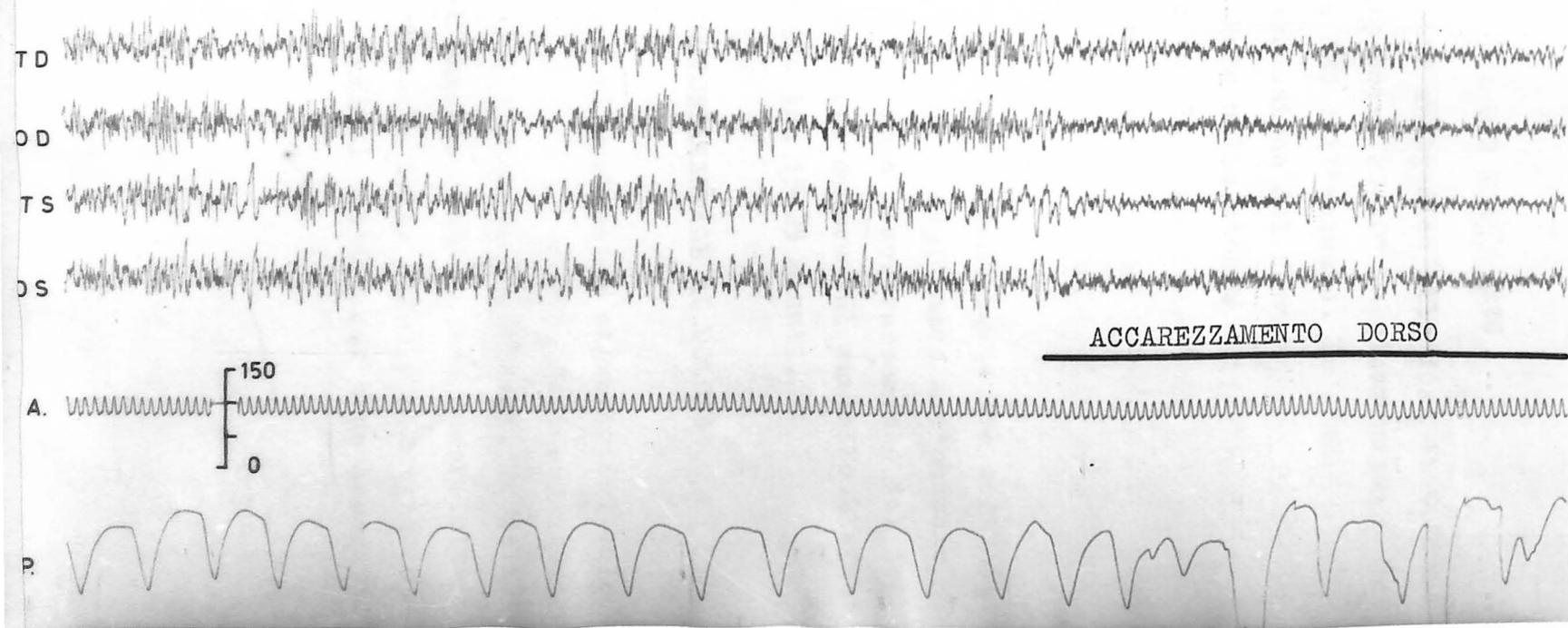


Fig. 13 Sincronizzazione EEG dopo somministrazione di 0,008 mg/Kg di Phentanyl
e reattività EEG conseguente a stimolo tattile lieve.



M O R F O L O G I A . EEG

L'iniezione endovenosa di analgesico alle dosi di 0,006-0,01 mg/kg ha provocato entro 20-30" la sincronizzazione diffusa della attività EEG dell'animale. La sincronizzazione seguente all'introduzione del farmaco era sovrappo-nibile a quella registrata nello stesso animale prima del farmaco durante la veglia tranquilla e il sonno leggero (fig.12-13). Con i dosaggi maggiori si osservavano tipici "spindles" e onde lente negli intervalli "interspindles".

La sincronizzazione farmacologica era costantemente ed immediatamente rimossa applicando all'animale stimolazioni tattili lievi come l'accarezzamento del dorso o il movimento di un corpo smusso sul mantello. L'effetto sincronizzante variava tra 15-25 minuti.

REATTIVITA'EEG E COMPORTAMENTALE AL DOLORE

Dopo iniezione di analgesico stimolazioni doloriifiche precedentemente dotate di effetto desincronizzante sull'attività EEG sono risultate inefficaci. In tali casi l'attivazione del tracciato EEG poteva essere ottenuta solo elevando la frequenza dello stimolo elettrico oppure procedendo a stimolazioni tattili del tipo descritto (fig.14).

Fig. 14 Tracciato EEG consovrapposti i potenziali evocati dalla corteccia specifica

Co. 28 (I) 1 stimolo ogni 2 sec n. mandibolare

F-T D

A. $\bar{\nabla}$ D

T-A $\bar{\nabla}$ D,

T-O D

F-T S

T-O S

ACCAREZZAMENTO DORSO

1 min. dopo 0,008 mg/kg di PHENTANYL e.v.

50 μ V
4 sec

ACCAREZZAMENTO DORSO

Prima della somministrazione di analgesico singoli stimoli trigeminali provocavano movimenti buccolinguali bene evidenti e con l'elevarsi della frequenza dello stimolo le reazioni muscolari divenivano più complesse ed estese fino ad esprimersi in veri tentativi di fuga quando possibili. Dopo iniezione di analgesico reazioni bucco-linguali sono state osservate solo eccezionalmente per stimolazioni non più desincronizzanti. Per stimoli ad effetto EEG ancora desincronizzante la reattività comportamentale si ripresentava, sia pure attenuata.

TRASMISSIBILITA' DI IMPULSI ALGOGENI LUNGA LA VIA TRIGEMINALE

Della via trigeminale è stata valutata la conducibilità complessiva in assenza e in presenza di analgesico calcolando la latenza media di 65 serie di risposte corticali a singoli stimoli trigeminali in 25 sedute sperimentali. La latenza media è stata calcolata partendo dalla latenza (millisecondi intercorrenti fra artefatto e picco della prima componente di grande ampiezza del potenziale evocato) delle singole risposte (fig.11). Con la polpa dentaria sono stati registrati valori medi di 5-11 msec (media finale 8) e con il nervo mandibolare di 6-9 msec (media finale 7) indipendentemente dalla presenza dell'analgesico.

Come risulta dal totale dei 45 raffronti possibili, l'iniezione di Phentanyl è stata seguita da variazioni di latenza inferiori a 0,5 msec 33 volte, pari a 0,5-1 msec 7 volte, superiori a 1 msec 5 volte. Il significato statistico dell'effetto è stato precisato solo per le variazioni superiori a 1 msec, cadendo quelle inferiori nei limiti dell'errore di lettura. Con il metodo dell'analisi della varianza (Lison, 1961) due delle cinque variazioni esaminate sono risultate significative, in aumento, per livelli di probabilità superiori al 95-99%.

AMPIEZZA DEI POTENZIALI CORTICALI EVOCATI CON STIMOLAZIONI TRIGEMINALI PERIFERICHE

La valutazione è stata condotta sul totale di 141 serie di risposte corticali evocate in 31 sedute sperimentali, calcolando per ogni serie l'ampiezza di potenziale medio a partire dall'ampiezza massima (distanza fra picco positivo e picco negativo espressa in microvolt) delle singole risposte. Nei preparati acuti sono stati registrati valori medi di 11-154 microvolt (media finale 86) e di 22-201 microvolt (media finale 93) rispettivamente prima e dopo iniezione di analgesico. Nei preparati cronici i valori medi in assenza di farmaco sono stati di 56-253, 47-190, 46-160, 19-96 microvolt (medie finali 122, 98, 78, 54) rispettivamente per frequenze di stimolo di 1 ogni 2", 1 ogni secondo, 2 ogni secondo e 4 al secondo; dopo Phentanyl

sono stati registrati nello stesso ordine valori medi di 62-259, 67-233, 46-151, 31-102 microvolt (medie finali 136, 133, 97, 69).

NeII' ambito di ogni esperimento sono stati effettuati, con il metodo dell'analisi della varianza (LI SON, 1961), tutti i possibili raffronti statistici tra potenziali medi di serie di risposte evocate da stimoli della stessa frequenza prima e dopo iniezione di analgesico. Il significato statistico delle variazioni di potenziale osservate dopo farmaco è stato definito per livelli di probabilità superiori al 95-99% ed è convenzionalmente indicato nella tab.II con + (variazione ~~non~~ significativa in aumento), = (variazione non significativa) e - (variazione significativa in diminuzione).

Dai 94 raffronti eseguiti la tab.II fornisce i risultati globali nella colonna I e i dettagli analitici nelle colonne II e X. La variazione in aumento del potenziale evocato è stata sempre l'evenienza più frequente e si è verificata nelle condizioni ottimali (tab.II, colonna I A), nel 52% dei casi. L'incidenza delle variazioni in aumento s'è accentuata passando da stimolazioni dolorifiche non più capaci di rimuovere la sincronizzazione EEG farmacologica a stimolazioni ancora desincronizzanti (tab.II, cfr.colonne III A e IV A), cioè elevando la frequenza dello stimolo dolorifico (tab.II, cfr co-

Coniglio - Esperimento Preparato - Phentanyl	I Effetti del phentanyl sull'ampiezza dei PEC			II EEG semp sincron	
	+	=	-	+	=
Co 11(I) acuto 0,006 mg/Kg	1				
Co 13(I) " 0,006 "	1				
Co 13(II) " 0,006 "	1				
Co 17(I) " 0,006 "					1
Co 17(II) " 0,006 "		1			
Co 17(III) " 0,006 "					1
Co 18(I) " 0,006 "		1			
Co 18(II) " 0,006 "		1			
Co 20(I) " 0,006 "		4			1
Co 21(I) " 0,006 "	1	2		1	1
Co 23(I) " 0,008 "	1				
Co 23(II) " 0,008 "		2			
Co 23(III) " 0,008 "	1				
Co 24(I) " 0,010 "	2	2			1
Co 25(I) " 0,008 "		1			
Co 26(I) " 0,008 "		1			
Co 26(II) " 0,008 "					1
Co 27(I) cronico 0,007 mg/Kg	5	2			
Co 27(II) " 0,007 "	5	1			
Co 28(I) " 0,008 "	5	1		1	
Co 28(II) " 0,008 "	6				
Co 28(III) " 0,008 "	4				
Co 28(IV) " 0,008 "	2	2			
Co 28(V) " 0,010 "	4	2			1
Co 29(II) " 0,008 "	2	1		1	
Co 29(III) " 0,010 "	2				
Co 29(V) " 0,008 "		4		3	
Co 29(VI) " 0,008 "	2	2		2	
Co 30(II) " 0,007 "		1		1	
Co 30(III) " 0,008 "	1			1	
Co 30(V) " 0,007 "		2		2	
Senza stimolazioni tattili A	29 52%	21 37%	6 11%		4
Con stimolazioni tattili B	17 44%	12 31%	9 23%		
Totali	46 49%	33 35%	15 16%		

+ variazione statisticamente significativa in aumento; = variazioni

lonne V, VI, VII, e VIII A). Una maggiore incidenza di aumenti d'ampiezza ha caratterizzato anche i dosaggi maggiori di Phentanyl (tab.II, cfr colonne IX e XA). Nella presentazione dei risultati si tiene anche conto dell'inter-vento di stimolazioni tattili ad effetto cortico-attivante (tab.II, A-B) data la loro possibile influenza sull'ampiezza del potenziale evocato indipendentemente dall'azione dell'analgesico (tab.II, A). La contemporaneità di una stimolazione tattile non ha tuttavia modificato l'andamento dei risultati (tab.II, cfr.A e B, dove possibile).

EFFETTO DELL'ATTIVAZIONE EEG SULL'AMPIEZZA DEGLI STESSI POTENZIALI EVOCATI

E' noto che i potenziali corticali evocati nelle aree somatosensoriali con stimolazioni periferiche si riducono d'ampiezza nella attivazione EEG, fenomeno attribuito all'esaltazione del tono funzionale delle strutture corticoattivanti (Bremer, 1959). Nelle condizioni sperimentali adottate la possibilità di un'attivazione EEG è preservata anche in presenza di analgesico: stimolazioni tattili anche lievi sono infatti capaci di provocare una desincronizzazione EEG immediata e persistente (fig.12 + 13 B). Abbiamo quindi studiato possibili rapporti tra attivazione EEG provocata e ampiezza delle risposte corticali trigeminali. La valutazione è stata condotta con i criteri statistici precedentemente esposti raffrontando i potenziali medi di serie di risposte

lonne V, VI, VII, e VIII A). Una maggiore incidenza di aumenti d'ampiezza ha caratterizzato anche i dosaggi maggiori di Phentanyl (tab.II, cfr colonne IX e XA). Nella presentazione dei risultati si tiene anche conto dell'intervento di stimolazioni tattili ad effetto cortico-attivante (tab.II, A-B) data la loro possibile influenza sull'ampiezza del potenziale evocato indipendentemente dall'azione dell'analgesico (tab.II, A). La contemporaneità di una stimolazione tattile non ha tuttavia modificato l'andamento dei risultati (tab.II, cfr.A e B, dove possibile).

EFFETTO DELL'ATTIVAZIONE EEG SULL'AMPIEZZA DEGLI STESSI POTENZIALI EVOCATI

E' noto che i potenziali corticali evocati nelle aree somatosensoriali con stimolazioni periferiche si riducono d'ampiezza nella attivazione EEG, fenomeno attribuito all'esaltazione del tono funzionale delle strutture corticoattivanti (Bremer, 1959). Nelle condizioni sperimentali adottate la possibilità di un'attivazione EEG è preservata anche in presenza di analgesico: stimolazioni tattili anche lievi sono infatti capaci di provocare una desincronizzazione EEG immediata e persistente (fig.12 - 13 B). Abbiamo quindi studiato possibili rapporti tra attivazione EEG provocata e ampiezza delle risposte corticali trigeminali. La valutazione è stata condotta con i criteri statistici precedentemente esposti raffrontando i potenziali medi di serie di risposte

corticali registrate in opportune condizioni EEG. Più esattamente i risultati raccolti si riferiscono ai seguenti gruppi di raffronti: 10 fra serie di risposte registrate in assenza di analgesico, 17 fra serie registrate in presenza di analgesico e 24 fra serie registrate prima e dopo iniezione di analgesico. I risultati sono riportati nella tab. II, rispettivamente nelle colonne XI, XII e II-III.

In assenza di analgesico la stimolazione tattile dell'animale ad effetto EEG attivante ha confermato quanto già descritto nella letteratura, anche se l'effetto non è stato costante: in 6 casi su 10 potenziali evocati si sono ridotti d'ampiezza (tab. II, colonna XII).

Dopo iniezione di analgesico l'evenienza più frequente è stata invece la variazione in aumento del potenziale. Solo una minoranza di casi ha presentato diminuzioni significative (tab. II, colonna XII). Nei 21 casi nei quali da una sequenza EEG del tipo "attivo sincrono" si è passati ad una sequenza EEG del tipo "attivo-attivato", vi sono state variazioni di potenziale in aumento 5 volte, in diminuzione 6 volte (tab. II, colonna III): le variazioni significative intervenute nel primo dato sono indicate con frecce. In 4 casi nei quali da una sequenza EEG del tipo "sincrono-sincrono" si è passati ad una sequenza EEG del tipo "sincrono-

attivato", le variazioni significative sono indicate con frecce. In presenza del farmaco, quindi, non solo l'attivazione EEG provocata da stimoli tattili sembra non avere in modo assai incostante, la capacità di diminuire l'ampiezza del potenziale corticale evocato da stimoli algogeni, ma addirittura può associarsi ad aumento del potenziale evocato.

Sulla base di quanto osservato, sono possibili le seguenti considerazioni conclusive:

a) la sincronizzazione dell'attività EEG prodotta dal Phentanyl depone per un'azione depressiva sul tono funzionale delle strutture cortico-attivanti. L'entità di questa depressione, a giudicare dalla possibilità di evocare tipici "arousal" EEG con stimolazioni tattili anche lievi, appare contenuta entro valori modesti;

b) la riduzione della reattività al dolore indotta dal Phentanyl documenta la presenza di una protezione analgesica la cui entità è definita dalla frequenza massima dello stimolo dolorifico non più capace di provocare reazioni motorie e desincronizzazione EEG;

c) la conducibilità globale della via trigeminale specifica non è modificata dal Phentanyl. Le variazioni di

latenza osservate nelle risposte corticali evocate dalla polpa dentaria o dal nervo mandibolare sono state solo in due casi significative in aumento, in tre casi non significative e nei 40 casi restanti dell'ordine di grandezza dell'errore sperimentale;

d) l'aumento di ampiezza generalmente presentato dai potenziali corticali evocati è stato significativo nel 45-66% dei casi. Il fenomeno può essere attribuito ad una modesta depressione dei sistemi corticoattivanti. Esso comunque testimonia della integrità della sensibilità dolorifica trigeminale dalla periferia alla corteccia;

e) il meccanismo inibitore dei potenziali corticali evocati con stimolazioni periferiche legato alla attivazione EEG appare sovvertito dall'iniezione di Phentanyl nonostante la possibilità di un'attivazione EEG morfologicamente tipica. Il fenomeno appare di difficile interpretazione; in linea di massima esso sembra indicare l'esistenza di un'alterazione dei rapporti funzionali tra sistemi attivanti e sistema specifico della sensibilità dolorifica.

In definitiva l'azione del Phentanyl non sembra esplicarsi nè sui sistemi specifici per la sensibilità do-

lorifica né sui sistemi specifici per la sensibilità do
lorifica né sui sistemi aspecifici attivanti. Parte dei
risultati indica una possibile azione depressiva selet-
tiva sui rapporti funzionali fra i due sistemi.

C O N C L U S I O N I

Come detto all'inizio, il problema della fisiopatologia del dolore è quanto mai complesso. Di conseguenza complesso risulta il trattamento delle sindromi dolorose di cui la clinica offre una varietà veramente considerevole. La presente tesi non pretende certamente di portare un contributo risolutivo alla soluzione del problema dolore. Suoi scopi principali erano:

- 1) di mettere in evidenza, sulla base di un esame critico della letteratura, quali siano i possibili aspetti del problema in questione (basi anatomiche, fisiologiche e patofisiologiche del dolore; principi generali della terapia del dolore);
- 2) di indagare in particolare, mediante appropriati esperimenti sull'animale, uno di detti aspetti e precisamente il modo con cui uno dei più efficaci farmaci analgesici agisce sul sistema nervoso centrale.

Presupposto di questa ricerca sperimentale era che il raggiungimento della conoscenza degli eventi cerebrali conseguenti alla somministrazione del farmaco analgesico indicasse indirettamente alcuni almeno dei possibili meccanismi neuronali responsabili del dolore.

Quanto riscontrato con gli esperimenti eseguiti sembra mettere in evidenza, come sopra detto, che il dolore sia la risultante di una interazione tra

sistemi neuronali specificatamente deputati alla trasmissione delle scariche nervose messe in moto dallo stimolo algogeno periferico (stimolazione elettrica della polpa dentaria) e sistemi così detti "aspecifici", cioè non necessariamente legati ad una o all'altra modalità sensitiva-sensoriale, aventi una funzione assai complessa, riassumibile come funzione amplificatrice e distributrice (ROSSI e ZANCHETTI, 1957).

Su queste basi, sembra pertanto che il dolore non possa essere considerato nè come fenomeno strettamente "specifico" cioè come fenomeno sensitivo paragonabile ad ognuna delle altre note forme della sensibilità, nè come fenomeno esclusivamente "aspecifico". In pratica, il dolore, per essere percepito come tale, necessita della interazione di meccanismi cerebrali diversi, coinvolgenti strutture cerebrali diverse. Questa interpretazione non è certamente originale. Essa si accosta a quella già avanzata da altri ricercatori, ma con maggior cognizione di causa offerta proprio dai risultati delle esperienze descritte in questa stessa tesi.

AmMESSO che questa ipotesi rispecchi la realtà dei fatti che stanno alla base dei meccanismi della percezione del dolore ed ammesso altresì che il dolore della patologia clinica riconosca una genesi simile a quella suddescritta, la terapia chirurgica del dolore dovrebbe evi

dentemente prendere in considerazione la possibilità non tanto di sopprimere selettivamente le vie specifiche della sensibilità o dei centri a funzione specifica. Essa dovrebbe colpire o entrambi i sistemi o interrompere le connessioni tra di essi. Ciò può essere relativamente semplice in teoria, ma in pratica una terapia chirurgica siffatta sembra presentare difficoltà notevoli. A nostro giudizio, le migliori possibilità, o le minori difficoltà, per ottenere questo scopo si avrebbero con interventi così detti stereotassici eseguiti a livello talamico e diretti alla distruzione combinata di quei nuclei del talamo stazione di relais della via della sensibilità corrispondente alla sede corporea ove il dolore è presente e di quei nuclei aspecifici o associativi ad essi legati. La difficoltà maggiore è evidentemente quella dell'individuazione di questi ultimi, di cui abbiamo ancora conoscenze anatomiche e fisiologiche assai povere.

Naturalmente non dimentichiamo che quanto sopra detto è il risultato di considerazioni basate su esperimenti in cui ci si è serviti di un tipo particolare di dolore previsto: quello trigeminale. Deve essere pertanto considerata la possibilità che l'ipotesi interpretativa da noi formulata potrebbe non essere valida per altri tipi di dolore. Riteniamo tuttavia che la ricerca eseguita e le ipotesi derivatene possono perlomeno avere il merito di indicare che il problema dolore può essere affrontato sperimentalmente per l'eventuale indicazione clinico-chirurgica da esse deducibili.

B i b l i o g r a f i a

- 1 ADRIAN E.J., "the mechanism of Nervous Action", University of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1932.
- 2 ADRIAN E.J., J. Neurophysiol., 1951, 14, 445.
- 3 AMASSIAN V.E., J. Neurophysiol., 1951, 14, 445.
- 4 AMASSIAN V.E., Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 371.
- 5 ANGELERQUES R. e HECAEN H., J. Psychol. Normal and Path., 1958, 42, 184.
- 6 ATHANASSIO-BENISTY M.me, "Les lésions de la zone rolandique par blessures de guerre", Vigot Ed., Paris 1918.
- 7 BARRON D.H., MATTHEWS H.C., J. Physiol., London, 1938 92, 276.
- 8 BEECHER H.K., Pharmacol. Rev., 1957, 9, 59.
- 9 BEECHER H.K. e KEATS A.S., EEG clin. Neurophysiol., 1949, 1, 255.
- 10 BISHOP C.H., J. Nervous Mental Disease, 1959, 128, 89.
- 11 BONICA J.J., "Il dolore", Vallardi Ed., Milano, 1959.
- 12 BJØRN H., Svensk tandlak. Tidskr., 1946, 39, 625.
- 13 BOWSER D., Brain, 1957, 80, 606.

- 14 BRASHEAR A.D., J. Amer. Dent. Ass., 1936, 23, 662.
- 15 BREMER F., "Neurogenic factors influencing the evoked potential of the cerebral cortex", Symposium on principles of sensory communication, Boston, 1959, M.I.T. Press and John Wiley, New York, 1961.
- 16 BROOKHART J.M., LIVINGSTON W.K. e HAUGEN F.P., J. Neurophysiol., 1953, 16, 634.
- 17 BROOKS V.B., RUDOMIN P. e SLAYMAN C.I., J. Neurophysiol., 1961, 24, 286.
- 18 BURRILL D.Y., GOETZL F.R. e IVY A.C., J. dent. Res., 1944, 23, 337.
- 19 CETRULLO C. e ZATTONI J., Relazione al XVI Congr. naz. Soc. Ital. Anestesiol., Bologna, 1963, Minerva Anest., 1964, 30, 71.
- 20 CHIN J.H. e DOMINO E.F., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1961, 132, 74.
- 21 CLARK W.E. e LE GROSS, J. Anat., London, 1936, 71, 7.
- 22 COLLINS W.F. e O'LEARY J.L., EEG clin Neurophysiol., 1954, 6, 619.
- 23 COLLINS W.F. e RANDT C.T., J. Neurophysiol, 1960, 23, 47.
- 24 COSTANTS J.P., Acta Neurochir., 1960, 8, 251.
- 25 DARWIN E., "Zoonomia" , Johnson Publ., London, 1794.

- 26 DAVIDOVIC A., MIRANDA M. ed HERNANDEZ-PEON R., "Reticular mechanisms of sensory control. Sensory communication", M.I.T. press and J. Wiley, New York, 1961.
- 27 DAVIS H., *Physiol.Rev.*, 1961, 41, 391.
- 28 DAVISON C. e SCHICK W., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1935, 34, 1204.
- 29 DE CASTRO G. e MUNDELEER P., *Symposium sur la Neuroleptanalgesie, 1° congr. Europ. Anesth.*, Vienne, 1962.
- 30 DAWSON G.D., *Proc.roy. Soc. Med.*, 1958, 51, 531.
- 31 DELGADO J.M.R., *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 261.
- 32 DEMETRESCU M. e DEMETRESCU M., *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, 14, 602.
- 33 DEMPSEY E.W. e MORISON R.S., *Amer., J. Physiol.*, 1942, 135, 301.
- 34 DESCARTES R., "L'Homme", Paris, 1644.
- 35 DODDS E.C., LAWSON W., SIMPSON S.A. e WILLIAMS P.C., *J. Physiol.*, 1945, 104, 47.
- 36 DODT E., *Acta Physiol. Scand.*, 1954, 31, 83.
- 37 DOUGLAS W.W. e RITCHIE J.M., *J. Physiol.*, 1957, 138, 19.
- 39 ECCLESS J.C., *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1951, 3, 4499
- 40 ERCOLI N. e LEWIS M.N., *J. Pharmacol.*, 1945, 84, 301.
- 41 FOESTER D., "Leitungsbahnan des Schmerzgefuhls", Berlin, 1937.

- 42 FOESTER D. e GAGEL O., *Zschr. Neurol.*, 1932, 1, 138.
- 43 FLEISCH A. e DOLIVO M., *Helv. Physiol. Acta*, 1953?
11, 305.
- 44 FRENCH J.D., VERZEANO M. e MAGOUN H.W., *AMA Arch. Neurol. Psychiat.*, 1953, 69, 519.
- 45 FUJITA S., YASUHARA M. e OGIU K., *Jap. J. Pharmacol.*, 1953, 3, 27.
- 46 FUJITA S., YASUHARA M., YAMAMOTO S. e OGIU K., *Jap. J. Pharmacol.*, 1954, 4, 41.
- 47 GALLETTI R. e ARCANGELI P., *Rass. Neurol. Veget.*, 1953,
- 48 GARCIN R., *Rev. Neurol.*, 1937, 68, 105.
- 49 GARDNER E. e CUNEO H.M., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1945, 53, 423.
- 50 GASTALDI G., *Atti delle giornate mediche triestine*, Scuola Med. Osped. Ed., Trieste, 1962.
- 51 GAZE R.M. e GORDON G., *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1954, 39, 279.
- 52 GELLHORN E., KOELLA W.P. e BALLIN H.M., *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 14.
- 53 GERARD R.W., *Anesthesiology*, 1951, 12, 1.
- 54 GIBLIN D.R., *EEG clin. Neurophysiol.*, 1960, 12, 262.
- 55 GLEES P., *Acta Neuroveg.*, 1953, 7, 160.
- 56 GLEES P. e BAILEY R.A., *M Schr. Psychiatr.*, 1951, 122, 129.

- 57 GOETZL F.R., BURRIL D.Y. e IVY A.C., Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch., 1943, 17,280.
- 58 GOLDSCHIEDER A., "Ueber den Schmerz in physiologischer und klinischer Hinsicht", Hirschwald, Berlin, 1894.
- 59 GORDON G., "Pattern of activity in the central sensory pathway and their relevance to the problem of pain", in CIBA Foundation Study Group 1, Pain and Itch Nervous Mechanism, Churchill, London, 1959.
- 60 GORTON B.E., Psychiat. Quart., 1949, 23, 317 e 457.
- 61 GRANIT R. e KAADA B.R., Acta Physiol. Scand., 1952, 27, 129.
- 62 GUTIERREZ-MAHONEY C.G., J. Neurosurg., 1944, 1, 156.
- 63 HAGGQVIST G., Z. Micr. Anat. Forsch., 1936,39, 1.
- 64 HALLIDAY A.M. e MANSON A.A., J. of Neurol. Neurosurg. and Psychiatry, 1964, 27, 300.
- 65 HANSER (citato da Talairach, 1960).
- 66 HARDY J.D., WOLFF H.G. e GOODEL H.; Williams & Wilkins, Baltimore, 1952.
- 67 HARRIS S.C. e BLOCKUS L.E., J. Pharmacol., 1952,1044 135.
- 68 HAUGEN F.P. e MELZACK R., Anesthesiology, 1957, 18,183.
- 69 HEAD H., "Studies in neurology", Keegan Paul, London, 1920.

- 70 HEAD H. e HOLMES G., Brain, 1911, 34, 102.
- 71 HEAD H. e HOLMES G., Lancet, 1912, 1, 1.
- 72 HEBB D.O., "The organization of Behavior", Wiley, New York, 1949.
- 73 HERNANDEZ-PEON R., dattiloscritto personale, 1963.
- 74 HERNANDEZ-PEON R., Acta Neurol. Latinoamer., 1959, 5, 279.
- 75 HERRICK C.J. e BISHOP G.H., "A comparative study of the spinal lemniscus system", in Reticular Formation of the brain, Little Brown, Boston, 1958.
- 76 HILL H.E., KORNETSKI C.H., FLANARY H.G. e WIKLER A., J. clin. Invest., 1952, 31, 473.
- 77 HILL H.E., KORNETSKI C.H., FLANARY H.G. e WIKLER A., Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 1952, 67, 612.
- 78 HORRAX G., Surg., 1946, 20, 593.
- 79 IGGO A., J. Physiol., 1961, 155, 52.
- 80 IVY A.C., GOETZL F.R. e BURRIL D.Y., War Med., 1944, 6, 67.
- 81 JASSEN P.A.J., Preliminary Report, 1962, 1.
- 82 JARCHO L.W., J. Neurophysiol., 1949, 12, 447.
- 83 JASPER H.H., EEG clin. Neurophysiol., 1949, 1, 405.
- 84 JASPER H.H., "Unspecific thalamo-cortical relations", in Handbook of Physiology, Neurophysiology, vol. II, Am. Physiol. Soc., Washington, 1960.

- 85 JONES M.H., Science, 1956, 124, 442.
- 86 KERR D.I., HAUGEN F.P. e MELZACK R., Am.J. Physiol., 1955, 183, 253.
- 87 KING E.E., NAQUET R. e MAGOUN H.W., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1957, 119, 48.
- 88 KOLMODIN G.M. e SKOGLUND G.R., Acta Physiol. Scand., 1960, 50, 337.
- 89 KNOWLTON G.C., e GROSS E.C., J. Pharmacol., 1943, 78, 93.
- 90 KRIVOY W.A., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1960, 129, 186.
- 91 KRUGER L., in discussione alla comunicazione di Gordon G., CIBA Foundation Study, Group 1, Pain and Itch Nervous Mechanism, Churchill, London, 1959.
- 92 KURU M., Sogensya, Tokio, 1949.
- 93 LANDGREN S., "The thalamic and cortical reception of afferent impulses from the tongue", CIBA Foundation study, Group 1, Pain and Itch Nervous Mechanism, Churchill London, 1959.
- 94 LANIER L.H., Science, 1943, 97, 49.
- 95 LARSON L.E., EEG clin. Neurophysiol., 1953, 5, 337.
- 96 LEE R.E. e PFEIFFER C.C., J. Appl. Physiol., 1951, 4, 193.
- 97 LERICHE R., "La chirurgie de la douleur", Masson ED., Paris, 1949.

- 98 LERICHE R., "Que est ce que la douleur?", in Alajouanine T. "La douleur est la douleur", Masson Ed., Paris, 1957.
- 99 LEWIN W. E PHILLIPS C.G., J. Neurol., 1952, 15, 1943.
- 100 LEWIS T., "Pain", Macmillan, New York, 1942.
- 101 LHERMITTE J. e AJURIAGUERRA J., Rev. Neurol., 1935, 64, 204.
- 102 LHERMITTE J. e PUECH P., Rev. Neurol., 1946, 78, 33.
- 103 LIVINGSTON W.K., "Pain mechanism", Macmillan, New York, 1943.
- 104 LISON L., "Statistica applicata alla biologia sperimentale", Ambrosiana, Milano, 1961.
- 105 LOEWENSTEIN W.R., J. Physiol., 1956, 193, 40.
- 106 LUNEDI (citato da Teodori e Galletti, "Il dolore delle affezioni degli organi interni del torace", Pozzi Ed., Roma, 1962).
- 107 MACCHI G. e ARDUINI R., "Organizzazione anatomo funzionale dei rapporti talamo corticali", Atti Soc. Ital. Anat., XVII Congr., Parma, Macri Ed., Firenze, 1958.
- 108 MACHT D.I., HERMAN N.B. e LEVY C.S., J. Pharmacol., 1916, 8, 1.
- 109 MACHT D.J. e MACHT M.B., J. Amer. Pharmacol. Ass., Sci. Ed., 1940, 29, 193.
- 110 MANNEN H., Arch. ital. Biol., 1960, 98, 333.
- 111 MATTIROLO (citato da Talairach, 1960).

- 112 Mc LEOD J.G., J. Physiol., 1958, 140, 642.
- 113 Mc KENZIE J.S., EEG clin. Neurophysiol., 1964, 17, 428.
- 114 Mc KENZIE J.S. e BEECHEY N.R., EEG clin. Neurophysiol., 1962, 14, 501.
- 115 MACRIS S.G., GRAVENSTEIN J.S., REICHE C.W. e BEECHER H.K., Science, 1958, 128, 84.
- 116 MANCIA M., Riv. di Neurologia, 1962, 32, 629.
- 117 MEHELER W.R., Anat. Rec., 1957, 127, 332.
- 118 MELZACK R. e WALL P.D., Brain, 1962, 85, 331.
- 119 MELZACK R. e WALL P.D., Science, 1965, 150, 971.
- 120 MICHELSEN J.J., "Pain", 1943, 23, 86.
- 121 MILLER L.C., An. N.Y. Acad. Sci., 1948, 51, 34.
- 122 MILLER M.R., RALSTON H.J. e KASAHARA M., "The pattern of cutaneous innervation of the human hand, foot and breast", in Advances in Biology of Skin, vol. I, Pergamon Press, Oxford, 1960.
- 123 MITCHEL W. e HEAD H., Am. J. Psychol., 1939, 52, 331.
- 124 MONNIER M. e GANGLOFF H., XX Congr. Int. Physiol., Bruxelles, 1956, Rés. Commun., pg 656.
- 125 MORIN G., "Physiologie du Systeme Nerveux Central", Masson Ed., Paris, 1962.
- 126 MORUZZI G. e MAGOUN W.H., EEG clin. Neurophysiol., 1949, 1, 455.

- 127 MOUNTCASTLE V.B., COVIAN M.R. e MORRISON C.R., Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 339.
- 128 NAFE J.P., in Handbook of General Experimental Psychology, C. Murchison Ed., Clark Univ. Press, Worcester, Mass., 1934.
- 129 NAFE J.P. e WAGONER K.S., Amer. J. Psychol., 1938, 51, 118.
- 130 NATHAN P.W. e SEARS T.A., Anesthesia, 1963, 18, 467.
- 131 NAUTA W.J.H. e KUYPERS H.J.M., "Some ascending pathways from the brain stem reticular formation", Inter. Symposium on the Reticular Formation of the brain, Little Brown, Boston, 1958.
- 132 NOORDENBOS W., "Pain", Elsevier, Amsterdam, 1959.
- 133 NOORDENBOS W., Acta Neurochir., 1960, 8, 113.
- 134 OGDEN T.E., EEG clin. Neurophysiol., 1960, 12, 621.
- 135 ORBAN B.J., "Oral Histology and Embriology", C.V. Mosby Co., St. Louis, 1957.
- 136 PAINTAL A.S., J. Physiol., 1960, 152, 250.
- 137 PARKER 5(citato da Talairach, 1960).
- 138 PARSON C.M. e GOETZL F.R., Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 1945, 1945, 60, 327.
- 139 PARSON C.M. e GOETZL F.R., Permanente Fdn. med. Bull., 1946, 4, 15.

- 140 PEARSON A.A., Arch. Neurol., 1952, 68, 515.
- 141 PENFIELD W. e BOLDREY E., BRAIN, 1937, 60, 389.
- 142 PENFIELD W. e RASMUSSEN T., "The cerebral cortex of man", Macmillan, New York, 1960.
- 143 PERUZZI P., STADERINI G. e PROCACCI P., Arch. Physiol., 1961, 61, 115.
- 144 PETIT-DUTAILLIS D. e BARBIZET J., Rev. Neurol., 1950, 82; 127.
- 145 PFEIFFER C.C., SONNENSCHNEIN R.R., GLASMAN L., JENNEY E.H. e BOGOLUB S., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1948, 51, 21.
- 146 RANDT C.T., COLLINS W.F., DAVIS H.S. e DILLON W.H., Amer. J. Physiol., 1958, 192, 305.
- 147 RANDT e NULSEN (citati da Talairach, 1960).
- 148 RANSON S.W., "Anatomy of the Nervous System", Philadelphia, Saunders, VII Ed., 1943.
- 149 RASMUSSEN A.T. e PEYTON W.J., Surgery, 1941, 10, 699.
- 150 RAZDOLSKY I.I., Min. Med., 1953, 44, 1112.
- 151 REINOSO-SUAREZ F., EEG clin. Neurophysiol., 1962, 14, 427.
- 152 REYNOLDS O.E. e HUTCHINS H.C., Amer. J. Physiol., 1948, 152, 658.
- 153 ROBERTSON S., GOODELL H. e WOLFF H.G., Arch., Neurol. Psychiat., Chicago, 1947, 57, 277.

- 154 ROSE J.E. e MOUNTCASTLE W.B., "Touch and Kinesthesis" in Handbook of Physiology, Neurophysiology, vol; I, Am. Physiol. Soc., Washington, 1959.
- 155 ROSSI G.F. e ZANCHETTI A., "The brain stem reticular formation: anatomy and physiology.", Arch. Ital. Biol. 1957, 95, 199.
- 156 SANCES A., LARSON S.J. e JACOBSON J.E., Science, 1963, 141, 733.
- 157 SCARFF J.E., SURG. Gynec. Obstet., 1949, 89, 385.
- 158 SCHIFF M. (citato da Bonica, 1959).
- 159 SCHILDER P. e STENGEL E., Z. Ges. Neurol. Psychiat., 1928, 113, 143.
- 160 SCHUSTER (citato da Talairach, 1960).
- 161 SCHWOB 5 (citato da Talairach, 1960).
- 162 SEARS R.R., J. Exp. Psychol., 1932, 15, 1.
- 163 SINCLAIR D.C., Brain, 1955? 78? 584.
- 164 SINCLAIR D.C. e HINSHAW J.R., Brain, 1950, 73, 460.
- 165 SINCLAIR D.C. e HINSHAW J.R., Quart. J. Exper. Psychol., 1951, 3, 49.
- 166 SINCLAIR D.C. E HINSHOW J.R., Brain, 1960, 73, 224.
- 167 SLAUGHTER D. e MUNSELL D.W., J. Pharmacol., 1940, 68, 104.
- 168 SONNENSCHNEIN R.R.? JAMISON R., LOVESETH L.J., CASSEL H. e IVY A.C., J. Appl. Physiol., 1948, 1, 254.
- 169 SONNENSCHNEIN R.R. e IVY A.C., J. Pharmacol., 1949,

- 170 97, 308.
- 170 SOUQUES A. ? Rev. Neurol., 1921, 37, 984.
- 171 SPECKMANN (citato da Talairach, 1960).
- 172 STEPHENS R.J. e KEY B.J., EEG clin. Neurophysiol., 1964, 16, 623P.
- 173 STERIADE M. e DAMETRESCU M., J. Neurophysiol., 1960, 23, 602.
- 174 STEWART D., Proc. R. Soc. Med., 1927, 20, 1675.
- 175 STONE T.T., Arch. Neurol. Psychiat., 1950, 63, 739.
- 176 STOTLER W.A. e KERR I.B., Anat. Rec., 1955, 121, 418.
- 177 SWARTZ P., Tesi, New York, 1951.
- 178 SWEET W.H., "Pain", in Handbook of Physiology, Neurophysiology, vol. I, Am. Physiol. Soc., Washington, 1959.
- 179 TALAIRACH J., HEACAEN H., DAVID M., MONNIER M. e AJURAGUERRA J., Rev. Neurol., 1949, 81, 4.
- 180 TALAIRACH J., TOURNOUX P. e BANCAUD J., Acta Neurochir., 1960, 8, 153.
- 181 THOMPSON R.F., JOHNSON R.H. e HOOPES J.J., J. Neurophysiol., 1963, 26, 343.
- 182 TITECA J., J. belge Neurol. Psychiat., 1938, 38, 442.
- 183 TOWE A.L. e Jabbur S.J., J. Neurophysiol., 1961, 24, 488.
- 184 WALKER A.E., Proc. Ass. Res. Nerv. Dis., 1943, 23, 63.
- 185 TOWER S.S., J. Nerv. Ment. Dis., 1943, 23, 16.

- 186 von FREY M., Ber. Kgl. Sachs. Ges. Wiss., 1894, 46, 185.
- 187 von FREY M., ibidem pg. 283.
- 188 von HELMHOLTZ H., Ann. Phys. u. Chem., 1851, 83, 505.
- 189 WALKER A.E., "The primate thalamus", Univ. Press, Chicago, 1938.
- 190 WALKER A.E., Proc. Ass. Res. Nerv. Dis., 1943, 23, 63.
- 191 WATSTON D., J. Physiol., 1933, 77, 251.
- 192 WEDDEL G., Annu., Rev. Psychol., 1955, 6, 119.
- 193 WEDDEL G., "Studies related to the mechanism of common sensibility", Advances in Biology of Skin, vol. I, Pergamon Press, Oxford, 1960.
- 194 WEISS B. e LATIES V.C., J. Pharmacol. Exper. Therap., 1964, 143, 169.
- 195 WEST L.J., NEILL K.C. e HARDY J.D., Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 1952, 68, 549.
- 196 WHITE J.C. e SWEET W.H., "Pain. Its mechanism and neurosurgical control", Charles Thomas, Springfield, 1955.
- 197 WIKLER A., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1944, 80, 176.
- 198 WIKLER A., Pharmacol. Rev., 1950, 2, 435.
- 199 WIKLER A. e ALTSCHUL S., J. Pharmacol., 1950, 98, 437.
- 200 WOLFF H.G. e GOODELL H., Proc. Ass. Res. Nerv. Dis., 1943, 23, 434.

- 201 WOLFF H.G. e WOLFF S., "Pain", Thomas, Springfield, 1951.
- 202 WOLFF H.G., "HEADACHE and other pain of head", Oxford University Press, London, 1948.
- 203 WOODLLARD H.H., WEDDEL G. e HARPMAN J.A., J. Anat., 1939,-1940, 73, 413.
- 204 WOODSEY C.N. e FAIRMAN D., "Surgery", 1946, 19, 684.
- 205 ZISKIN D.E. e ZEGARELLI E.V., J. Amer. Dent. Ass., 1945, 32, 1439.
- 206 ZOTTERMAN Y., "Termal Sensation", in Handbook of Physiology, Neurophysiology, vol. I, Am. Physiol. Soc., Washington, 1959.

