

Neurofisiopatologia delle Afferenze

Bongiovanni L.G.

Clinica Neurologica di Verona

Quantificazione della sensibilità

Proprietà dei nervi di condurre
l'elettricità risulta scarsamente correlata con la
funzione sensitiva

La ricerca di una definizione di
Unità Sensitiva Primaria
sulla base di *soglia recettoriale* ed *area recettiva*
ha portato a *due* ipotesi :

Patternisti

la qualità della sensazione dipende:

dalla frequenza

dal pattern temporale

dalla differente combinazione di differenti stimoli

Weddel (1950)

Sinclair (1955)

Nathan (1976)

Wall & Mc Mahon Pain 2: 209 - 229, 1985

Specificisti

la qualità della sensazione dipende dal
recettore specifico stimolato

Müller

Blix

Von Frey (1895)

Adrian & Zotterman (1926)

Melzack & Wall Brain 85: 331 - 355, 1962

Sensibilità

Psicofisica = rapporti fra caratteristiche dello stimolo fisico e percezione soggettiva che ne deriva



Microneurografia (A. Vallbo-K. E. Hagbarth, 1968)



Neurofisiologia = proprietà dei recettori studiati nell'animale

Sensibilità cutanea

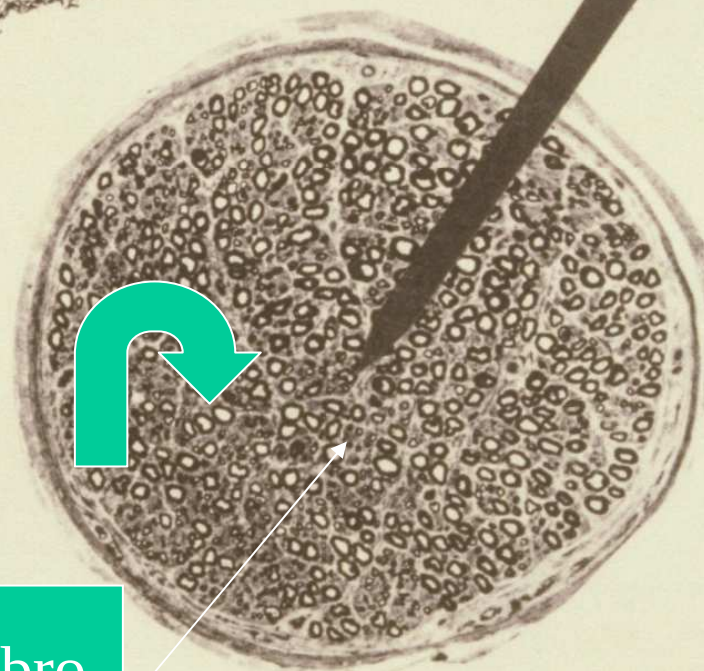
- Recettori Meccanici
- Recettori Termici
- Recettori Nocicettivi



ELETTRODI DI TUNGSTENO DI 200 μ σ

PUNTA DI 5-15 μ

IMPEDENZA 100-250 KOhm



Fibre mieliniche di grande calibro
Fibre amieliniche di piccolo calibro

Recettori Tattili

- 17.000 sulla superficie volare della mano
- sensibili alla deformazione cutanea
- fibre afferenti di 7 -16 μ
- VdC: 35 - 70 m / sec

Sensibilità tattile

Recettori meccanici

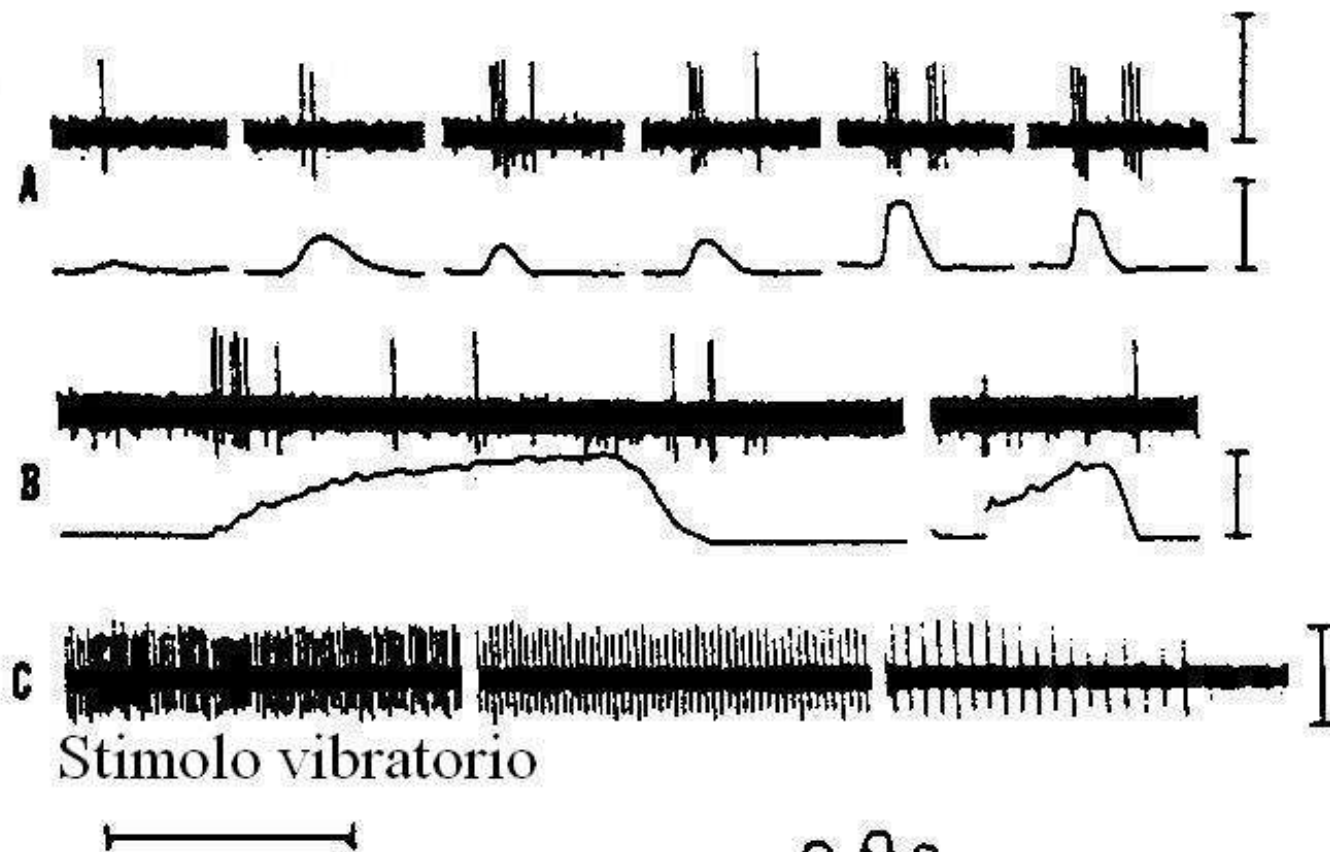
```
graph TD; A[Sensibilità tattile] --> B[Area recettoriale]; A --> C[Modalità di risposta]; C --> D[Statica]; C --> E[Dinamica]
```

Area recettoriale

Modalità di risposta

Statica

Dinamica



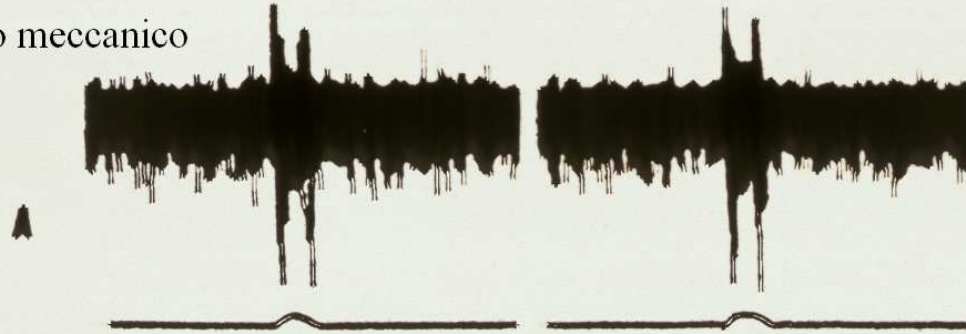
Stimolo vibratorio

Registrazione da
Singole Unità

Recettore Meccanico

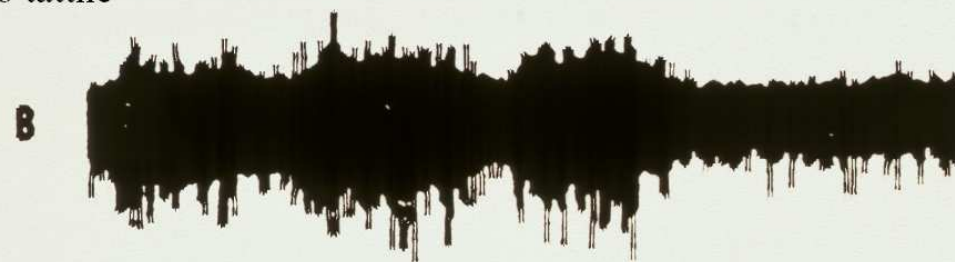
- Di area ridotta
- Dinamico
- Evocabile con pressioni >0.05 Newton
- Evocabile con vibrazioni da 300 a 50 Hz

Stimolo meccanico



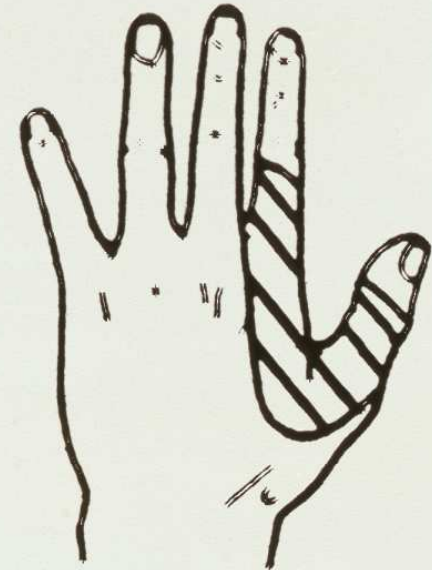
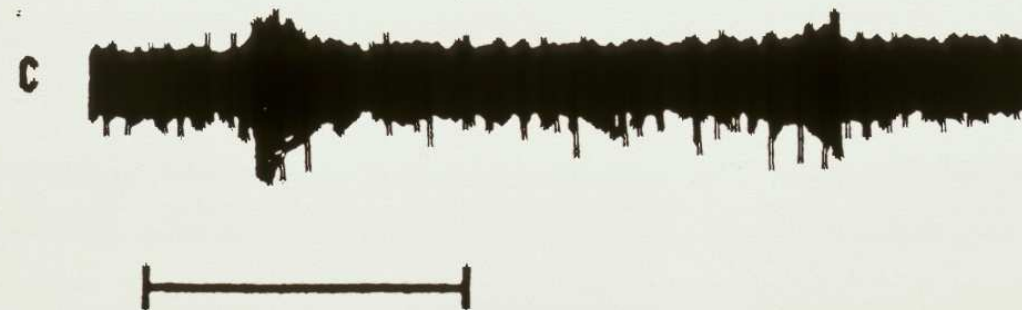
I

Stimolo tattile



I

Flesso-estensione delle dita
(non associate a sensazione definita)



Recettore Meccanico

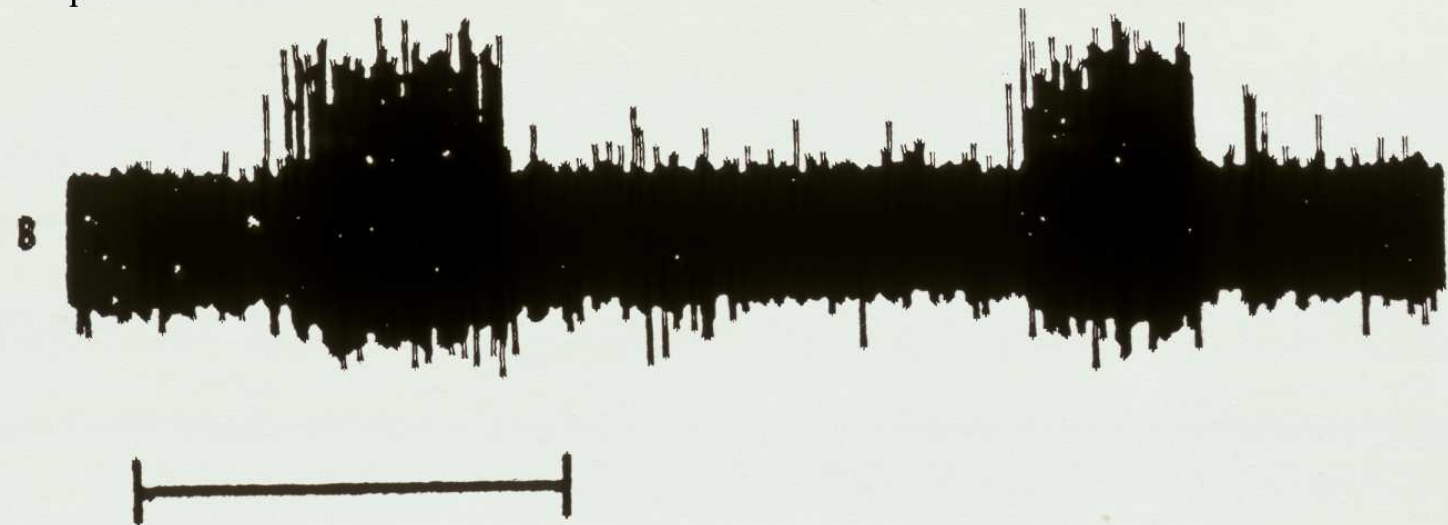
- Di area estesa
- Dinamico
- Evocabile sia dalla stimolazione tattile
sia dai movimenti di flessione - estensione
delle dita
- Non sempre associato a distinta sensibilità

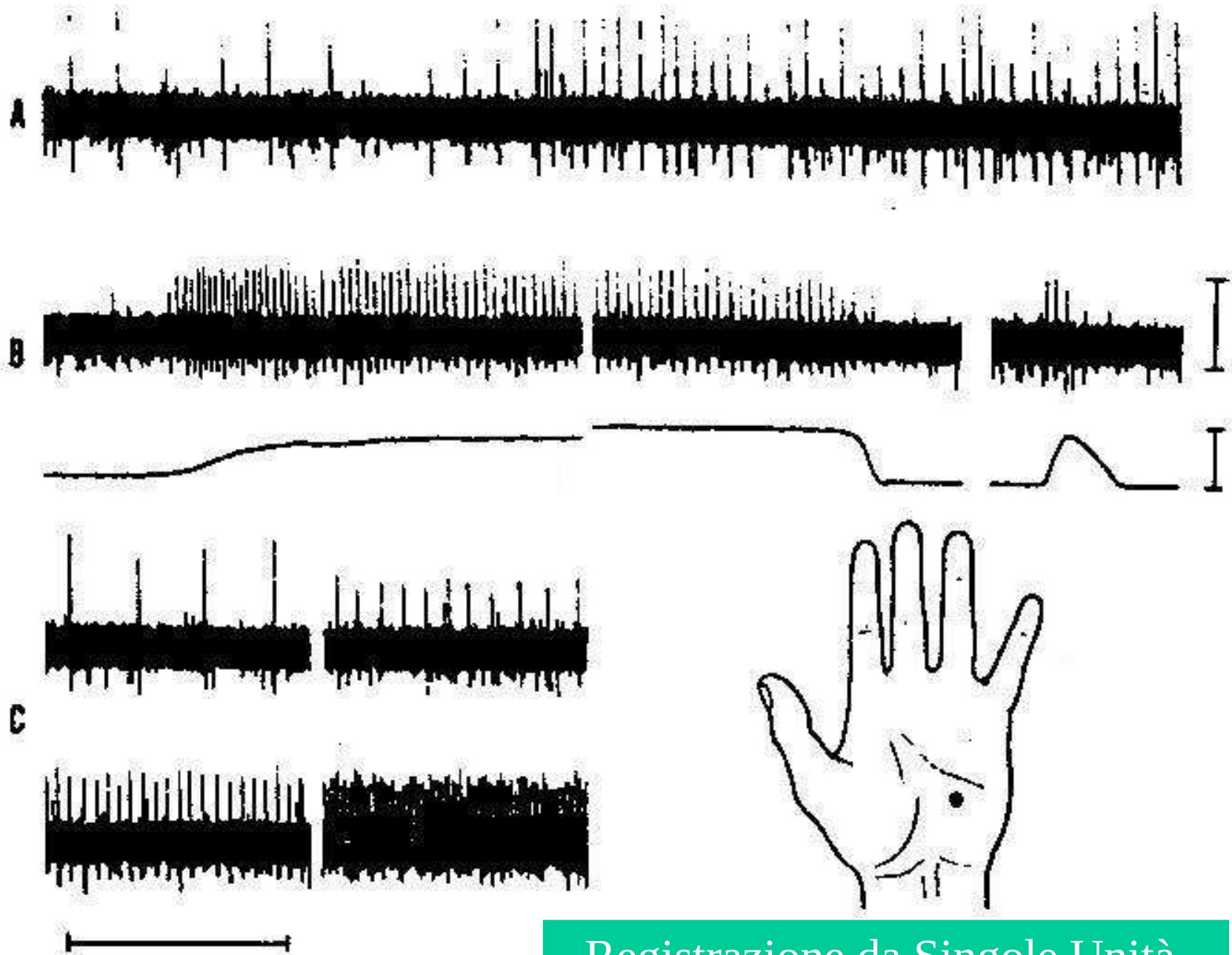
MECHANORECEPTORS

Superficie liscia



Superficie ruvida





Registrazione da Singole Unità

Recettori Meccanici

- Di area estesa o ridotta
- Statici
- Evocabili con vibrazioni anche a 3Hz
- Evocabili con pressioni di almeno 5 Newton

Sensibilità tattile

Recettori meccanici

Stimolazione —————> deformazione cutanea

Risposta —————> 55% solo nel momento di applicazione o sottrazione dello stimolo, 45% durante tutto il periodo di deformazione

Caratteristiche topografiche —————> 60% superficie ridotta (1-4 mm) a margini netti
40% superficie di 10-40 mm a margini sfumati

Registrazione —————> microneurografia

Recettori Meccanici

- Cute Glabra

stimolo minimo capace
di indurre sensazione
di contatto



soglia di attivazione dei
recettori FA

- Cute Provvista di Peli

soglia di attivazione
dei recettori FA
con terminazioni
annesse ai bulbi
piliferi



Contatto Anticipato!

Recettori del Merkel

SA I

- pressione ortogonale
alla cute



- discriminazione
spaziale

Stimolazione elettrica



- sensazione tattile
proporzionale all'
intensità di stimolo
- efficace se ripetuta

Recettori del Pacini

FA II



- sensazione vibratoria
> 80 Hz

Stimolazione elettrica



- sensazione vibratoria

Recettori del Meissner

FA I

- discriminazione spaziale
- sensibilità vibratoria
< 80 Hz

Stimolazione elettrica

- variando la frequenza di stimolo



fremito



solletico



vibrazione

Recettori del Ruffini

SA II

Stimolazione elettrica

- sensibili a pressione diretta e laterale, talora unidirezionalmente
- sensibili a trazione e stiramento
- inadatti a discriminare



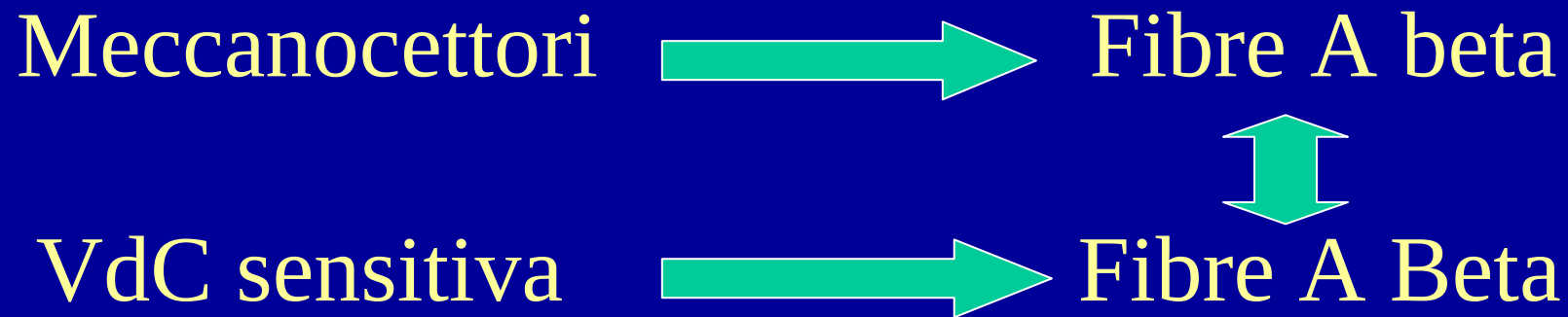
- *nessuna sensazione*

Recettori del Ruffini

Essenziali per il controllo delle

forze frizionali

che mantengono salda la presa degli oggetti



Differenti patterns età dipendenti
non dati equivalenti

Richter & Israel J Med Science 28: 584,1992

Anomalie del SAP surale e soglia
vibratoria: dati sovrapponibili

Le Quesne et al. JNNP 53: 558,1990

Soglia di Sensibilità Tattile e Vibratoria

- La soglia più bassa è registrata nei



- corpuscoli del Meissner FA I



Soglia minima fra

- 20 - 40 Hz



200 - 300 Hz



Corpuscoli del Pacini



Sensibilità Vibratoria

- Diapason = 128 Hz

non ottimale per l' esplorazione

Konietzny & Hensel Pflug Arch Physiologie 368, 39 - 44, 1977

Sensibilità Tattile

metodi di esplorazione

- Filamenti di Von Frey

barre con annesso - ad angolo retto - filamento di plastica di differente calibro

la pressione di appoggio deforma lo stesso



differenti sensazioni di contatto

- usati per aree non facilmente accessibili agli stimoli vibratori
- usati anche per il dolore associato a stimolazione di meccanocettori
- **limite: accelerazione variabile, pressione non costante**

Lindblom & Ochoa In Diseases of the Nervous System WB Saunders Philadelphia 283 - 298, 1986

Sensibilità Vibratoria

metodi di esplorazione

- Vibrametri (accelerometro connesso allo stimolatore)
- pressione d' appoggio costante con cilindro a distanza fissa
- cilindro oscillante con diametro di 12 - 0.64 mm
- 100 - 250 Hz

Goldberg & Lindblom JNNP 42,124 - 129, 1979

- Sensotrek Vibraton II
- 2 cilindri alternativamente vibranti

Gerr & Letz Bj Ind Med 45, 635 - 639, 1988

Studio della sensibilità vibratoria

- Vibrametri (meccanici elettronici)
- 1 Soglia di percezione (VPT)
- 2 Soglia di scomparsa (VDT)
- 3 Soglia = media ($VPT + VTD / 2$) su 3 test

Sensibilità tattile

- Filamenti di Von Frey
differenze regionali
Lynn & Pearl Pain 3: 353-56, 1983

CASE

- soglia minima alla punta
delle dita
*Dyck et al. Neurology 40:1607 -
615, 1990*

- Neuropatia da
invecchiamento?
- Riduzione dei corpi
del Meissner
*Jacobs & Love Brain 108: 897 -
924, 1985*
- Riduzione della
sensibilità vibratoria
dopo i 60 anni
*La Quesne & Fowler JNNP 53:
558 - 563, 1990*

Neuropatia Diabetica

- Soglia vibratoria alterata con quella termica

Guy et al. Diabetologia 28, 131 - 137, 1987

- Soglia vibratoria piu' sensibile della termica

Dyck et al. Diabetes Care 10,432 - 440, 1987

Vinik et al Muscle Nerve 18:574,1995

- Soglia termica più sensibile della vibratoria

Navarro & Kennedy JNNP 54: 60,1991

Chong & Cros Muscle Nerve 29:734,2004

Neuropatia Diabetica

- coinvolgimento di fibre mieliniche di grande calibro (*alterata soglia vibratoria*)
- ed amieliniche (*alterata soglia termica*)

nelle neuropatie associate a dolore

Ziegler et al. JNNP 51,1420 - 24,1988

Neuropatia Tossica

Soglia vibratoria alterata con:

- Cisplatino
 - *Daugaard et al. Acta Neurol Scand 76: 86:93, 1997*
- Antiepilettici (CBZ- PHT) (10 - 16%)
 - *Halonen et al. Acta Neurol Scand 72: 307 - 311,1985*
- Solventi (acrilamide)
 - *Halonen et al. Acta Neurol Scand 73: 561 - 65, 1986*

Soglia Vibratoria alterata

- Sclerosi Multipla
 - *Halonen et al. Acta Neurol Scand 74: 63 - 65, 1986*
- Neuropatie da intrappolamento
 - *Borg & Lindblom Acta Neurol Scand 78: 537 - 41, 1988*
 - *Werner & Andary Clinical Neurophysiology 113, 1373 - 81, 2002*

Aumento della soglia meccanica

senza prolungamento del tempo di trasduzione del recettore

indipendentemente dalla causa della neuropatia

- Neuropatie tossiche e dismetaboliche (deg. dying - back)
- Neuropatie traumatiche e compressive (deg. walleriana)
- Neuropatie immuno mediate (alterata barriera emato - nervosa a livello del terminale nervoso)

Brown & Snow JNNP 54,768- 74,1991

Mizobuchi et al. Clin neurophysiol 113,310 - 15,2002

Herrman et al Neurology 13: 879 - 85, 2004

Alla sensibilità cenestesica contribuiscono Afferenze Fusali e Cutanee

- Stimolazione elettrica transcutanea di fibre afferenti di tipo II induce una sensazione illusoria del movimento

*Collins et al J. Neurophysiol*94: 1699,2005

- Anestesia delle medesime fibre comporta la perdita della capacità di discriminare il movimento

Refshauge et al Exp Brain Res 122: 85, 1998

Refshauge et al J. Physiol. 551: 371,2003

Tabella I. Classificazione delle fibre perifeiche nei mammiferi

A. Diametro delle fibre:	Mieliniche					Amieliniche	
	20	15	10	5	1	2,0	0,5 μ m
B. Velocità di conduzione	120	90	60	30	6	2,0	0,5 m/sec
C. Classe (Lloyd)	Ia		II				
	Ib			III		IV	
D. Afferenti muscolari	Fusali Primarie		Fusali Secondarie				
	Organi tendinei del Golgi			Nocicettive rapide		Nocicettive lente	
E. Classe (Gasser)	A- α		A- γ			C	
		A- β		A- δ			
F. Fibre motorie	α -MN		γ -MN				
		β					
G. Afferenti cutanee			Pressione (Corp. del Pacini)				
			Terminazioni dei follicoli piliferi				
			Pressione soglia elevata Nocicettive meccaniche			Nocicettive lente	
					Temperatura: freddo		
					Temperatura: caldo		

E durante la rigenerazione?

- Ridotta sensibilità
- Ridotta frequenza di scarica del recettore
- Fatica recettoriale
- Allargamento dell' area recettoriale

n. Mediano n. Ulnare lesionati al polso:

- 6 mesi per raggiungere il bersaglio recettoriale
- 2 anni per completare le connessioni

Mackel et al. Brain Res 329, 49 - 69, 1985

Mackel et al Brain ,117 169- 183,1994

Neuropatie coinvolgenti fibre di grande diametro

- Parestesie (neuropatia uremica)
- Dolore (nevralgia posterpetica- deficit niacina e B12, isoniazide)
- Assenza di sintomi (Atassia di Friedreich)

Le parestesie probabilmente derivano da fibre diverse da quelle di piccolo calibro

Esplorazione della sensibilità

Quantificazione

- Velocità del cambiamento dello stimolo
- Tempo di reazione
- Metodi di misura della soglia psicofisica

Quantificazione della Sensibilità

Metodo dei Limiti (MLI)

- Progressivo incremento dello stimolo
 - Soglia di percezione
 - Ripetizione min per 3 volte
 - Media dei valori Soglia
-
- Vantaggi : rapidità - evidenza disturbi di sommazione temporale (aumento progressivo della soglia nelle lesioni centrali). Utile nello studio della pallestesia.
 - Svantaggi: Tempo di Reazione - max nelle fibre piu' lente
dipendente dalla vigilanza costante
sovrastima della soglia sensitiva

Quantificazione della Sensibilità

Metodo dei Livelli (MLE)

- Programmi automatici con stimoli di intensità e durate prestabilite
- Vantaggi: indipendenti da Tempi di Reazione
utili negli studi longitudinali
utili nella sensibilità termica e nocicettiva
- Svantaggi : Tempi Lunghi

Yarnitsky Muscle & Nerve 20: 198,1997

Chong & Cros Muscle Nerve 29: 734,2004

Come ottenere le risposte del soggetto con il Metodo dei Livelli?

- Metodo “ Yes – No “
- Metodo della scelta obbligata
 - Temporale: all'interno di un determinato periodo
 - Spaziale: almeno due stimolatori in aree omologhe o diverse

Levy et al JNNP 52: 1072,1989

Yarnitsky et al J Neurol Sci 125: 186,1994

Neuropatia Diabetica

In pazienti di nuova diagnosi con diabete tipo I

- Soglia termica per il freddo alterata nel 27.5%
- Soglia termica per il caldo alterata nel 22.5%
- Soglia vibratoria alterata nel 7.5 %
- Alterazioni della sensibilità termica più pronunciate nelle neuropatie con associata componente algica

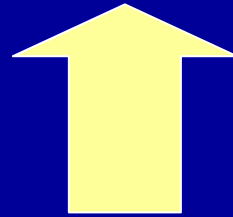
Ziegler et al JNNP 51: 1420,1988

Ziegler et al Pain 34: 1,1988

Chong & Cros Muscle Nerve 29: 734,2004

Johansson & Vallbo
J Physiol 286:283,1979

SPECIFISTI

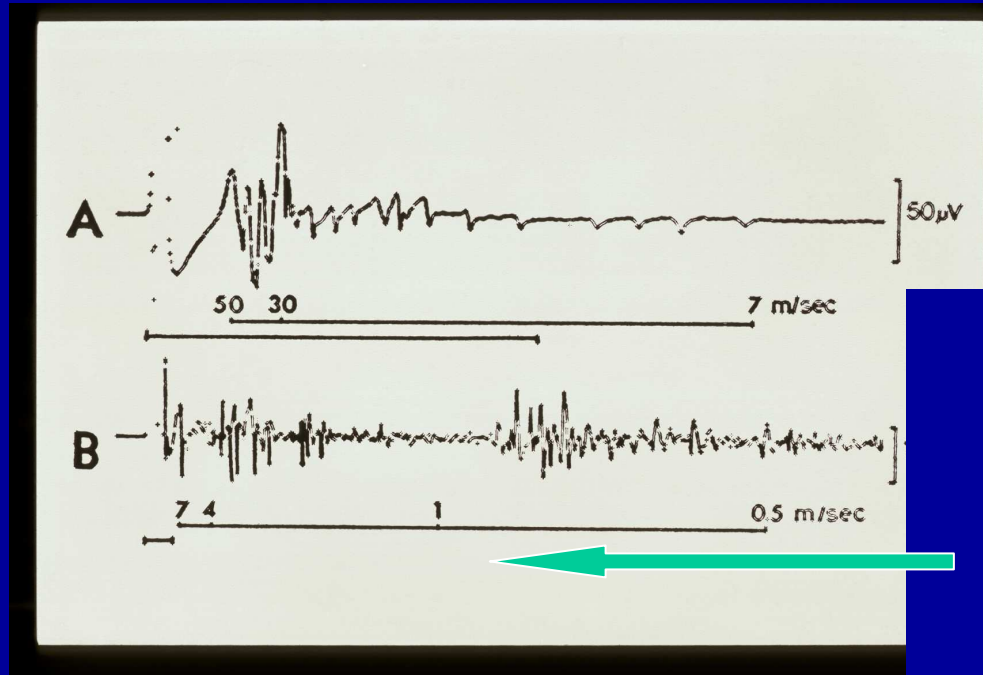


microneurografia



PATTERNISTI

Ochoa & Vallbo
J Physiol 342:643,1983



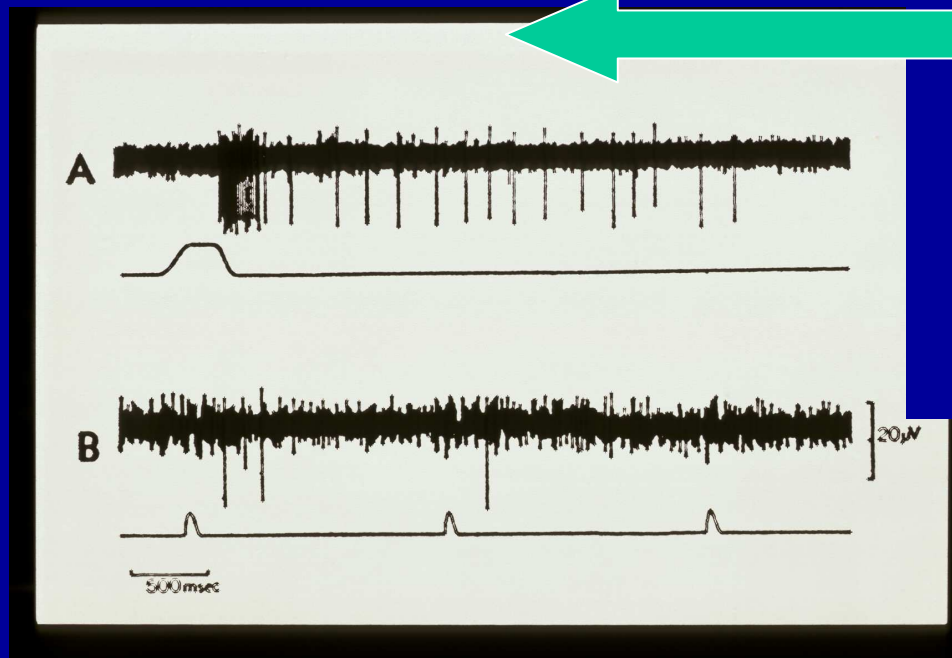
Comportamento dei Nocicettori

- Lenta Velocità di Conduzione : A delta - C

- Scarica postuma
- Adattamento allo stimolo costante

Fatica !

- Polimodalità di risposta
- Sovrapposizione di aree complesse (max 1 cmq)



RECETTORI TERMICI

NON CAPSULATI

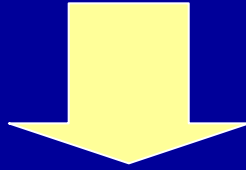
<u>FREDDO</u>	<u>CALDO</u>	SCARICHE DEI RECETTORI PROPORZIONALI ALLA GRANDEZZA ED ALLA VELOCITÀ DELLE VARIAZIONI TERMICHE (VARIAZIONI DINAMICHE)
TERMINAZIONI LIBERE MIELINICHE DI PICCOLO CALIBRO 1-4 μm	TERMINAZIONI LIBERE AMIELINICHE DI PICCOLO CALIBRO 0,4-2,4 μm	
<u>RISPOSTE MASSIMALI</u>	<u>RISPOSTE MASSIMALI</u>	
25-28 °C	40-41 °C	

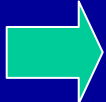
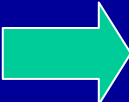
RECETTORI DEL DOLORE

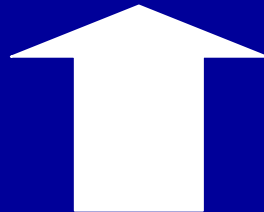
NON CAPSULATI

FIBRE MIELINICHE DI PICCOLO CALIBRO 1-4 μm	PROIEZIONI NELLA LAMINA I DELLE CORNA POSTERIORI	<u>UNIMODALITÀ</u> REATTIVE A STIMOLI MECCANICI	DOLORE PUNTORIO LOCALIZZATO DI BREVE DURATA
FIBRE AMIELINICHE DI PICCOLO CALIBRO 0,4-2,4 μm	PROIEZIONI NELLA LAMINA II DELLE CORNA POSTERIORI	<u>POLIMODALITÀ</u> REATTIVE A STIMOLI MECCANICI TERMICI CHIMICI	DOLORE SORDO MAL LOCALIZZATO A LENTA INSORGENZA E ESTINZIONE

Blocco Anestetico



- Fibre C  *dolore diffuso e sensibilità per il caldo*
- Fibre A delta  *dolore localizzato e sensibilità per il freddo*
- Fibre A beta  *sensibilità tattile*



Blocco Compressivo

Principio di Peltier: corrente attraverso una
giunzione bimetallica di metalli diversi



riscaldamento su un lato – raffreddamento sull'altro

Fenomeno dipendente dalla polarità della corrente

Kenshalo et al Perception and Psychophysic 3: 81,1968

MarStock stimulator



Marburg

Stockholm

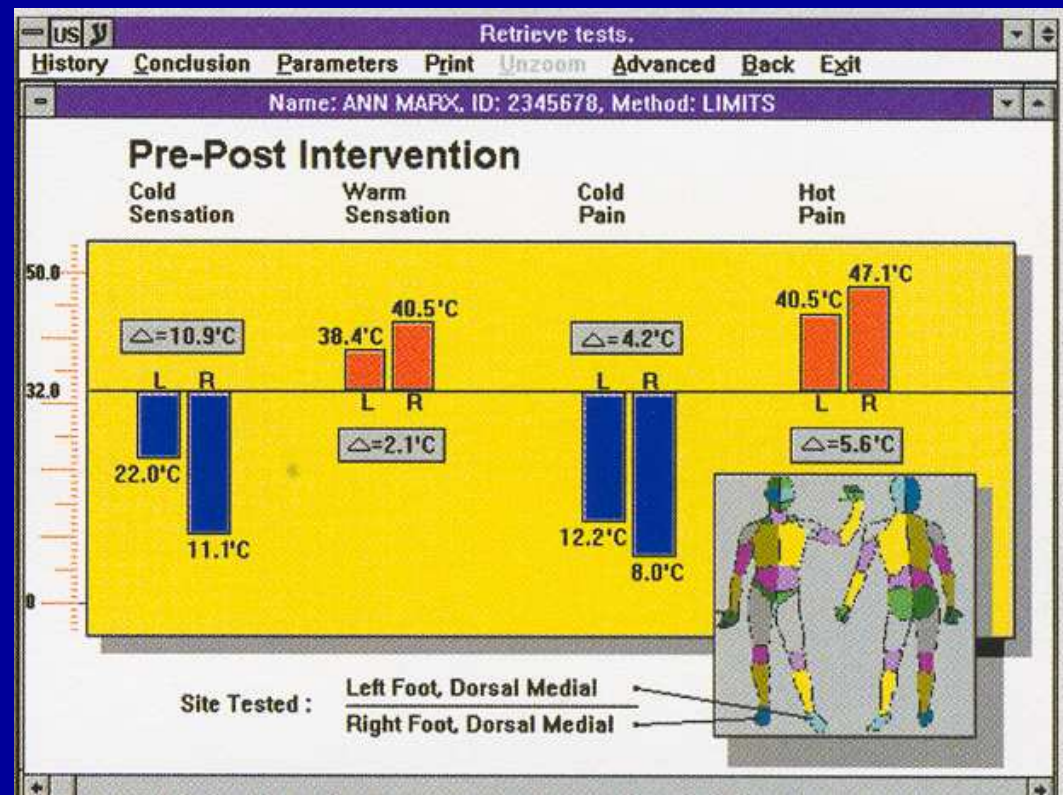
Fruhstorfer & Lindblom JNNP 39:1071,1976

Studio della sensibilità termica mediante stimolatori a semiconduttore

- La superficie di contatto definisce il

n° di Unità recettoriali

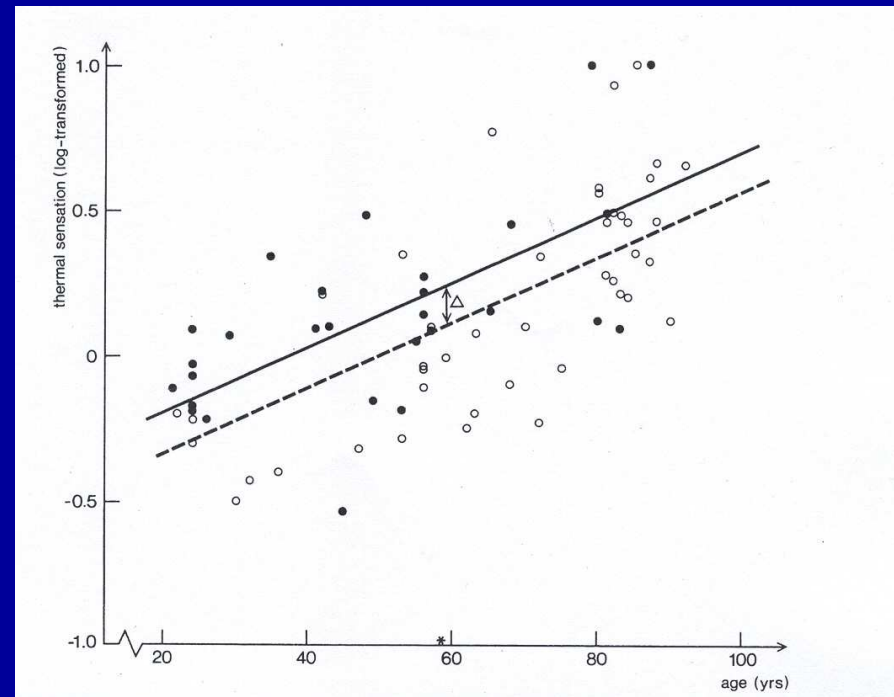
(reclutamento spaziale)



Sensibilità termica ed Età

- Aumento della Soglia Termica per il caldo e per il freddo
- La Soglia per il freddo risulta più bassa rispetto a quella per il caldo
- Le soglie risultano più basse nelle femmine

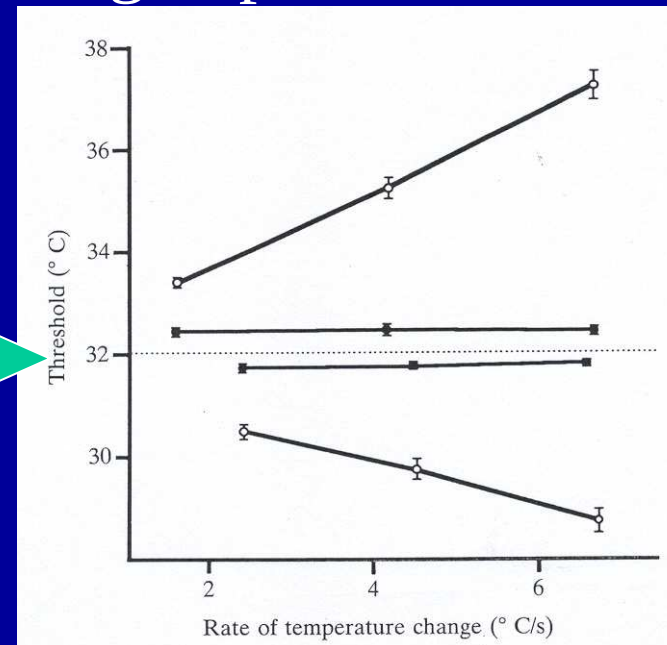
Doeland et al Muscle & Nerve 12: 712, 1989



Sensibilità termica

Yarnitsky & Ochoa Brain 114, 1819, 1991

- Le soglie ottenute con il ***Metodo dei Limiti*** risultano sempre più alte rispetto a quelle ottenute con il ***Metodo dei Livelli***
 - Soglia per il caldo
 - Soglia per il freddo
- Le differenze risultano più evidenti per il Caldo



Regressione di funzioni recettoriali con l'età dipendono da:

- Ridotto apporto ematico nei nervi periferici e nel midollo
- Riduzione delle fibre mieliniche e irregolarità nella lunghezza internodale
- Modificazioni delle proprietà della cute
- Riduzione dei recettori

Doeland et al Muscle & Nerve 12:712,1989

Regressione di funzioni recettoriali con l'età: Sensibilità Tattile

- Analisi su soggetti fra 8 e 86 anni
- Costante incremento della soglia della acuità spaziale del tatto (1% per anno fra 20 e 80 anni)
- A livello prossimale il deterioramento si verifica più lentamente che non distalmente
- Riduzione dei corpuscoli del Meissner

Stevens & Patterson Somatosens Mot Res 12: 29,1995

Regressione di funzioni recettoriali con l'età : Sensibilità Termica

- Modifiche con l'età in varie regioni del corpo
- La regione facciale risulta la più sensibile
- Tutte le regioni del corpo risultano più sensibili al freddo che non al caldo
- Più sensibile risulta una regione al freddo , più sensibile risulta pure al caldo
- I cambiamenti maggiori si verificano distalmente (max ai piedi)

Stevens & Choo Somatosen Mot Res 15: 13,1998

Quantificazione della Nocicezione

- Stimoli non producenti lesioni in grado di mantenere e prolungare la scarica nocicettiva con sensibilizzazione
- Stimoli Meccanici (pinzettamento – pressione)
- Termici (6 – 45 C°)
- Laser (A delta e C)
- Skin Axon Reflex Flare Response

Limiti: variabili soggettive

difficoltà di stimolo costante

minore riproducibilità rispetto ad altre metodiche

Sintomi Positivi Neuropatici

- Sensazioni spontanee in assenza di stimoli (*parestesie*)
- Sensazioni alterate (*disestesie*)
- Sensazioni esagerate (*iperestesia*)

Generazione di impulsi ectopici a livello

- periferico
- gangliare dorsale
- centrale

Neuropatie coinvolgenti fibre di grande diametro

- Parestesie (neuropatia uremica)
- Dolore (nevralgia posterpetica- deficit niacina e B12, isoniazide)
- Assenza di sintomi (Atassia di Friedreich)

Le parestesie probabilmente derivano da fibre diverse da quelle di piccolo calibro

Neuropatie da coinvolgimento delle piccole fibre

- Dolore (m. di Fabry, amiloidosi)
- Insensibilità al dolore

Le neuropatie caratterizzate da un disturbo della nocicezione all' esordio

- o coinvolgono le piccole fibre
- o non sono selettive