

LA “BEDSIDE EVALUATION” NEL DOLORE CRONICO

Cesare Bonezzi, Michelangelo Buonocore

INTRODUZIONE

Nella valutazione del paziente, con patologie caratterizzate dalla presenza di dolore cronico, la diagnosi del tipo di dolore e dei meccanismi, che ne sono responsabili, gioca un ruolo fondamentale per la scelta del trattamento antalgico (Greenspan 2001, Hansson 2002, Jensen 2003).

L'attuale tendenza verso un trattamento basato sul meccanismo patogenetico (mechanism based treatment) del dolore si basa sull'ipotesi che i vari segni e sintomi clinicamente evidenziabili possano riflettere i meccanismi patogenetici sottostanti al dolore.

Con il termine di "bedside evaluation" si vuole indicare una parte fondamentale del nuovo approccio diagnostico (mechanism based pain diagnosis Woolf 2001), caratterizzata da un metodo semplice, privo di costosi e complessi strumenti, eseguibile al letto del paziente, che ha come obiettivo la diagnosi del dolore basata sulla ricerca dei segni e sintomi correlati ai più importanti meccanismi patogenetici. Le strategie terapeutiche si basano sempre più sulla correlazione tra i meccanismi d'azione dei farmaci o delle tecniche, ed i meccanismi patogenetici del dolore tenendo conto della via nervosa (periferica e centrale) coinvolta (nella patogenesi e nella terapia).

La valutazione del dolore spontaneo e soprattutto quello evocato, avvertiti dal paziente, nonché l'esame clinico dell'area (superficiale o profonda) dove è presente il dolore, rappresentano il passo fondamentale per iniziare il percorso diagnostico delle sindromi di dolore cronico. Come sostiene Hansson (Hansson 2002) “un attento esame al letto del paziente delle funzioni somatosensoriali utilizzando una batteria di strumenti (come un pennello di peli di cammello o un cotone per le sensazioni tattili, un roller metallico caldo o freddo per le sensazioni termiche, una spilla per la sensazione dolorosa) al fine di esplorare l'intero spettro di fibre e vie nervose è fondamentale...”

Per meglio comprendere quanto diremo, è necessario sapere che, per generare un dolore spontaneo e/o evocato, un trauma (o una qualsiasi patologia) deve essere in grado di provocare una lesione dei tessuti, che diviene responsabile di processi patologici come l'infiammazione, il danno delle vie sensitive periferiche, o la grave lesione nervosa che comporta la deafferentazione dei neuroni centrali dalle vie afferenti nocicettive. A sua volta, ognuno di questi processi comporta l'insorgenza di meccanismi patogenetici, che divengono i veri responsabili del tipo di dolore che percepisce il malato, nonché dei segni che emergono durante la visita.

Gli eventi lesivi, i processi patologici e i relativi meccanismi richiedono strategie diagnostiche specifiche sia di tipo clinico, sia di tipo strumentale.

Le evidenze scientifiche ci dimostrano che esistono due tipi di dolore cronico, uno infiammatorio (nocicettivo, per stimolazione dei recettori del dolore presenti nei tessuti somato-viscerali) ed uno neuropatico (per lesione delle vie e dei centri nervosi), entrambi caratterizzati dalla presenza di meccanismi patogenetici propri (alcuni comuni ma oggetto di discussione). (Figura 2)

Nelle sindromi complesse non avremo affatto quadri chiari dei due tipi di dolore ma forme diverse in base alla diversa sovrapposizione dei due tipi di dolore con segni e sintomi diversi e comuni. Sappiamo anche che è possibile una reciproca interferenza tra i processi patologici dei due tipi di dolore, come accade nella contemporanea lesione di

vari tessuti. Ciò si verifica ad esempio quando la liberazione di sostanze flogistiche dalla lesione nervosa (nota come infiammazione neurogena) complica una situazione tissutale o quando la presenza di mediatori della flogosi in un tessuto agiscono sui siti ectopici del nervo vicino coinvolgendolo. Nello sforzo diagnostico che deve avere come obiettivo la scelta di terapie efficaci la differenziazione tra dolore infiammatorio e dolore neuropatico non è sempre facile e comunque non riveste quella importanza clinica che le è stata attribuita.

Un altro punto che consideriamo cruciale per una diagnosi nel dolore è dato dal rapporto tra dolore, meccanismi patogenetici e via nervosa coinvolta. Possiamo distinguere il dolore che viene condotto ai neuroni spinali dalle fibre amieliniche C e mieliniche A δ e quello che segue vie mieliniche A β , normalmente non deputate alla conduzione del messaggio nocicettivo. Il primo origina dalla stimolazione dei nocicettori tissutali (sensibilizzazione periferica) o da ectopie delle stesse fibre insorte dopo lesione nervosa periferica. Questi impulsi sono considerati i veri responsabili del meccanismo della sensibilizzazione dei neuroni spinali.

Ben diverso è il dolore di tipo parestesico che nasce dalle ectopie di fibre non nocicettive ed in modo particolare di fibre mieliniche A β , fibre che generalmente conducono stimoli non dolorosi provenienti dalla cute, articolazioni e muscoli. Queste ultime fibre possono inoltre connettersi ai neuroni spinali ad ampio spettro dinamico (WDR) sensibilizzati dagli input nocicettivi delle fibre C ed essere responsabili dell'allodinia dinamica meccanica delle aree non interessate dalle lesioni algogene. (Figura 3) e forse contribuire al mantenimento della sensibilizzazione centrale.

Le fibre nervose periferiche, una volta traumatizzate, possono dare origine a scariche intense e prolungate, spontanee o evocate, originate dai siti ectopici e dirette al sistema nervoso centrale. (Jensen 2003). Nelle lesioni nervose un'attività (registrabile) nasce soprattutto da fibre afferenti mieliniche A β o A δ . Le fibre C non sembrano manifestare attività ectopica nelle forme croniche di lesione nervosa periferica (Liu 2001).

Conoscere il sistema di conduzione porta a scelte terapeutiche differenti. Il sistema nocicettivo è modulabile a livello sinaptico spinale, mentre quello tattile-proprioceettivo non ha alcuna possibilità di essere modulato in quella sede. Farmaci come gli oppioidi che esercitano la loro azione a livello presinaptico possono modulare il messaggio nocicettivo e non certo le disestesie dolorose condotte da vie non nocicettive. I farmaci che agiscono sui canali del calcio (come i gabapentinoidi ad esempio) vengono ad assumere un ruolo importante quando si instaura il meccanismo della sensibilizzazione spinale da input nocicettivo e trovano così indicazione sia nel dolore cronico neuropatico e sia in quello infiammatorio.

La possibilità di correlare i sintomi ai meccanismi è stata in questi ultimi anni oggetto di numerosi articoli scientifici. Ralf Baron (Baron 2000) ha introdotto questo concetto a proposito del dolore neuropatico, sottolineando la necessità di fare questo passo per poter affrontare quadri clinici differenti, anche se codificati nello stesso contenitore tassonomico basato sull'eziologia (come le neuropatie postherpetiche o diabetiche), e poter definire una terapia più appropriata e quindi più efficace.

L'Autore (Baron 2000) ha distinto i sintomi in negativi e positivi. I sintomi negativi, correlabili a lesioni di differenti fibre, rappresentano la perdita delle qualità sensitive e sono noti come ipoestesia, ipoalgesia ecc.. I sintomi positivi sono invece il dolore spontaneo e quello evocato, in tutte le sue differenti modalità con cui viene percepito.

Nell'ambito del dolore evocato ha posto due sintomi evocati importanti: l'allodinia e l'iperalgia.

Ricordiamo che Merskey H e Bogduk N. e la Task Force on Taxonomy della IASP (Merskey 1994) hanno così definito i principali termini che useremo :

- 1) Il **dolore** è definito dagli stessi Autori come un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, associata ad un danno tissutale o potenziale, o descritto in tali termini.
- 2) **L'allodinia (dal greco allos che significa altro, e dinia per indicare il dolore)** è definita come il dolore causato da uno stimolo che normalmente non è sufficiente a provocare dolore. Questo termine può essere usato anche quando la modalità di valutazione coinvolge un meccanismo a carico di afferenti non nocicettivi.
- 3) **L'iperalgia** rappresenta invece un'aumentata risposta ad uno stimolo che normalmente è doloroso.

Possiamo dire che l'allodinia si riferisce soprattutto ad un abbassamento della soglia, ad un cambio di qualità della sensazione, dolore verso nondolore, o un cambio di aspetto del dolore, mentre l'iperalgia riflette un cambio di quantità o di intensità del dolore {Ohara 2004}.

L'iperalgia è mediata da nocicettori tissutali alterati, mentre l'allodinia, quando è mediata da fibre tattili mieliniche, riflette una alterazione funzionale dei neuroni centrali o del nervo periferico (moltiplicazione d'impulsi). (Ochoa 2003)

Molti Autori, seguendo la tradizione di Hardy (Hardy 1952), usano il termine "iperalgia" per identificare allodinia e iperalgia.

In genere il paziente durante la visita lamenta un dolore spontaneo ed un dolore evocato che possiamo definire col termine di "allodinia". Lo sfioramento della cute da parte del vestito o un movimento normale di un arto evocano dolore. Non lamenta una condizione di "iperalgia" perché il paziente non esercita su se stesso uno stimolo doloroso.

Ritornando all'articolo di Baron (Baron 2000), dove l'Autore ha riportato una possibile correlazione tra sintomi evocati e meccanismi patogenetici, egli ha distinto due aree: l'area caratterizzata dalla presenza di una lesione (ustione, ferita ecc), che viene definita area primaria, e l'area di dolore dove non è presente alcuna lesione (area secondaria). Ha evidenziato inoltre che:

- Il rilievo in area lesionata (zona primaria) di allodinia statica meccanica (lieve pressione statica), di iperalgia puntoria (pinprick), di allodinia termica al caldo e di iperalgia al caldo che scotta, sono correlabili al meccanismo di sensibilizzazione periferica dei nocicettori afferenti.
- L'iperalgia meccanica puntoria (con punta smussa – Filo di von Frey) che può interessare l'area primaria e quella secondaria (area sana circostante), è mediata da fibre A δ ed è correlabile al meccanismo della sensibilizzazione centrale.
- L'allodinia meccanica dinamica, ottenuta come vedremo in seguito dallo sfioramento della cute con un pennello, si riscontra nelle aree primarie e secondarie, è mediata da fibre A β ed è dovuta al meccanismo della sensibilizzazione centrale.

Nel 2003 Baron e Jensen (Jensen e Baron 2003) hanno ripreso il progetto, parlando di "bedside evaluation". Nel lavoro hanno elencato i sintomi sensitivi negativi (Tabella 1) e positivi (Tabella 2) rilevabili al letto del paziente o con indagini strumentali.

Sintomi/segni negativi	Bedside evaluation	Meccanismo
Riduzione sensibilità tattile	Toccare la cute con un batuffolo di cotone	Fibre A β
Riduzione sensibilità puntoria	Pungere una volta la cute con una punta	Fibre A δ
Riduzione sensibilità al caldo e al freddo	Stimolo termico a 40 e 20 ° C	Fibre A δ e C
Riduzione sensibilità vibratoria	Porre il diapason sul malleolo	Fibre A β

Tabella 1: i sintomi negativi

Sintomi/segni positivi	Bedside evaluation	Meccanismo
<i>Spontanei</i>		
Parestesie	Scala graduata	Attività spontanea in afferenti A β
Disestesie	Scala graduata	Attività spontanea in afferenti C e A δ
Parossismi	Scala graduata di frequenza	Attività spontanea in afferenti C
Dolore urente superficiale	Scala graduata di frequenza	Attività spontanea in afferenti C
Dolore profondo	Scala graduata di frequenza	Attività spontanea in nocicettori articolari o muscolari
<i>Evocato</i>		
Iperalgesia tattile (allodinia)	Sfioramento della cute con pennello	Sensibilizzazione centrale
Iperalgesia statica (allodinia)	Lieve pressione meccanica	Sensibilizzazione periferica
Iperalgesia puntoria	Pungere la cute con punta smussa	Sensibilizzazione centrale e fibre A δ
Iperalgesia al freddo (allodinia)	Toccare la cute con un roller metallico	Sensibilizzazione centrale
Iperalgesia al caldo (allodinia)	Toccare la cute con un roller metallico	Sensibilizzazione periferica

Tabella 2: i sintomi positivi

Dalla letteratura si evidenzia dunque la possibilità di procedere nella diagnosi del quadro clinico partendo dai vari sintomi positivi e negativi per giungere ai meccanismi patogenetici sottostanti.

La bedside evaluation, che proponiamo in questo scritto, si riferisce fondamentalmente allo studio dei sintomi negativi e del dolore evocato. Si basa sulla ispezione dell'area di dolore, sulla valutazione del danno neurologico, sulla ricerca dei sintomi positivi evocati, come la cosiddetta "allodinia meccanica statica", mediante appoggio di un batuffolo di cotone sulla cute, "allodinia meccanica dinamica", ottenuta con lo sfioramento della cute con un pennello, e la "allodinia al caldo", con roller termico, e "l'iperalgia puntoria", utilizzando una spilla. Pertanto vedremo come con un batuffolo di cotone o un pennello, con una spilla da balia ed un roller termico caldo si possa raggiungere una sufficiente ipotesi diagnostica (Rasmussen 2004). Kolzemburg (Kolzemburg 2000) identifica, come punti fondamentali per la valutazione del dolore evocato, l'allodinia meccanica dinamica ovvero il "brush-evoked pain e l'iperalgia allo stimolo puntorio doloroso o "pinprick hyperalgia". Noi riteniamo altrettanto importante la risposta ad uno stimolo caldo (allodinia termica). La risposta allo stimolo freddo, che spesso viene riferita come dolorosa da parte di alcuni pazienti o come stimolo analgesico da altri, non è ancora correlabile ad un preciso meccanismo patogenetico (Handwerker 2004).

Possiamo così valutare il sistema nocicettivo, la integrità delle sue vie (ipo-analgia), la sensibilizzazione periferica (allodinia primaria) e centrale (allodinia secondaria), oppure il sistema propriocettivo tattile, la sua integrità (ipo-anestesia); l'intenzione è di esaminare, con diverse modalità e semplici strumenti, le sensibilità cutanee e profonde al fine di delineare un quadro dei segni e sintomi sensitivi come indicatori dei sottostanti meccanismi (Price 1977, Devor 1991, Bennet 1994, Bendtsen 1996, Fields 1998, Baungartner 2002, Hansson 2002, Treede 2002, Dworkin 2003, Wilder-Smith 2003).

Quale ruolo diagnostico attribuire al dolore spontaneo dichiarato dal paziente?

La presenza di dolore spontaneo, cioè indipendente da ogni stimolo, può essere dovuta non solo ad una scarica spontanea dei nocicettori periferici, quale quella che si verifica negli stati infiammatori, ma anche per una scarica spontanea di siti ectopici e di neuroni centrali, sia midollari che talamici (Woolf & Mannion 1999, Nurmikko 2000). In tutti i casi vi è alla base un fenomeno di sensibilizzazione di grado elevato e sufficiente a permettere l'insorgenza di scariche spontanee nei recettori, lungo la fibre, o nella cellula del sistema nervoso centrale.

Va innanzi tutto sottolineato che è sempre difficile distinguere il dolore spontaneo da quello evocato. Il vero dolore spontaneo è continuo o si presenta al risveglio del paziente, non è assolutamente correlato al movimento o ad altri eventi che caratterizzano la vita quotidiana, come l'alimentarsi, il muoversi ecc. Troppo frequentemente il primo movimento compiuto è sufficiente ad innescare un processo in grado di provocare la persistenza del dolore. Nella pratica clinica quotidiana abbiamo riscontrato che il dolore da deafferentazione o dolore centrale ha un aspetto temporale caratteristico comparando al risveglio, all'apertura degli occhi, e accompagnando il paziente per tutta la giornata come uno sgradevole compagno di vita.

L'intensità del dolore non può aiutarci nella diagnosi. Nel dolore cronico la caratteristica che lo rende insopportabile è la sua continuità piuttosto che la sua intensità. Il rilievo dell'intensità può essere utile nel monitoraggio dell'efficacia di una terapia farmacologica o strumentale.

La semantica del dolore ovvero il o i termini con cui il paziente descrive il proprio dolore è sicuramente importante per comprendere le diverse componenti del dolore (fisica, affettiva, emozionale ecc.) ma meno per una diagnosi dei processi e dei meccanismi. Molta attenzione è stata rivolta al termine “bruciore” (o “burning” in inglese) collegandolo alle lesioni nervose periferiche e centrali e considerandolo patognomonico del dolore neuropatico. Indipendentemente dal fatto che la parola bruciore nella lingua italiana non corrisponde solo alla sensazione della scottatura ma viene utilizzato anche per la sensazione diffusa di puntura di spilli o aghi, si è dimostrato che non vi è alcuna stretta correlazione con la presenza di una lesione nervosa periferica (Buonocore 2006) e si è osservato nella pratica clinica che tale termine è utilizzato più frequentemente nelle sindromi da deafferentazione o di dolore centrale.

Se poi consideriamo le diverse espressioni della lingua italiana nelle varie regioni (come ad esempio il termine “uggia” della parlata toscana), ci rendiamo conto della modesto aiuto alla diagnosi che la semantica del dolore spontaneo viene ad assumere.

Klein (Klein 2005) ritiene che alcuni aspetti del dolore spontaneo (ongoing pain) siano in grado di indicare alcuni meccanismi patogenetici. Sostiene infatti che l’attivazione di nocicettori C così come quella dei neuroni centrali nocicettivi possa essere alla base del dolore urente. Le parestesie sarebbero dovute a scariche ectopiche di fibre A β , mentre il dolore pressorio sarebbe dovuto alla attivazione dei nocicettori A e C.

Nella nevralgia trigeminale essenziale la caratteristica a “scarica elettrica” del dolore, gli episodi alternati a periodi di silenzio, la presenza di zone trigger sul volto, sono aspetti determinanti per la diagnosi differenziale della sindrome con le forme secondarie da lesione del nervo. Il dolore trigeminale essenziale è da considerarsi un dolore evocato e non spontaneo.

LA RICERCA DEGLI INDICATORI

Indicatori di processo patologico

I processi patologici noti sono l’infiammazione, la lesione nervosa con sviluppo di siti ectopici, la deafferentazione dei neuroni centrali a impulsi nocicettivi.

- Indicatori di danno tissutale (l’infiammazione)

L’anamnesi di trauma e soprattutto l’ispezione dell’area di dolore spontaneo o evocato è in genere sufficiente a evidenziare le lesioni cutanee trofiche o i processi infiammatori (rubor-tumor-calor) dei tessuti superficiali o profondi.

Indicatori di danno delle vie nervose (lesione periferica o deafferentazione): i sintomi negativi

Le lesioni possono provocare un danno temporaneo o permanente delle fibre o dei neuroni periferici e centrali.

Nella visita al letto del paziente possiamo valutare:

- La riduzione o l’assenza della sensibilità tattile toccando la cute con un batuffolo di cotone o utilizzando i dilamenti graduati di von Frey nella metodica strumentale per valutare anche la soglia. Questo esame ci permette di valutare un danno di fibre A β .

- La riduzione o l'assenza di sensibilità puntoria pungendo la cute con un singolo stimolo puntorio. L'esame ci permette di valutare un danno di fibre A δ .
- La riduzione o l'assenza di sensibilità termica al caldo e al freddo toccando la cute con un roller metallico a temperatura fredda 20° e calda 40° (con lo studio della soglia termodolorifica nella pratica strumentale). L'esame ci permette di valutare un danno di fibre C e A δ .

La presenza di dolore spontaneo in un'area di assenza delle sensibilità dolorifica e termica indica che il processo patologico è caratterizzato da un possibile danno delle via nocicettiva. Non è chiaro se il meccanismo patogenetico è rappresentato dalla genesi ectopica degli impulsi o dalla ipersensibilità dei neuroni centrali da deafferentazione. Il livello della lesione nervosa e la sua entità ci potranno aiutare alla definitiva ipotesi patogenetica.

Indicatori di meccanismo di ipersensibilità (I sintomi positivi)

I meccanismi valutabili sono l'ipersensibilità dei recettori periferici tissutali, l'ipersensibilità dei siti ectopici, la ipersensibilità dei neuroni centrali da eccesso di input nocicettivo. La valutazione di questi meccanismi si basa fundamentalmente sullo studio del dolore evocato.

Vediamo nei dettagli il ruolo del dolore evocato nella diagnosi di questi meccanismi.

- L'allodinia al caldo

I nocicettori afferenti primari provenienti da un'area cutanea sono costituiti da fibre C polimodali e da fibre A δ . Solo queste due fibre possono essere sensibilizzate e dare origine ad una riduzione della soglia, ad una aumentata risposta a stimoli sopra soglia e ad un'attività spontanea.

Le fibre A δ si distinguono in

- Fibre meccanocentrici ad alta soglia (HTMs), stimulate da uno strumento appuntito (pin). Il loro campo recettivo è di circa 5 mm² di diametro.
- Fibre mecano-termiche che rispondono rapidamente a stimoli caldi.

Le fibre C rispondono a intensi stimoli termici e meccanici e sono chiamate fibre C mecano-termiche (CMH). Poiché la maggior parte di queste fibre risponde anche a stimoli nocivi chimici e nocivi freddi, si utilizza anche il termine di nocicettori polimodali (C-PMNs). Alcuni di queste unità vengono attivate solo da sostanze chimiche e così l'applicazione topica di sostanze chimiche rende attive queste unità che cominciano a scaricare (nocicettori silenti).

L'attività di queste fibre si traduce in una sensazione prolungata urente (Torebjork 1974)

I canali ionici sensibili al caldo o TRPV1 possono sensibilizzarsi per un processo infiammatorio e la caduta della soglia al caldo trasforma la temperatura corporea in uno stimolo sopra soglia. Questo meccanismo spiega l'attività spontanea del nocicettore primario afferente dopo un trauma e il dolore persistente della flogosi (Caterina 2001)

Nella valutazione clinica è stabilito che l'allodinia e l'iperalgia al caldo sono tipiche della zona di infiammazione (zona primaria) e che coinvolgono le fibre C nocicettori mecano-termici (TRPV1), le fibre nocicettive A lente ad alta soglia al caldo (non TRPV1) le fibre nocicettive A rapide a bassa soglia al caldo (TRPV1), e che alla base vi è un meccanismo di sensibilizzazione periferica.

Nella zona primaria l'allodinia e l'iperalgia sono evocate da stimoli meccanici e termici mentre nella zona secondaria sono evocate solo da stimoli meccanici (Ali 1996). Normalmente in condizioni di riposo vi è una zona neutra di temperatura cutanea compresa tra i 30 e i 32 gradi, che non suscita alcuna sensazione termica. La zona termica che comporta una sensazione confortevole di caldo e freddo è compresa tra i 40-45 gradi ed i 20. Nella cute normale lo stimolo caldo compreso tra la soglia al caldo e la tolleranza al dolore attiva i nocicettori CMH. Al di sopra di 50 gradi e sotto i 10 si suscitano sensazioni dolorose di caldo e di freddo (LaMotte 1982). Al di sopra dei 51° vengono attivati anche i nocicettori A meccanotermici. Una ridotta sensibilità al caldo è indice di danno di fibre C nocicettive (al caldo che scotta) o di danno di fibre C termiche (al lieve caldo). Se la temperatura dello stimolo si avvicina a quella della pelle le risposte del soggetto possono risentire della temperatura della pelle stessa. Si consiglia di esporre le zone da esaminare qualche tempo prima dell'esame. Gli oggetti stimolo devono essere abbastanza grandi (provette o roller). Il tempo di contatto deve superare i 3 secondi e si deve confrontare con aree sane.

Tabella 3: Ruolo diagnostico dello stimolo termico

Metodo di rilevazione bedside	Fibre coinvolte	Meccanismo patogenetici	Area
Appoggio alla cute di roller termico per più di tre secondi	Fibre nocicettive	Sensibilizzazione periferica	Di lesione (primaria)

Una allodinia al caldo ci permette di identificare l'area primaria e la presenza di una sensibilizzazione dei recettori tissutali e quindi di un processo infiammatorio sottostante.

- L'iperalgia puntoria

La sensibilità dolorifica si valuta con la puntura di una spilla da balia sia sull'area da esaminare, sia su aree sane di confronto. Il paziente deve essere informato che deve rispondere alla specifica qualità "puntoria" della spilla e non solo di essere toccato da qualcosa o di avvertire una pressione a livello cutaneo. È quasi impossibile applicare stimoli uguali per attuare un confronto tra due punti o tra due tempi diversi. Interessante è la valutazione delle aree con ridotta o assente sensibilità dolorifica dove è importante delimitare attentamente l'area e confrontarla con le mappe neurologiche. È preferibile valutare la zona partendo dalle parti meno sensibili.

La risposta alla stimolazione puntoria viene definita come ipo- normo- o iperalgia. La riduzione di una sensazione puntoria si definisce come ipo-analgia ed è connessa a lesioni di fibre nocicettive A δ mieliniche.

Perché si osservi una condizione di iperalgia si deve sviluppare, per stimoli nocicettivi condotti da fibre C, una sensibilizzazione centrale. L'iperalgia secondaria è mediata da una aumentata risposta sinaptica spinale attivata da un impulso afferente normale.

L'iperalgia puntoria è presente sia nella zona primaria, sia in quella secondaria. (Meyer 2004). Nella zona secondaria è determinante che si generi la sensibilizzazione centrale, nella zona primaria anche la sensibilizzazione periferica ha il suo ruolo.

Tabella 4: Ruolo diagnostico dello stimolo puntorio

Metodo di rilevazione bedside	Fibre coinvolte	Meccanismo patogenetici	Area
Pungere la cute con spilla da balia	Fibre nocicettive A δ	Sensibilizzazione centrale e periferica	Di lesione (primaria)
Idem	Idem	Sensibilizzazione centrale	Normale (secondaria)

- Le allodinie meccaniche (statica e dinamica)

In alcuni pazienti si osserva che un lieve tocco della cute genera dolore. Questo fenomeno è stato chiamato in vario modo come "disestesie tattile dolorosa" o come allodinia meccanica. La letteratura distingue le forme "statiche" e le forme "dinamiche".

A) La forma statica: Si ottiene con una pressione lieve senza movimento e si abolisce con il blocco di fibre amieliniche.

La sensibilità tattile si valuta appoggiando alla cute un batuffolo di cotone facendo provare al paziente la sensazione evocata in una zona sicuramente sana.

In questo modo si esamina una eventuale perdita di sensibilità (ipo-anestesia). Le aree cutanee provviste di abbondante strati corneo come il palmo della mano possono richiedere uno stimolo più intenso rispetto ad aree provviste di peli, ricche di terminazioni nervose.

Per un esame più preciso, per applicare uno stimolo di forza costante si utilizzano i filamenti di von Frey. Con questi possiamo valutare la soglia della sensibilità tattile misurando la forza necessaria per piegare un filamento di lunghezza nota.

L'appoggio di un batuffolo su di una ferita o di un'area lesionata in genere evoca dolore (allodinia statica) mediato da fibre C e conseguente al meccanismo della sensibilizzazione periferica.

Con il termine di iperalgesia puntoria (blunt pressure – a punta smussa) si definisce la risposta ad uno stimolo puntorio (senza lesione) come si può ottenere con un apposito filamento di von Frey. Questa risposta vede coinvolte le fibre afferenti meccanoinsensibili (silenti) e nocicettori A. (Treede 2004) ed è connessa al meccanismo sensibilizzazione periferica. La pressione può essere esercitata da una superficie piatta come si osserva nell'algometro svedese che è costituito da un cilindro di plastica con un'area di contatto di 0,5 cm² (Lindblom 2005). In ogni caso la sensibilizzazione agli stimoli meccanici statici è ristretta alla sede del trauma e non si estende mai alla cute adiacente, anche all'interno di un singolo afferente primario (Thalhammer 1982).

B) La forma dinamica: si ottiene con un leggero sfioramento della cute e si abolisce con il blocco di fibre mieliniche.

I meccanoesterocettori sensibili al tatto vengono stimolati da una lenta deformazione {critical slope} e si adattano rapidamente. La percezione del tatto è pertanto meglio esaminata con uno stimolo dinamico quale quello esercitato dallo sfioramento della cute con un pennello o un dito {Lindblom 2005}.

L'entità dello stimolo dipende dalla larghezza del pennello, dalla pressione esercitata durante il movimento, dall'area cutanea e dalla distanza percorsa. Ogni valutazione deve essere eseguita nell'area di dolore e in una uguale area sana.

L'ipo e l'iperalgisia possono essere quantificate mediante scale numeriche.

Le diverse sensazioni (aspetto qualitativo) percepite nella zona algica (parestesie o disestesie) possono essere registrate preparando una lista di descrittori.

Quando si rileva questo importante sintomo evocato bisogna considerare attentamente la presenza di una lesione trofica cutanea o l'estensione del sintomo nel territorio d'innervazione di un nervo, di un tronco, di una radice o di un plesso e parti di corpo. Ci si deve accertare che l'allodinia sia evocabile dentro e/o fuori queste aree perché il significato diagnostico è differente. La presenza di allodinia dinamica solo nel territorio di innervazione di un nervo leso può non essere collegata al meccanismo della sensibilizzazione dei neuroni centrali ma dipendere dal fenomeno della moltiplicazione d'impulsi (vedi oltre). La presenza di una zona di allodinia dinamica al di sopra di una lesione nervosa, e non estesa al suo territorio di innervazione, non indica affatto una lesione nervosa ma semplicemente la possibile presenza di una zona di flogosi sottostante.

Due forme di allodinia-iperalgisia meccanica non sono confinate alla sede della lesione o trauma:

- l'iperalgisia agli stimoli puntori (con spilla)
- l'allodinia allo sfioramento con un pennello o un batuffolo di cotone

Per questo motivo associamo sempre la valutazione dell'allodinia termica, che invece è indicativa di un'area primaria.

Esse compaiono sia nella cute lesionata che nella zona circostante o lontane (zona secondaria). A prima vista è difficile comprendere perché lo stimolo blunt pressorio rimane confinato alla zona primaria mentre il pinprick interessa anche la zona secondaria. Entrambe gli stimoli si basano su un input meccanico nocivo. Il pinprick coinvolge solo pochi nocicettori in un'area cutanea molto ristretta. I nocicettori A δ sono coinvolti nel pinprick e non i nocicettori C meccano sensibili (Ziegler 1999).

Tabella 5: Ruolo diagnostico dello stimolo tattile

Metodo di rilevazione bedside	Fibre coinvolte	Meccanismo patogenetici	Area
Sfiorare la cute con pennello o batuffolo di cotone	Fibre tattili A β	Sensibilizzazione centrale da input nocicettivo proveniente da area primaria	Di lesione (primaria)
Idem	Idem	Sensibilizzazione centrale da input nocicettivo proveniente da area primaria	Sana (secondaria)

- Altre allodinie: il segno di Tinel e quello di Lasegue

Tra queste allodinie dobbiamo prendere in considerazione il segno di Tinel e la manovra di Lasegue perché rappresentano due metodiche di evocazione utili alla diagnosi delle lesioni nervose periferiche. I siti ectopici che si sviluppano lungo il nervo danneggiato scaricano spontaneamente o sono silenti ma estremamente sensibilizzati e quindi

facilmente stimolabili da fattori chimici, termici, meccanici. Una flogosi tissutale traumatica, l'ipossia, la somministrazione di sostanze algogene sono causa di dolore (Liu 1999). L'iniezione di epinefrina intorno al neuroma determina un incremento del dolore.(Chabal 1992). La percussione del nervo così come lo stiramento sono in grado di evocare una scarica dolorosa o una sensazione disestesica lungo tutto il decorso del nervo. Quando la percussione o lo stiramento del nervo generano un dolore localizzato e non irradiato esattamente nel territorio periferico non possiamo parlare di sito ectopico e di lesione del nervo. Possiamo ipotizzare che in sede di lesione vi sia un processo flogistico e che il dolore non sia affatto di origine neurogena.

Il realtà l'origine ectopica degli impulsi e la sensibilizzazione vengono dedotti dalla presenza di sintomi negativi (danno di fibre), dalla distribuzione del dolore nel territorio di innervazione (o anche fuori in presenza di impulsi di fibre C e di sensibilizzazione centrale), dalla possibilità di evocare la sensazione dolorosa con la stimolazione del nervo.

LA PROPOSTA DI UN METODO DIAGNOSTICO

Sulla base dell'esperienza clinica quotidiana e dei dati pubblicati in questi anni abbiamo introdotto un metodo diagnostico sufficiente a fornire le prime indicazioni per una "mechanism based pain diagnosis". Sappiamo che la diagnosi delle sindromi algiche non è semplice perché i sintomi ed i segni si presentano in associazioni sempre diverse e variabili nel tempo. Abbiamo altresì proposto di affrontare il paziente con dolore cronico partendo dalla valutazione dell'area di dolore e non tanto dal racconto anamnestico o dall'esame del dolore spontaneo. L'anamnesi può essere fuorviante soprattutto in questi pazienti che hanno girato numerosi specialisti, che hanno subito svariati interventi e terapie, che presentano una complessità psicologica a tutti nota. L'anamnesi, e la visione di tutti i documenti portati dal paziente, è sicuramente importante così come l'indagine sul dolore spontaneo e sulle diverse espressioni con cui viene descritto ma solo in un secondo tempo. La valutazione deve tener conto che in ogni paziente divengono attivi più meccanismi e che tali meccanismi possono modificarsi nel tempo. Il voler dimenticare per un attimo la diagnosi del paziente, che in genere riflette una classificazione eziologica e non algologica, viene confermata anche da Galer B.S. che nel 1995 scrisse che un paziente con neuropatia post-herpetica può presentare un meccanismo patogenetico più simile a quello di un paziente con neuropatia diabetica che a quello affetto da una apparentemente identica neuropatia post-herpetica (Galer 1995)

Il primo passo dunque è quello di delineare l'area o le aree di dolore spontaneo o evocato, superficiale o profondo, e di distinguere la presenza di un'area di lesione (primaria). Si può chiedere al paziente di collaborare chiedendo di disegnare su una mappa del corpo la parte colpita, la sede del dolore più importante e degli altri disturbi eventuali.

PROPOSTA DI PERCORSO DIAGNOSTICO

Una volta delimitata la zona di dolore, il primo passo consiste nella valutazione mediante batuffolo di cotone toccando e sfiorando la cute della parte dolente (ricerca delle allodinie meccaniche statica e dinamica). E' sempre consigliabile sfiorare anche parti sane e simmetriche per aiutare il paziente a confrontare le sensazioni provate.

Si possono ottenere quattro possibili risposte,

- Assenza di sensibilità o anestesia in area di dolore
- Riduzione della sensibilità o ipoestesia in area di dolore
- Normale sensibilità o normoestesia in area di dolore
- Aumentata risposta o iperestesia o allodinia (statica e dinamica) in area di dolore

ANESTESIA (fig. 4)

La completa assenza di una sensibilità tattile è indice di una grave lesione nervosa. In questi casi riteniamo importante differenziare i quadri con sola lesione tattile o con associata lesione delle vie nocicettive (analgesia alla puntura). Nella pratica clinica si riscontrano in genere casi in cui è presente la perdita di entrambe le sensibilità, il territorio può essere quello di un nervo periferico, di una radice, di un plesso o essere più esteso ad indicare una lesione midollare o encefalica. Difficilmente si trova un quadro di dolore spontaneo associato alla sola anestesia tattile. Molto più frequentemente troviamo aree di anestesia e analgesia. Troviamo molto spesso un quadro di anestesia tattile in lesioni nervose periferiche ma senza dolore.

L'associazione di anestesia, analgesia e dolore spontaneo è in genere tipica del "dolore da deafferentazione" che accompagna le lesioni dei plessi o delle vie centrali.

L'esperienza clinica rivela che il dolore presente in un'area anestetica (anestesia dolorosa) ha caratteristiche urenti ed è causato dalla deafferentazione dei neuroni centrali che divengono origine del dolore.

Se consideriamo una sindrome da entrapment (come nel tunnel carpale o in una cicatrice chirurgica) troviamo in genere una sofferenza delle fibre A β con sensazioni parestesiche dovute e impulsi ectopici spontanei o evocati. L'evenienza più frequente nelle lesioni periferiche è quella della contemporanea perdita delle sensibilità tattile e dolorifica per lesione completa del nervo. In questi casi è possibile riscontrare un dolore evocato con la percussione del moncone nervoso (il segno di Tinel).

Abbiamo riscontrato un caso singolare in cui vi era stata una lesione neoplastica del plesso brachiale che aveva provocato la completa lesione del plesso, anestesia completa ma senza dolore. Questo era comparso successivamente quando si era sviluppata una compressione radicolare da recidiva neoplastica paravertebrale e a monte della precedente lesione del plesso. Nella zona di completa anestesia si era sviluppato un dolore intenso a distribuzione radicolare. Una situazione simile può accadere negli arti amputati per un qualsivoglia fattore che agisce a monte della lesione.

IPOESTESIA (Fig. 5)

Quando ci troviamo di fronte ad un territorio di dolore e di ipoestesia si può ipotizzare una lesione parziale delle fibre e pensare che all'origine del dolore (parestesia e disestesia) vi sia un sito ectopico da cui nascono gli stimoli in forma spontanea e o evocata.

Questa situazione è indice del meccanismo della genesi ectopica e si verifica nelle radicolopatie, nelle sindromi postraumatiche con lesione parziale o in quelle da entrapment di un nervo periferico con sofferenza principale a carico delle vie tattili.

Nelle lesioni nervose acute ed in quelle neoplastiche vengono coinvolte tutte le fibre e il quadro sintomatologico è complesso. Non è solo presente un quadro di ipoestesia ma piuttosto una estesa allodinia dinamica ad indicare più meccanismi patogenetici.

NORMOESTESIA (Fig. 6)

Il dolore spontaneo in una zona del corpo dove l'esame della sensibilità cutanea è risultato negativo (non deficit e neppure sintomi positivi) può dipendere dal meccanismo della sensibilizzazione centrale da input nocicettivo e quindi da un processo patologico situato nei tessuti profondi (patologia articolare, miofasciale) o essere un dolore "riferito" per un processo patologico distante (sciatalgia, punti trigger, patologia viscerale). Una tale situazione richiede un approfondimento diagnostico sia clinico che strumentale.

Anche se non ancora definite come quelle superficiali, le allodinie profonde stanno assumendo un importante ruolo diagnostico. La valutazione della soglia di dolore mediante pressione muscolare o tendinea, l'allodinia al movimento passivo o attivo di una articolazione ci possono aiutare ad individuare le aree primarie e secondarie. Indubbiamente queste prime valutazioni devono essere seguite da indagini strumentali appropriate per una conferma del processo e della lesione. La presenza di una area di dolore e di normoestesia richiede la ricerca dei meccanismi in prossimità e a distanza ma sempre all'interno di un segmento spinale caratterizzato da uguali sedi afferenti degli stimoli. Non dimentichiamo il dolore somatico profondo ma neanche quello viscerale.

IPERESTESIA o ALLODINIA

Questa condizione può osservarsi in numerosi casi e non è sufficiente a identificare un preciso meccanismo. Si è pertanto aggiunto l'esame della sensibilità termica al caldo per poter individuare o escludere una meccanismo periferico.

Si possono così identificare quattro sottogruppi:

- **Allodinia dinamica e anestesia al caldo.** (Fig. 7)

Questa situazione è da attribuire a lesione delle fibre nocicettivo C e a conservazione delle fibre mieliniche A β . Una siffatta situazione può verificarsi per danno dei neuroni nocicettivo a livello gangliare o per lesioni di vie centrali dove le fibre tattili e quelle dolorifiche non sono insieme. Non troviamo una simile situazione nelle lesioni del nervo periferico. L'estensione del danno è comunque indicativa per una lesione periferica o centrale. L'allodinia è legata alla sensibilizzazione da deafferentazione nocicettiva dei neuroni centrali deafferentati con integrità delle vie tattili. Abbiamo riscontrato questo quadro in alcune lesioni mieliche e nel dolore centrale postinfuatuale (post-stroke pain). Nell'area di dolore centrale e di analgesia era presente una evidente allodinia dinamica.

- **Allodinia e ipoestesia al caldo.** (Fig. 8)

La presenza dell'allodinia non permette una valutazione al letto del paziente del danno parziale delle fibre A β . In genere le fibre tattili sono in parte lesionate così come quelle dolorifiche. Questa situazione si osserva nelle lesioni nervose periferiche. Il dolore spontaneo nasce dal meccanismo ectopico lungo le fibre coinvolte e di diversa natura (urente, a scarica, parestesico, disestesico) in base alla fibra. Lo sviluppo di una

sensibilizzazione centrale è strettamente connesso all'arrivo di impulsi nocicettivi insorti e condotti nelle fibre C.

Nella valutazione dell'allodinia dinamica va quindi posta molta attenzione al territorio di innervazione del nervo, tronco, plesso o radice coinvolti. Si deve distinguere se l'allodinia interessa anche le aree adiacenti fuori dal territorio di innervazione perché questa allodinia è connessa al meccanismo della sensibilizzazione centrale. Quando l'allodinia interessa solo il territorio d'innervazione possiamo avere altri meccanismi a di tipo periferico come ad esempio la "moltiplicazione d'impulsi".

In alcuni casi si osserva che il dolore (che va da una sensazione sgradevole disestesica ad un dolore vero e proprio che fa ritrarre la parte) è evocabile solo nel territorio di innervazione della via nervosa coinvolta e che non esce dai suoi confini cutanei.

Questa allodinia, riscontrabile ovviamente solo nei casi di danno parziale delle fibre, nasce dalla modificazione che i normali impulsi tattili subiscono a livello della lesione nervosa ed è dovuta al fenomeno noto come "moltiplicazione di impulsi". Le sedi di ipereccitabilità, punti di patologia organica in assoni tattili mielinici, possono "moltiplicare" gli impulsi nervosi normalmente triggerati da stimolazioni lievi dei loro meccanismi a bassa soglia (Ochoa 1982). Questa allodinia periferica non è dovuta alla sensibilizzazione centrale e non è necessariamente dolorosa come quella centrale.

- **Allodinia e normoestesia al caldo** (Fig. 9)

Questa situazione si viene a creare (in assenza di lesioni trofiche o neurologiche) in presenza di una sensibilizzazione spinale generata da impulsi nocicettivo provenienti da un evento patologico presente nello stesso segmento midollare. Una volta escluse le lesioni neurologiche e quelle trofiche dobbiamo chiederci come si è sviluppato il meccanismo della sensibilizzazione dei neuroni centrali o meglio da quale tessuto e da quale processo partono impulsi nocicettivo ai neuroni spinali di quel segmento. Questa situazione è tipica del dolore riferito. Il rilievo di una allodinia dinamica sulla parete addominale può essere dovuto a patologie dei visceri; una allodinia agli arti inferiori è un sintomo frequente nelle patologie discali lombari, delle patologie sacroiliache o delle faccette articolari. La presenza di un sintomo positivo e la contemporanea assenza di sintomi negativi è sempre da correlare ad un meccanismo di sensibilizzazione alla cui origine vi è una patologia ed un processo infiammatorio nel segmento midollare corrispondente. Ai neuroni spinale a cui afferiscono le fibre tattili stimolate dallo sfioramento giungono impulsi nocicettivi di portata sufficiente a generare una condizione di sensibilizzazione.

- **Allodinia e iperestesia al caldo** (Fig. 10)

L'allodinia dinamica e l'allodinia al caldo indicano che vi è una sensibilizzazione periferica e centrale. Come sostiene Treede (Treede 2004) mentre l'allodinia statica e dinamica riflettono una sensibilizzazione centrale anche in area primaria, l'allodinia al caldo (e l'iperestesia al caldo che scotta) in area primaria sono indicatori di sensibilizzazione periferica.

Questa situazione è tipica delle lesioni trofiche (ustioni, ferite ad esempio) cutanee. L'ispezione dell'area è importante perché ci permette di individuare queste lesioni. In assenza di danni superficiali all'origine di questo quadro vi possono essere condizioni di

sensibilizzazione periferica riguardante i tessuti sottostanti come muscoli, tendini, articolazioni ecc.

CONCLUSIONI

In questo modo abbiamo raccolto indicazioni sulla presenza di importanti meccanismi patogenetici e possiamo richiedere indagini strumentali per una conferma del sospetto diagnostico. Le valutazioni neurofisiologiche (elettromiografia, soglia termodolorifica, potenziali evocati laser) sono sicuramente importanti nel confermare il sospetto e nei casi in cui non è possibile una piena collaborazione del paziente. Le indagini radiologiche (TAC, Risonanza magnetica, ecografia, scintigrafia ossea ecc) vengono in aiuto nella diagnosi dei processi e delle lesioni profonde.

Sicuramente rimangono molti dubbi e solo la continua applicazione del metodo fornirà dati importanti per un suo completamento. La complessità dei quadri clinici che generalmente incontriamo, la sovrapposizione tra il danno di malattia ed i danni iatrogeni successivi sono fattori che rendono estremamente difficile la diagnosi. Non dimentichiamo che nello stesso paziente possiamo trovare aree con sintomi e meccanismi diversi (come nelle neuropatie posterpetiche) o costatare cambiamenti di sintomi e di meccanismi con il tempo (neuropatie traumatiche).

Uno dei punti più complicati della bedside evaluation è l'interpretazione dell'allodinia allo sfioramento in un territorio di lesione nervosa periferica. Noi abbiamo accennato al fenomeno della moltiplicazione d'impulsi come possibile spiegazione del sintomo evocato. Ma come sostiene Hansson (Hansson 2005) altri meccanismi possono essere ipotizzati. Egli elenca queste possibilità: sensibilizzazione periferica di fibre A δ /C, risveglio di nocicettori silenti, trasmissione efaptica nel nervo periferico tra afferenti meccanonocicettivi e nocicettori, perdita dell'inibizione a livello delle corna posteriori midollari mediata da fibre A β , sensibilizzazione centrale ovvero apertura a livello spinale di sinapsi di connessione, preesistenti ma silenti, tra afferenti mielinici di largo calibro e neuroni nocicettivo specifici, sprouting di fibre meccanocettive con nuove connessioni sinaptiche con neuroni nocicettivo, attivazione tonica di vie facilitatorie provenienti dall'encefalo e dirette al midollo spinale.

Abbiamo inoltre incontrato casi clinici in cui lo sfioramento della cute induceva intenso dolore senza poter attribuire un meccanismo fino ad ora conosciuto. Un paziente ritirava l'arto solo per paura non appena veniva toccata e sfiorata la cute, mentre in altri pazienti si abbiamo osservato aree allodiniche intorno a cicatrici o monconi d'amputazione senza una spiegazione possibile. Ciò dimostra come molto debba essere ancora fatto per verificare i complessi meccanismi del dolore e la loro relazione ai sintomi.

Ma identificare almeno la presenza di una sensibilizzazione dei neuroni centrali e saper differenziare la via che conduce il dolore sono momenti di estrema importanza per la definizione di un programma terapeutico. Il modello che abbiamo ipotizzato (vedi Fig. 11) è solo una proposta che richiederà ulteriori verifiche e aggiunte sul campo.

Bibliografia

Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. Clin J of Pain 2000; 16: S12-S20

Baumgartner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Treede R-D. Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 2002;96:141–51

Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain. *Pain* 1996;65:259–64.

Bennett GJ. Hypotheses on the pathogenesis of herpes zoster-associated pain. *Ann Neurol* 1994;35:S38–41.

Buonocore M, Bonezzi C. Are hot-burning sensations produced by the axonal damage of afferent unmyelinated fibres? *Minerva Anesthesiol.* 2006 May;72(5):321-7

Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 487-517

Chabal C, Jacobson L, Russel LC, Burchiel KJ. "Pain response to perineuronal injection of normal saline, epinephrine, lidocaine in humans" *Pain* 1992; 49; 9-12

Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull* 1991;47:619–30.

Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524–34.

Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998;5:209–27

Galer BS. "Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment" *Neurology* 45 (suppl 9) S17-S25, 1995

Greenspan JD. Quantitative assessment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5:107–13.

Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain* 2002;6(Suppl. A):47–50.

Hansson PT. Neuropathic pain: definition, epidemiology, classification, and diagnostic work-up. In *Pain 2005 – an Updated Review. Refresher Course Syllabus.* Edited by Douglas MJ. IASP Press 2005. Pp 91-95

Hardy JD, Wolff HG, Goodell H.: *Pain Sensation and Reactions.* Williams & Wilkins, Baltimore 1952

Klein T, Magerl W, Rolke R, Treede RD. Human surrogate models of neuropathic pain. *Pain* 2005; 115: 227-233

Koltzenburg M. "Neural mechanisms of cutaneous nociceptive pain" *The Clinical Journal of Pain* 16, S131-S138, 2000

Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003;102:1–8.

LaMotte RH, Thalhammer JG, et al. Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. *J Neurosci* 1982; 2: 763-781

Lindblom U. Sensory quantification and pain. In *The paths of pain 1975-2005.* H. Merskey, JD. Loeser. Dubner. IASP Press, Seattle 2005,

Liu X., Zhou J.L., Chung K., Chung J.M.: "Ion channels associated with the ectopic discharges generated after segmental spinal nerve injury in the rat" *Brain Research* 2001: 900: 119-127

Mannion RJ, Woolf CJ: "Pain mechanisms and management: a central perspective" *The Clinical Journal of Pain* 16, S144-S156, 2000

Meyer RA, Treede R-D. Mechanisms of secondary hyperalgesia: a role for myelinated nociceptors in punctate hyperalgesia. In *Hyperalgesia Molecular Mechanisms and Clinical Implication, Progress in Pain Research and Management, Vol. 30*, edited by K Brume and H O Handwerker, IASP Press, Seattle 2004.

Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of terms. IASP Press, Seattle, 1994.

Ochoa JL.: Quantifying sensation. "Look Back in allodynia". *European J of Pain* 2003; 7: 369-374

Ohara S, Weiss N, Hua S, et al. Allodynia due to forebrain sensitization demonstrated by thalamic microstimulation. In *Hyperalgesia Molecular Mechanisms and Clinical Implication, Progress in Pain Research and Management, Vol. 30*, edited by K Brume and H O Handwerker, IASP Press, Seattle 2004.

Price DD, Dubner R. Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems. *J Invest Dermatol* 1977;69:167-71.

Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Therapeutic outcome in neuropathic pain: relationship to evidence of nervous system lesion. *Eur J of Neurol* 2004; 11: 545-553

Thalhammer JG, LaMotte RH. Spatial properties of nociceptor sensitization following heat injury of the skin. *Brain Res* 1982: 231: 257-265

Torenjork HEM Hallin RG. Identification of afferent C units in intact human skin nerves. *Brain Res* 1974: 67: 387-403

Treede R-D, Rolke R, Andrews K, Magerl W. Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance. *Pain* 2002;98:235-40

Treede RD, Handwerker HO, et al. Hyperalgesia and allodynia - taxonomy, assessment and mechanism. . In *Hyperalgesia Molecular Mechanisms and Clinical Implication, Progress in Pain Research and Management, Vol. 30*, edited by K Brume and H O Handwerker, IASP Press, Seattle 2004.

Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli: central sensitization to A fiber nociceptor input. *Brain* 1999: 122: 2245-2257

Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Crul BJ, Arendt-Nielsen L. Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology* 2003;98:1214-22.

Woolf CJ, Max M Mechanism based pain diagnosis. *Anesthesiology* 2001: 95:241-249.