



SOCIETÀ ITALIANA DI ANDROLOGIA
Sezione Marche, Emilia-Romagna e S. Marino



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

Il dolore in andrologia

Enrico Granieri
già professore di Neurologia
eminente studioso
Università di Ferrara
[*enrico.granieri@unife.it*](mailto:enrico.granieri@unife.it)

**XXI Congresso annuale
della sezione MERS
“L’Andrologia Sociale”
Ferrara, 22 Settembre 2017**

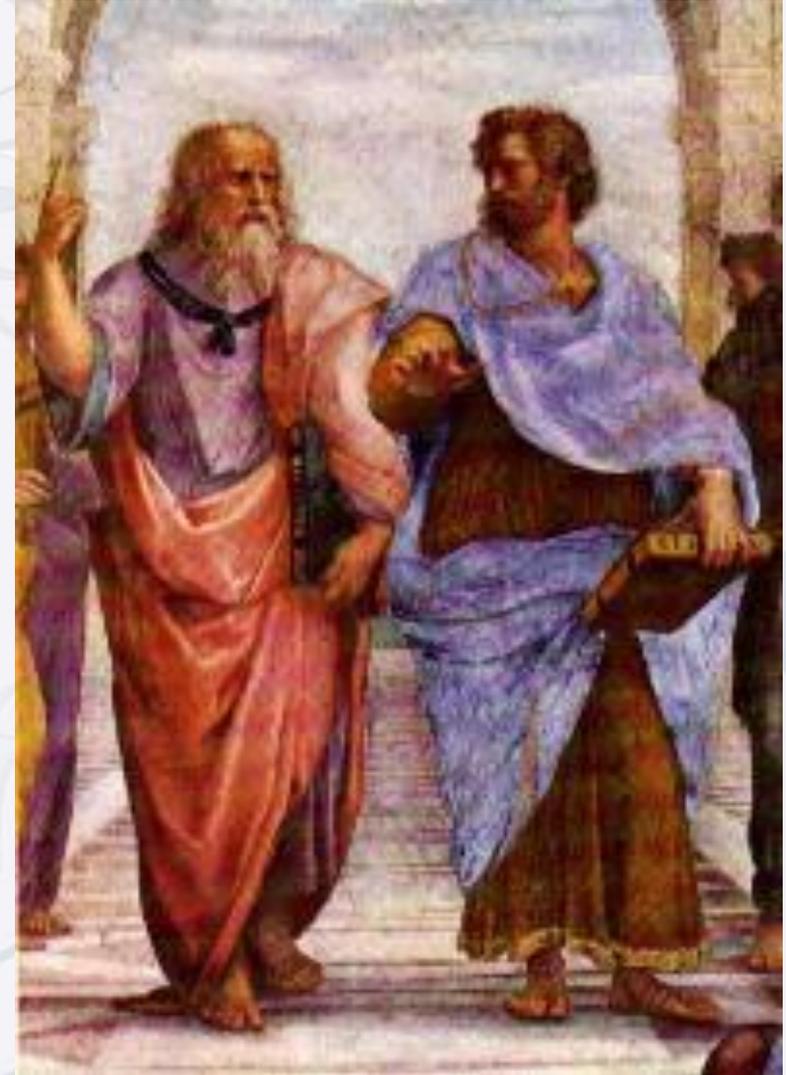


Dolore: passione dell'anima



Aristotele, *La Metafisica*

- Aristotele, nel IV secolo a. C., guarda razionalmente al dolore: come Platone, e seguendo le orme di Ippocrate, vuole capire i meccanismi che portano al dolore, per trovare cure e soluzioni.
- **Il dolore è un'emozione,**
- **come il piacere.**

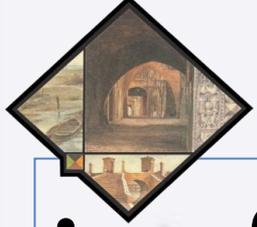




IL DOLORE



- **Esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole**, associata ad un danno tissutale o suscitata da stimoli potenzialmente in grado di danneggiare i tessuti o comunque descritta in tal senso.
 - Fenomeno complesso, parte integrante della nostra esistenza. Stimolo sensitivo di allerta.
 - **Esperienza sensoriale cui si conferisce un gruppo di attributi associati con la sensibilità estero/enterocettiva:**
 - **ricezione dello stimolo,**
 - **analisi delle sue caratteristiche**
 - qualitative,
 - di intensità e
 - temporo-spaziali.
- nocicezione**



DOLORE:

Nocicezione, Esperienza emozionale, Esperienza descritta

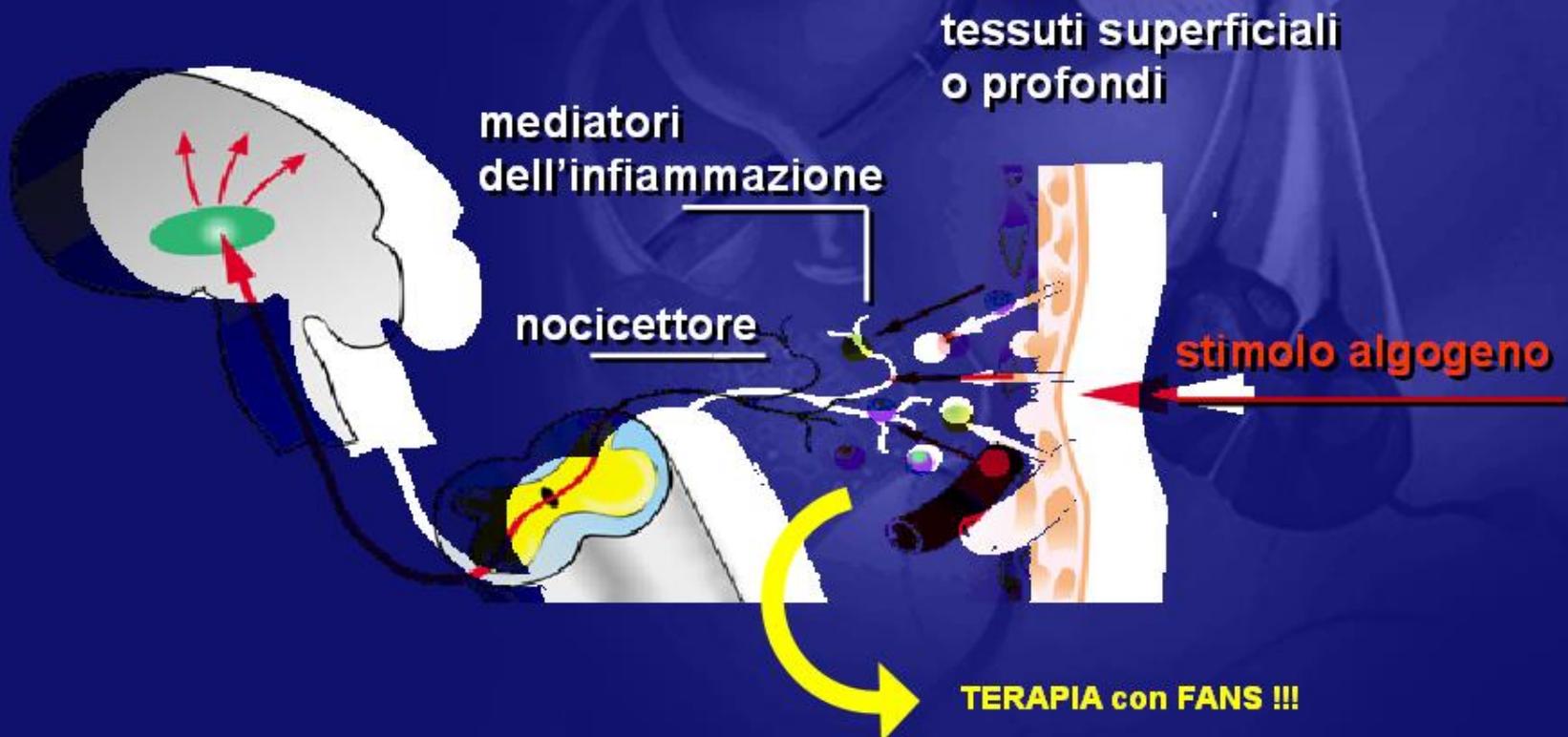


- Questo aspetto si chiama **“nocicezione”**: risposta specifica a stimoli potenzialmente lesivi.
- Considerare il dolore un’ **«esperienza emozionale»** tiene conto del carattere spiacevole e penoso connesso alla percezione dolorosa.
- Considerare il suo aspetto di **«esperienza descritta»** si riferisce alla componente cognitiva del dolore, cioè all’insieme di processi modulativi
 - **quali i fenomeni di attenzione,**
 - **distrazione,**
 - **anticipazione,**
 - **riferimenti ad esperienze passate, vissute ed osservate.**



Dolore Nocicettivo

Il dolore nocicettivo è una reazione fisiologica ad uno stimolo potenzialmente lesivo per i tessuti





Dolore Nocicettivo

Caratteristiche



Tipo di dolore di **più frequente** riscontro nella pratica clinica quotidiana

Generalmente **ben circoscritto**

Provocato dall'eccitazione **meccanica, termica, chimica** delle terminazioni nervose periferiche

Mediato dai **nocicettori** dei tessuti periferici (cutaneo, mucoso, osseo, muscolare, connettivale, vascolare, viscerale, ..)

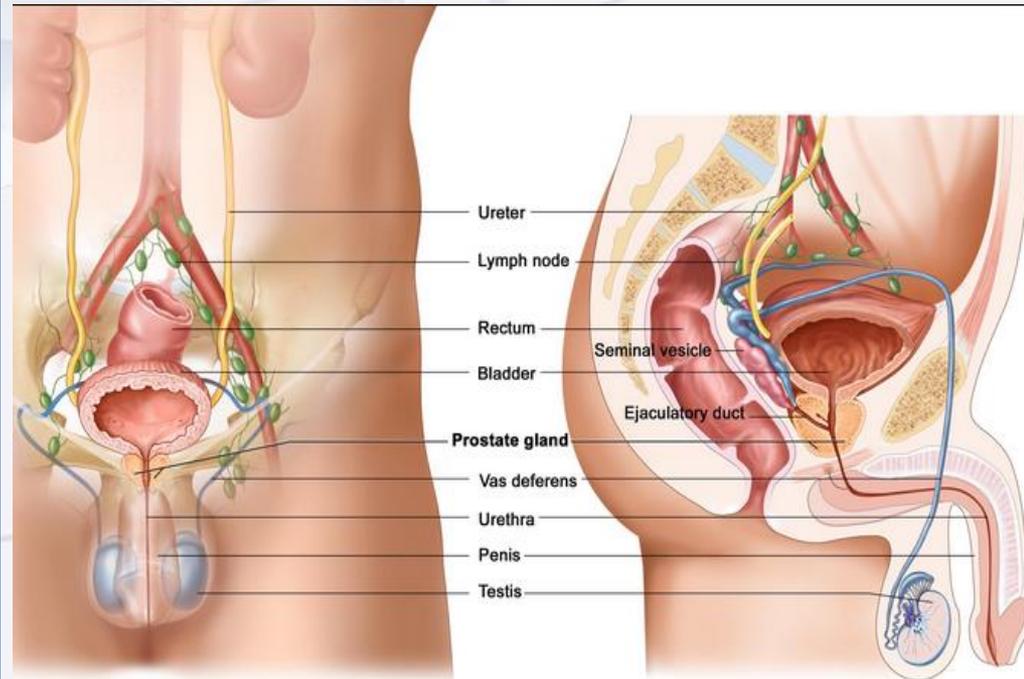
Elevata sensibilità ai FANS ed agli **oppiacei** (*potrebbe essere criterio diagnostico differenziale con il dolore neuropatico*)



Alcune patologie trattate frequentemente dall'andrologo



- le infezioni genitali
- le disfunzioni sessuali
- l'infertilità maschile
- il frenulo breve
- la fimosi prepuziale
- i disturbi connessi al pene
(pene piccolo,
pene curvo, induratio
penis plastica,..)
- il tumore al testicolo
- l'ipertrofia prostatica,
- altre...

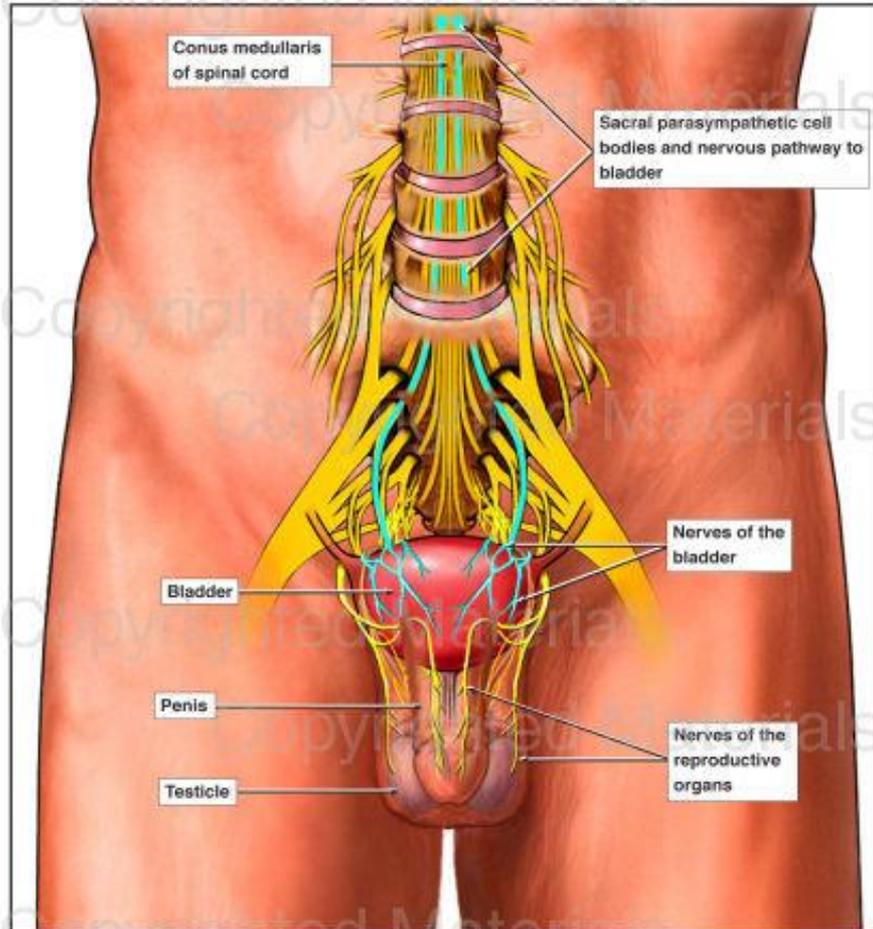




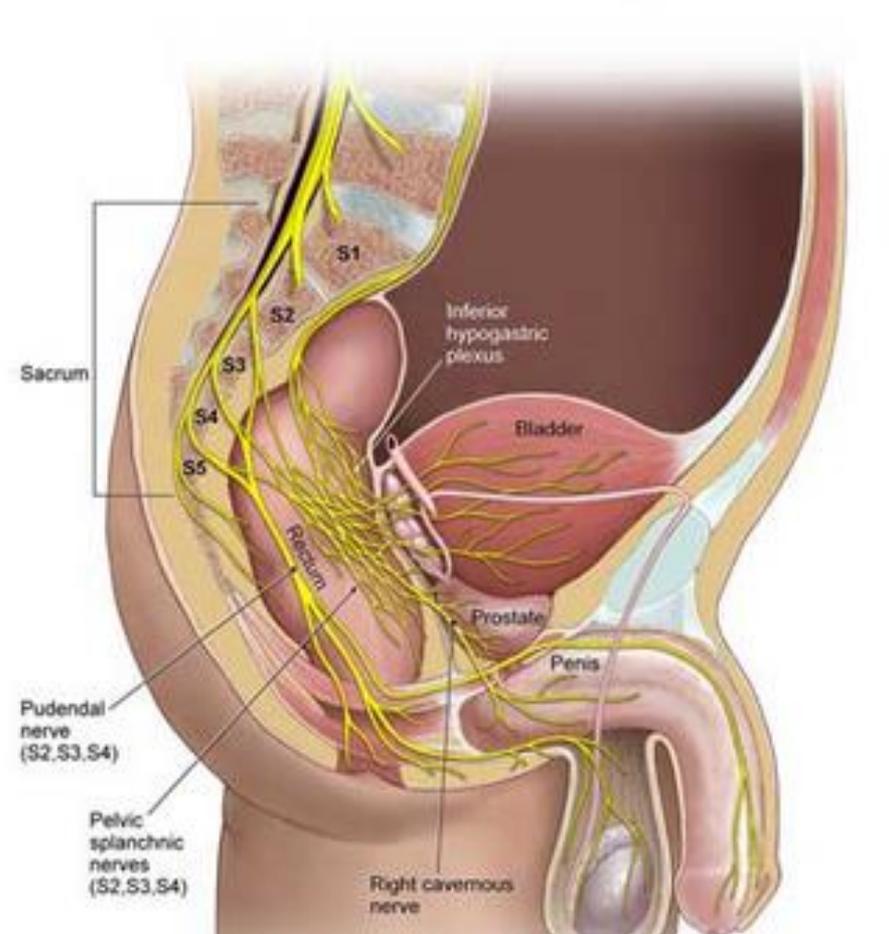
INNERVAZIONE PELVICA MASCHILE



Nerve Supply of the Pelvic Region



Nerves of Male Pelvic Region





Valutazione clinica del Dolore

CARATTERISTICHE

- **Qualitative**
- **Quantitative**
- **Temporali**



Valutazione clinica del Dolore

- **CARATTERISTICHE Qualitative**
- **Vengono in genere definite attraverso**
- **l'utilizzo di aggettivi**
- **ad es.**
- **... urente, a scarica, compressivo,**
- **a tenaglia, a morsa, a puntura, ..**



Il Dolore nel Paziente

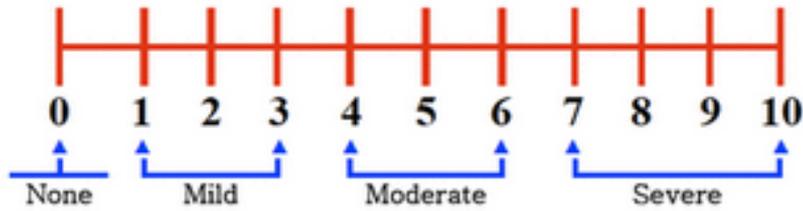
CARATTERISTICHE **Qualitative**

- **Definiscono anche le caratteristiche**
 - **causali** che cosa provoca e calma il dolore
 - **spaziali** dove nasce e dove si irradia



Il Dolore nel Paziente

- **CARATTERISTICHE** Quantitative
 - **VENGONO IN GENERE VALUTATE ATTRAVERSO SCALE DI VARIO TIPO**
- **SEMANTICHE:** **aggettivi quantitativi**
- **NUMERICHE:** **0 - 10; 0 - 100; 0 - 3**
- **ANALOGICHE:** **lineari, colori**



SCALE DI VALUTAZIONE DEL DOLORE

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale





Il Dolore nel Paziente

- **CARATTERISTICHE** Temporali
- **quanto dura** (*es. min, ore*)
- **ore al giorno** (*es. 3 ore*)
- **durante la giornata** (*es. di sera*)
- **ciclicità** (*es. di notte*)



Il Dolore nel Paziente

CARATTERISTICHE **Temporali**

DOLORE ACUTO

**segnale d'allerta,
d'allarme in presenza
di specifica
lesione tissutale.**

Transitorio, è localizzato
e risulta chiaramente
legato ad uno stimolo
(meccanico, termico o
chimico) di alta intensità.

DOLORE CRONICO

**dolore che si
auto-mantiene,
persistente o ricorrente,
perdendo
il significato iniziale
e diventando a sua
volta **una malattia.****



Dolore



- vi è anche una componente comportamentale, che corrisponde alle **manifestazioni osservabili**:
-
- **neurovegetative, ortosimpatiche**
- **verbali** (lamenti,..) o
- **motorie** (immobilità, agitazione, atteggiamenti antalgici,..).



Dolore acuto e cronico



• **Cause di dolore acuto:**

- Dolore chirurgico e post-operatorio
- Dolore da lesione osteo-articolare (frattura)
- Dolore da spasmo organo cavo (colica,...)
- Dolore da parto
- Dolore ischemico miocardico
- Dolore da ischemia acuta arteriosa periferica
- Dolore cefalalgico
- Altre cause (infiammazioni, infezioni,...)

• **Cause di dolore cronico:**

- Dolore degenerativo (muscolo-osteo-articolare)
- Dolore neuropatico (ex. nevralgia post-erpetica)
- Dolore da ischemia cronica (da arteriopatia periferica cronica)
- Altre cause (infiammazioni, infezioni,...)

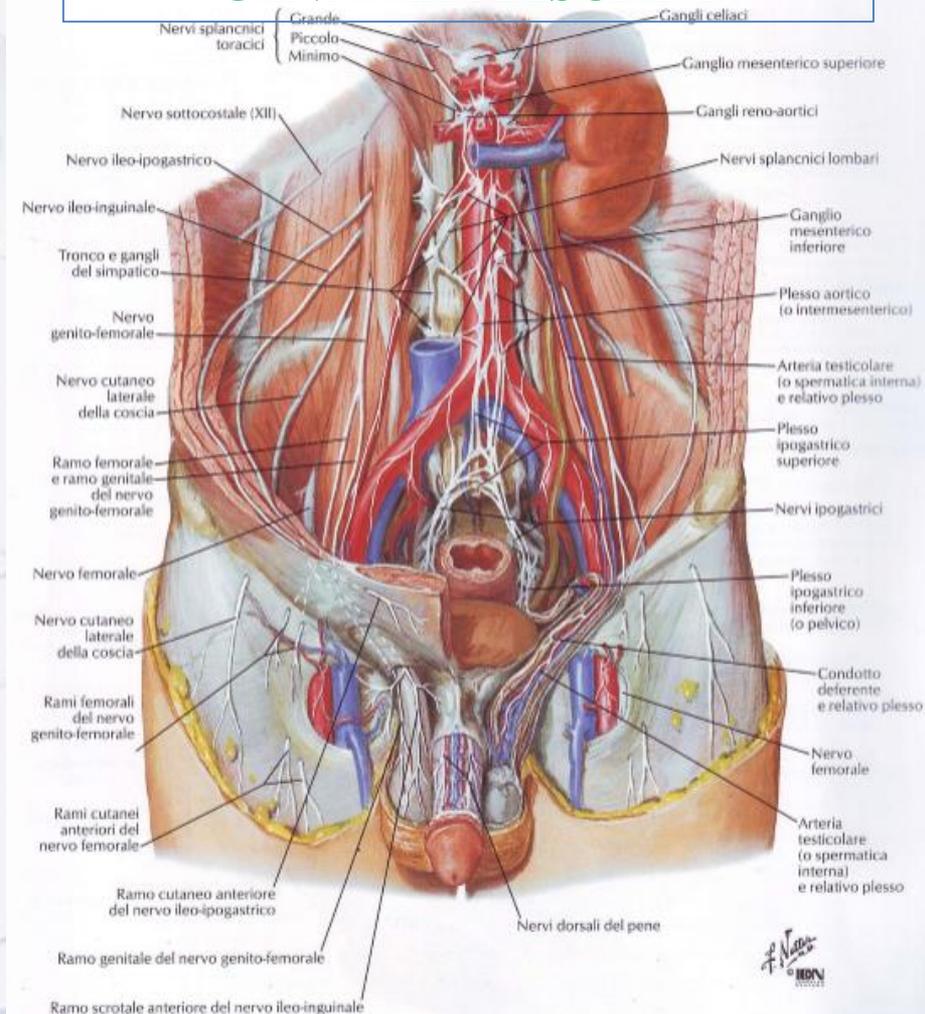


Dolori in Andrologia



- Dolore nel varicocele
- Torsione del testicolo che determina dolore riflesso
- Testicolo mobile
- Ernia inguinale
- Tumori testicolari
- Postite: infiammazione del prepuzio del pene. Tipica di alcune malattie quali uretriti, gonorrea e candida.
- Balanite: infiammazione localizzata alla testa del glande.
- Radiculopatia L1, colica renale

INNERVAZIONE DEGLI ORGANI GENITALI MASCHILI





Dolori nocicettivi nelle prostatiti



- **Prostatite acuta batterica**: dolore perineale e addominale inferiore: **consistente o insopportabile**. Ipersensibilità al glande, di grado molto variabile, generalmente consistente.
- **Prostatite cronica batterica**: **senso di fastidio** o di occupazione di spazio pelvico, non raramente estesa a uno o a entrambi i testicoli..
- **Prostatite.. Chronic Pelvic – Prostatic Syndrome (CPPS)**: **dolore sfumato** con senso di peso pelvico o dolore muscolare lobare e pelvico associati o meno a senso di fastidio o dolore ai testicoli. Spesso ipersensibilità al glande di grado molto variabile.



ALTRI DOLORI TESTICOLARI



- Dolori da **contrazione delle cellule muscolari dei tubuli spermatici** che in fase di erezione e eccitazione si preparano all'espulsione del seme.
- **Tumore al testicolo**: talvolta **dolore sordo** (ma in alcuni casi può essere acuto) all'inguine o nella parte bassa dell'addome;
- altre volte senso di pesantezza.
- **Traumi** (accidentali o inaspettati); traumi sportivi.
- Esiti di **costrizioni da indumento troppo stretto**



Dolore cronico post-chirurgico in andrologia

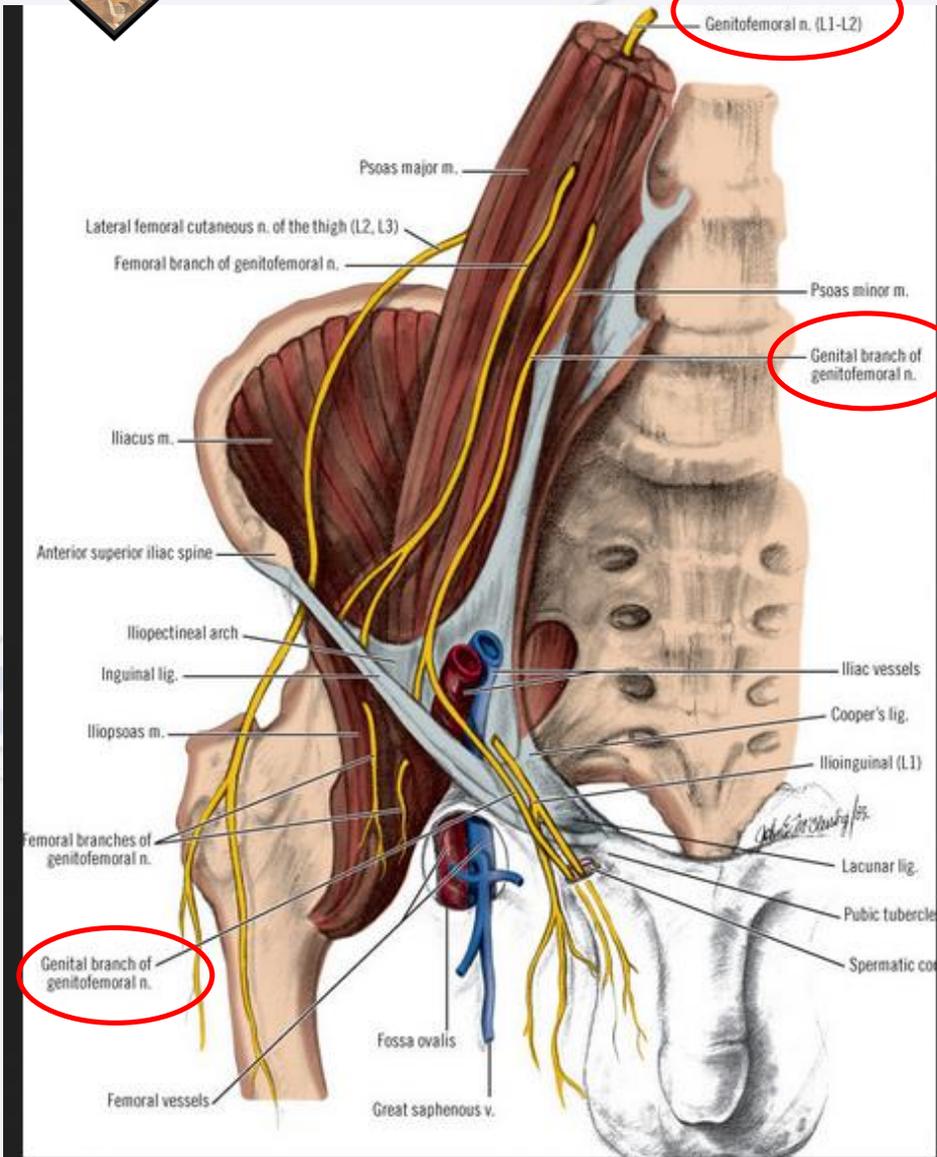


- - **ernioplastica** : tipi di dolore diversamente irradiati (*Cooperative Hernia Study, Cunningham et al, 1996*)..
- - **vasectomia** : dolore tra il 5% (*Ahmed et al, 1997*) e il 33% (*McMahon et al, 1992*) con insorgenza spontanea o durante il rapporto sessuale.
- L'iniezione di anestetico locale nel deferente al momento dell'intervento può ridurre il rischio di sviluppare dolore cronico (*Paxton et al, 1995*).

dolore cronico, Jensen, Wilson, Rice, 2003



Nervo genito-femorale (L1 e L2)



DOLORE NEUROPATICO

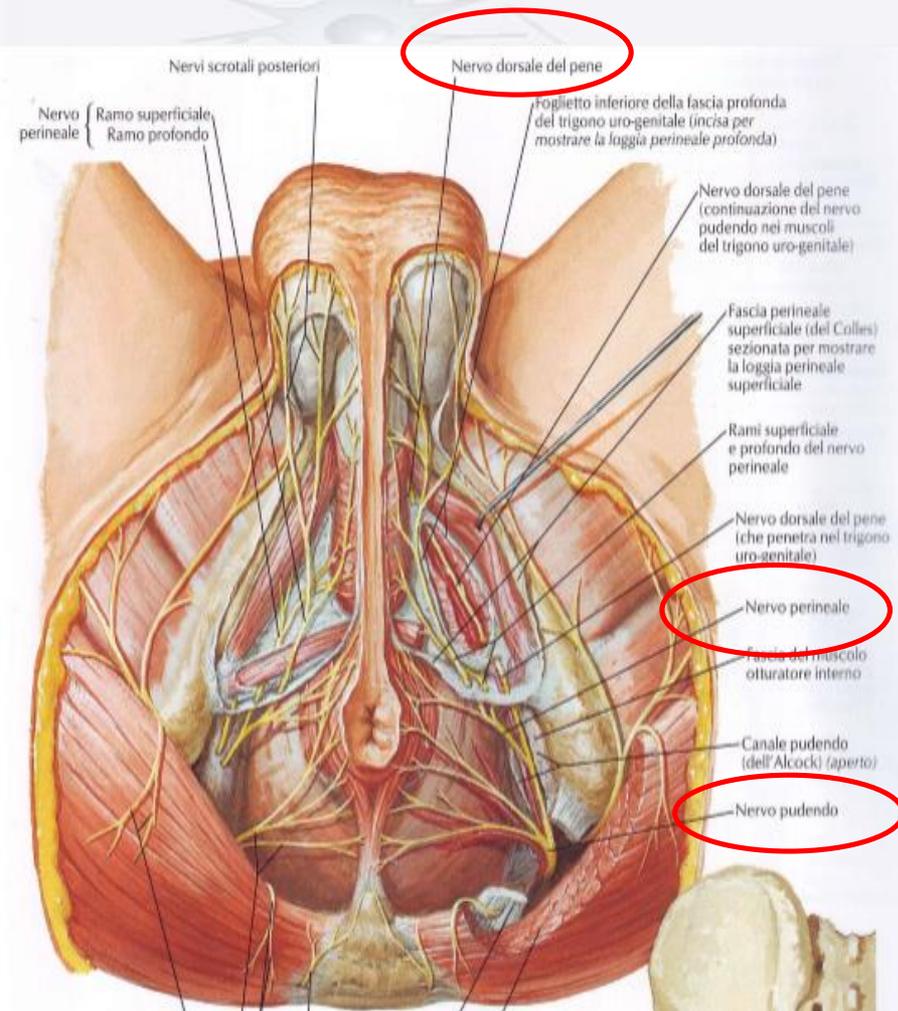
Neuropatie genitali

- **Lesioni del ramo genitale**, es. *da erniotomia*, comporta deficit sensitivi e in certi casi **dolori molto intensi**, definiti *nevralgia spermatica* data la stretta contiguità con il cordone spermatico nello scroto;
- il **disordine sensitivo** interessa la cute dello scroto, la guaina testicolare, una piccola zona medialmente alla coscia;
- il **disordine motorio** il muscolo cremasterico (e riflesso cremasterico).



Nervo Pudendo: radici nervose S2-S3-S4
→ fori intervertebrali. Si divide in 2 nervi

canale di Alcock



Scende lungo la schiena, attraversa il grande forame ischiatico, dietro al muscolo piriforme. Sotto questo livello **si divide in due rami: Nervo Perineale e Nervo Dorsale del pene**, che continuano fino al pene (o alle grandi labbra della vulva nella donna).

Nervo sensitivo e motorio, innerva la regione dello sfintere anale, i genitali e la cute corrispondente..



DOLORE NEUROPATICO

Neuropatia/Nevralgia del pudendo da intrappolamento



- **Associazione Italiana Neuropatia del Nervo Pudendo AINPU**
- **SINDROME DI ALCOCK (sindrome da intrappolamento del nervo pudendo):** dolore cronico nell'area perineale, perianale e genitale: nelle donne *vulvodinia*, **nell'uomo sembra essere meno frequente.**
- Compressione del nervo pudendo quando lascia o entra nel bacino in vari tunnel creati dai muscoli adiacenti, tendini o tessuti ossei e ligamentosi.
- **Spazio tra i ligamenti sacro-tuberoso e sacro-spinoso (70% dei casi);**
- **All'interno del canale di Alcock (20%)**
- Mentre il pudendo o le sue diramazioni stanno a cavallo del processo falciforme del legamento sacro-tuberoso.
- Ovunque lungo il decorso
- CAUSE:
 - **Danno meccanico ripetuto (anni o mesi di bicicletta)**
 - **Danno da compressioni anche malformative nel bacino;**
 - **Nevralgia post-herpetica;**
 - **Qualsiasi causa per lo sviluppo di neuropatia periferica (diabete, disimmunità, neuropatia iatrogena, ...)**
- (*Hruby et al, Urology, 2005; Podnar & Vodusek, 2015*)



Neuropatia/Nevralgia del pudendo da intrappolamento o altre cause 3



- **Diagnosi clinica:** anamnesi, esame clinico (disordini sensitivi soggettivi e obiettivi, compresi dolori, parestesie, pruriti locali in tipica area, ..),
- **Skin rolling test:** un rotolo di spessore della cute sotto e lateralmente all'ano viene pizzicato e poi rotolato in avanti. Se viene suscitato dolore, il test suggerisce compressione del nervo pudendo.

(Ganio E, 2013)



Neuropatia/Nevralgia del pudendo da intrappolamento o altre cause 4

- **Test Diagnostici:**
- **Ecografia pelvica;**
- **TC senza e con m.d.c.**
- **RM senza e con m.d.c.**
- **Studi neurofisiologici speciali:** Velocità di Conduzione Nervosa e ElettroMioGrafia, Studio Neurofisiologico delle Piccole Fibre Sensitive e Autonomiche (Quantitative Sensory Test, Studio Isto-immunologico delle Piccole Fibre Cutanee), Potenziali Evocati del Plesso Pudendo, Potenziali Evocati Laser.
- Blocchi nervosi locali del nervo pudendo con anestetici possono essere utili per confermare la diagnosi (talora si può avere completa abolizione dei sintomi dopo un blocco dei nervi).
- *Lefaucheur et al: What is the place of EMG studies in the diagnosis and management of pudendal neuralgia related to entrapment syndrome? Neurophysiol Clin. 2007)*



Neuropatia/Nevralgia del pudendo da intrappolamento o altre cause 5

- **Trattamento: Misure generali:**
- Evitare periodi prolungati di seduta (soprattutto per ciclisti).
- Anello-cuscino per evitare ogni pressione sul centro, quando si è seduti
- Cercare di evitare sforzi durante minzione e defecazione
- Tecniche fisioterapiche di rilassamento per il pavimento pelvico
- (*Basson&Branner, 2015*)



Neuropatia/Nevralgia del pudendo da intrappolamento o altre cause 6

- **Trattamento Farmacologico per combattere il dolore neuropatico:**
- Anticonvulsivanti ad azione sul sistema GABA e sui canali ionici di membrana neurale,
- Triciclici quali la Amitriptilina,..
- *Vedi l'elenco di farmaci nelle diapositive sul dolore neuropatico.*
- *(Vadalouca et al, Ann NY Acad Sci, 2006)*



Neuropatia/Nevralgia del pudendo da intrappolamento o altre cause 7

- Quando il trattamento farmacologico non allevia la sindrome dolorosa,
- **Blocchi nervosi** con anestetici locali,
- **Tossina botulinica** (allevia lo spasmo del pavimento pelvico),
- **Steroide iniettato** per ridurre localmente gonfiore e infiammazione
- **Decompressione chirurgica** del nervo pudendo.
- (*Beco et al. Pudendal nerve decompression in perineology: a case series. BMC Surg, 2004*)



Neuropatia/Nevralgia del pudendo da intrappolamento o altre cause 8

- **Decompressione chirurgica** del nervo pudendo → per diversi motivi può essere di **variabile efficacia**:
- **Danni irreversibili del nervo** per patologia compressiva e quindi degenerativa di vecchia data;
- **Patologie neuropatiche** che influenzano negativamente la funzione neurale (es. diabete, disimmunità,...);
- **Decompressione chirurgica inadeguata** o nel sito non corretto,
- **Sindromi da dolore cronico** arricchite o convertite da «**sindrome da dolore psicogeno o funzionale**»
- (*Basson&Branner, 2015*)



DOLORE PERINEALE PRIMO SINTOMO DI TROMBOSI DEL CORPO CAVERNOSO



BMJ Case Reports

BMJ Case Rep. 2016 Nov 22;2016. pii: bcr2016217748. doi: 10.1136/bcr-2016-217748.

Partial segmental thrombosis of the corpus cavernosum presenting with perineal pain.

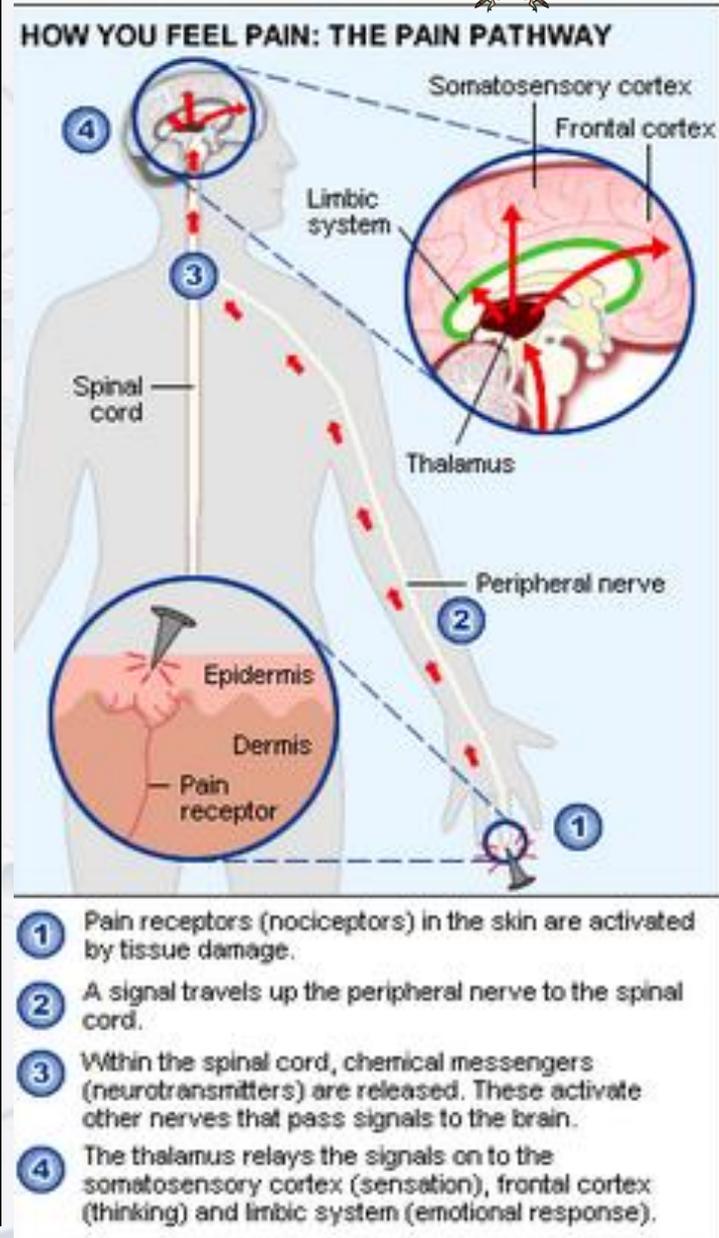
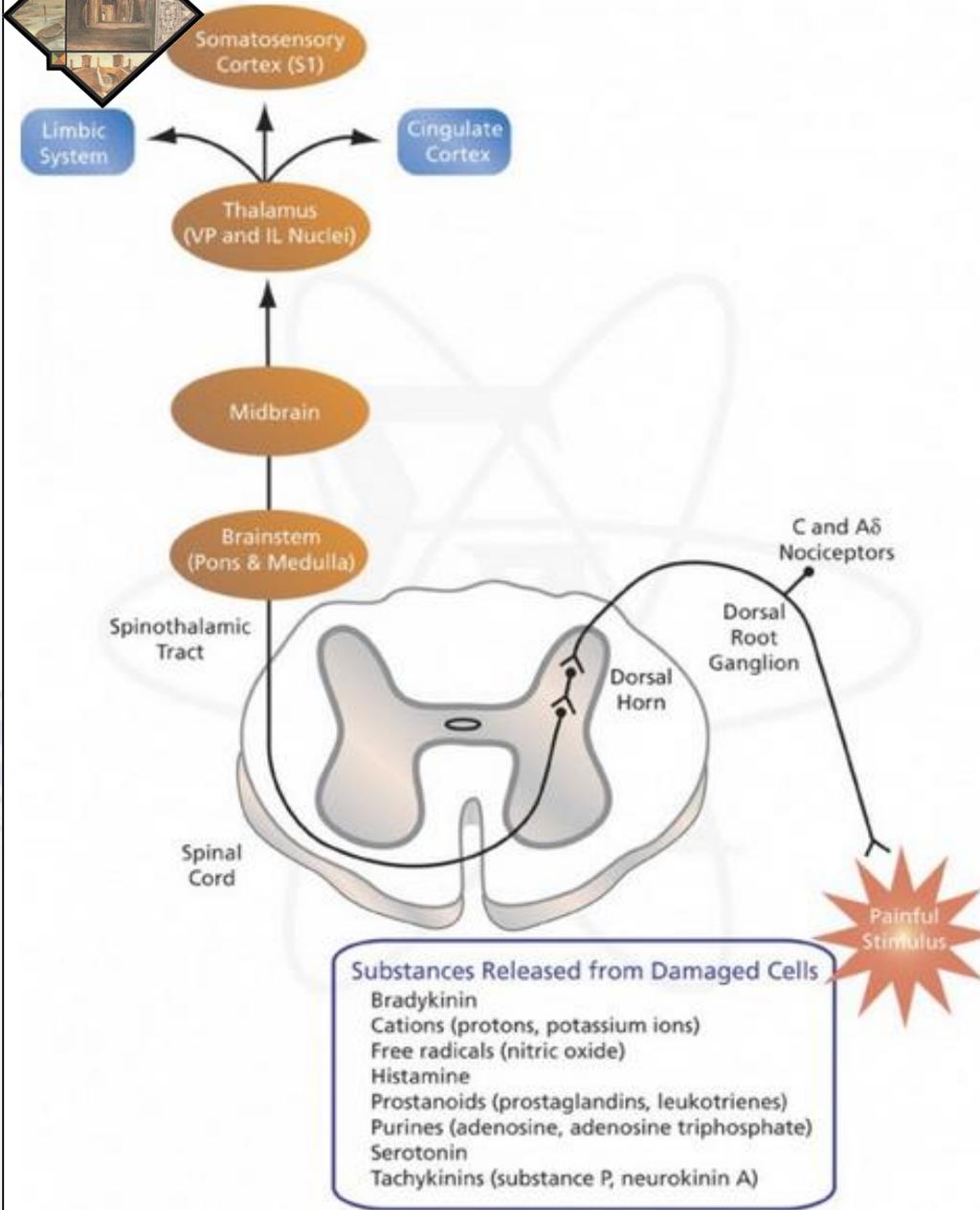
Christodoulidou M¹, Parnham A¹, Ramachandran N², Muneer A¹.

⊕ Author information

Abstract

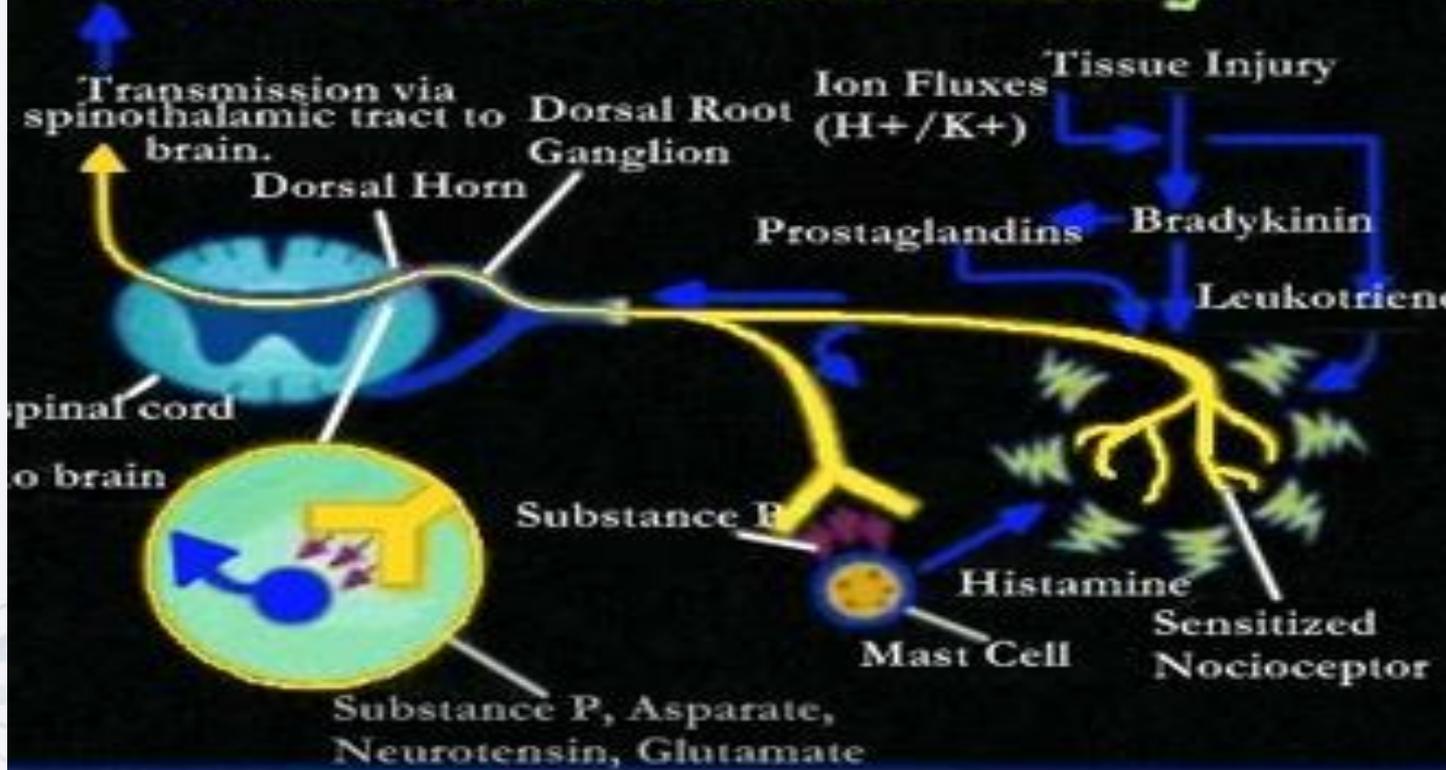
We describe the case of a man aged 43 years who presented with a 2-week history of a palpable lump in the right proximal penile shaft. This was preceded by a 6-month history of perineal pain, accompanied by erectile dysfunction. An urgent MRI scan of his penis identified a thrombus within the right crus and corpus of the penis. His thrombophilia screen was normal. The patient was started on oral anticoagulation and a phosphodiesterase inhibitor (PDE-5i) to prevent thrombus progression and maintain erectile function. At 5 months, the patients' symptoms had resolved and an MRI showed a reduction in the thrombus size. MRI is a useful imaging modality to diagnose a thrombus within the corpus cavernosum in patients presenting with a history of penile and perineal pain together with a palpable lump. The non-enhancement of the lesion helps to differentiate this from alternative rare lesions within the penis and perineum.

VIE NOCICETTIVE



Sensibilizzatori delle fibre nocicettive

Pain Neurochemistry



Prostaglandine:
dall'Acido
Arachidonic;
Leucotriene:
dall'Acido
Arachidonic;
Sostanza P:
dalla afferenza
primaria

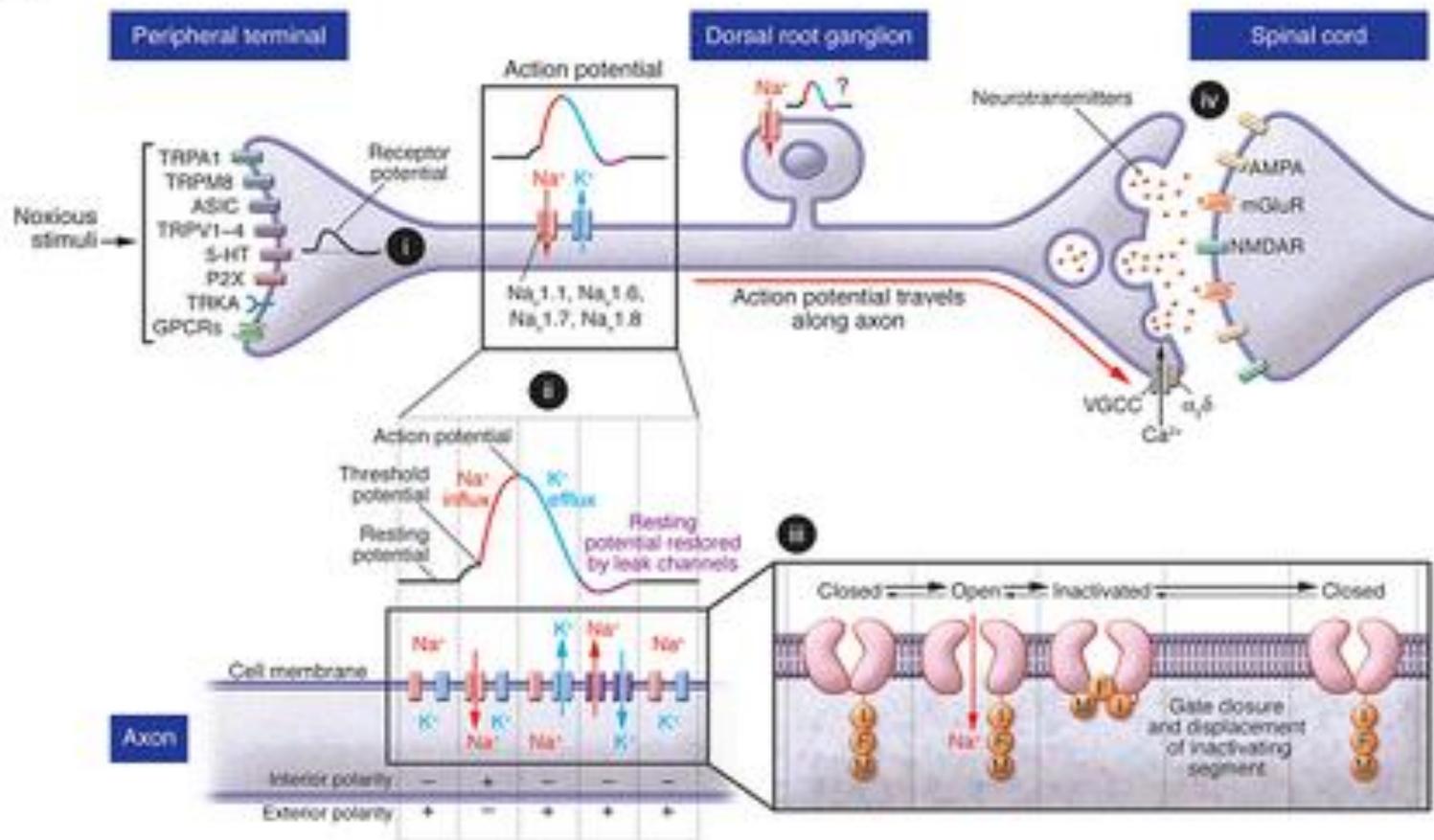
Mediatori chimici attivano o sensibilizzano i nocicettori dopo lo stimolo doloroso. Scambio di ioni di sodio e potassio (depolarizzazione e ripolarizzazione) sulla membrana della via afferente. → Potenziale di Azione e Generazione dell'impulso.

I FANS prevengono il dolore inibendo il metabolismo dell'Acido Arachidonic in Prostaglandine (inibizione dell'enzima Ciclo-ossigenasi);

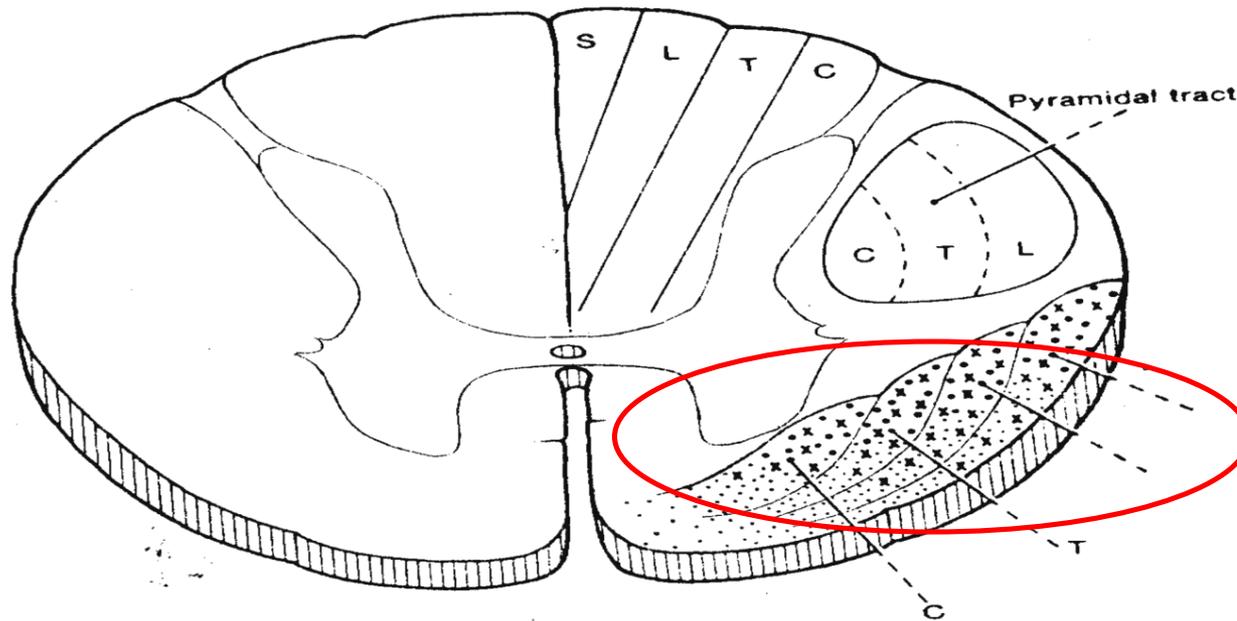
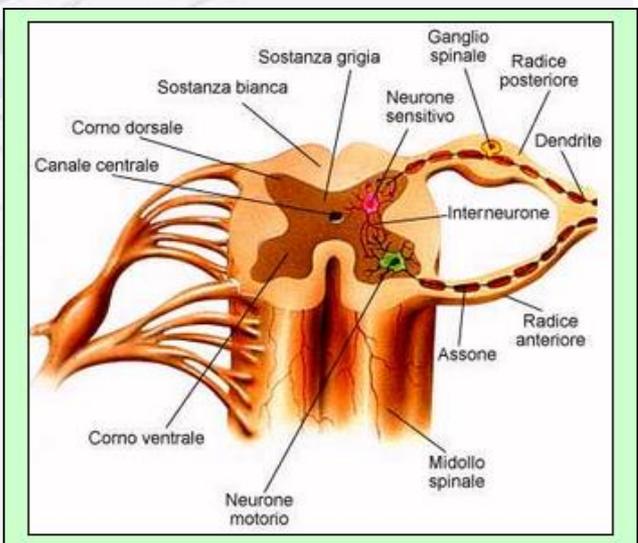
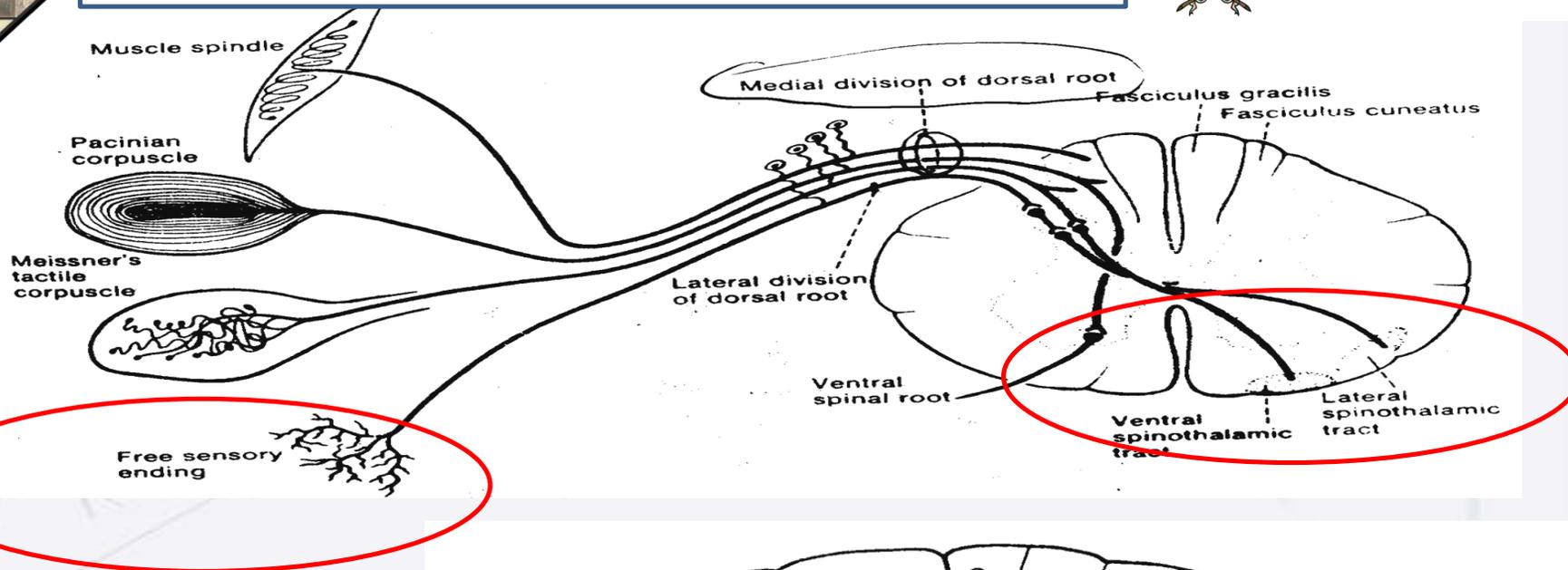
I FANS non hanno effetto sulla Lipossigenasi coinvolta nella produzione di Leucotriene .



CANALI IONICI NELLE VIE NOCICETTIVE E SINAPSI DELLE AFFERENZE A LIVELLO DORSALE NEL MIDOLLO SPINALE



VIE SENSITIVE AFFERENTI ARRIVANO AL MIDOLLO SPINALE NELLE RADICI POSTERIORI





IL SISTEMA ANTIDOLORIFICO È ATTIVATO DA MEDIATORI CHIMICI ENDORFINICI:

I RECETTORI PER LE ENDORFINE SONO SITUATI NELLE CORNA POSTERIORI DEL MIDOLLO, NEL TRONCO ENCEFALICO E NEL TALAMO.

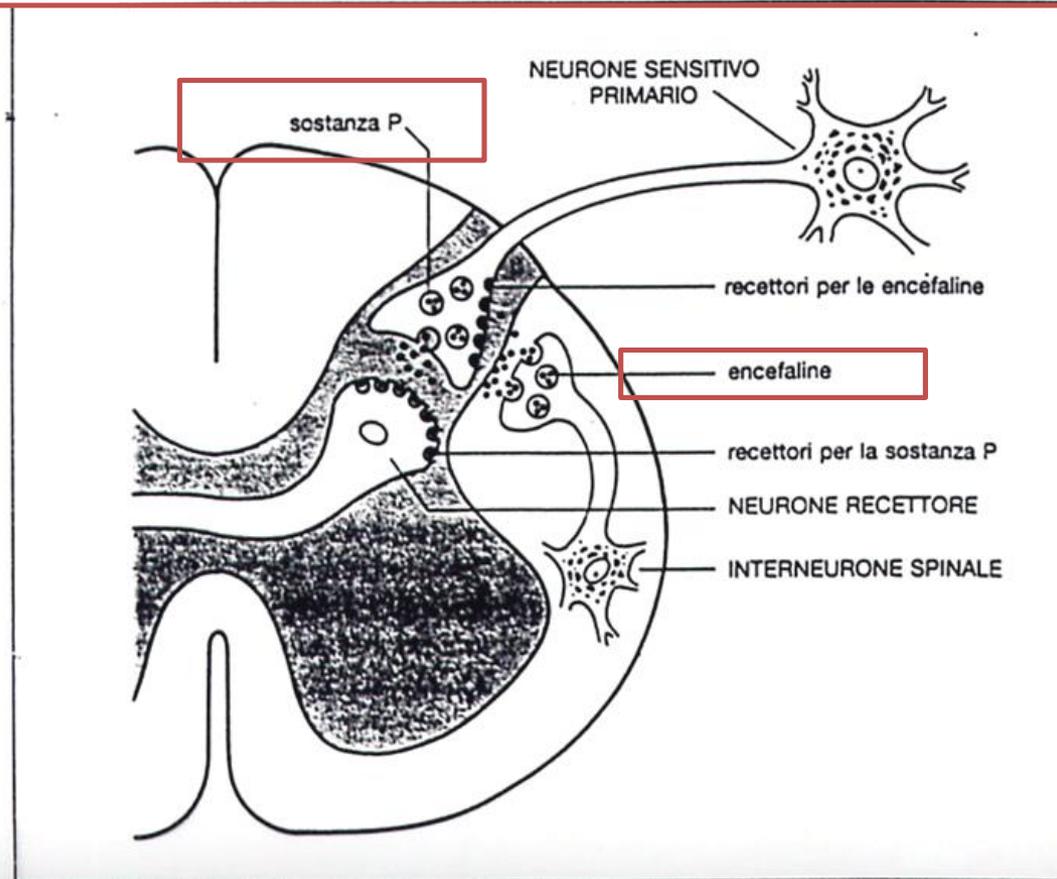


Figura 8.7 Meccanismi teorici di azione delle encefaline (endorfine) e della morfina sulla trasmissione degli impulsi dolorosi dalla periferia verso il sistema nervoso centrale. ~~Interneuroni spinali contenenti encefaline contraggono sinapsi con i terminali delle fibre dolorifiche e inibiscono il rilascio dell'ipotetico trasmettitore, la sostanza P. Ne consegue che il neurone a cui giungono le afferenze a livello del corno dorsale riceve una minore stimolazione eccitatoria di tipo dolorifico, trasmettendo meno impulsi dolorifici al cervello. La morfina si lega ai recettori encefalinerfici non occupati, mimando così l'effetto di soppressione del dolore normalmente causato dall'azione dell'encefalina, un oppioide endogeno.~~



Sistema delle sensibilità generali: funzioni nocicettive (sistema spino-talamico) antinocicettive (sistema lemniscale): **TEORIA DEL CANCELLO**



A) TEORIA DEL CANCELLO "gate control"

Sulle Cellule del 4° e 5° Strato di Rexed, da cui origina il Fascio Spino-Talamico terminano: 1) Fibre C (nocicezione) e 2) Fibre A (tatto-propriocezione). Inviando al sistema impulsi eccitatori.

Neuroni Intercalari della Sostanza Gelatinosa di Rolando, a ridosso dello strato 4°:

→ con i loro terminali inviano impulsi inibitori sulle Fibre A e C.

Le Fibre A inviano collaterali agli interneuroni con impulsi eccitatori.

Le Fibre C inviano collaterali agli interneuroni con impulsi inibitori.

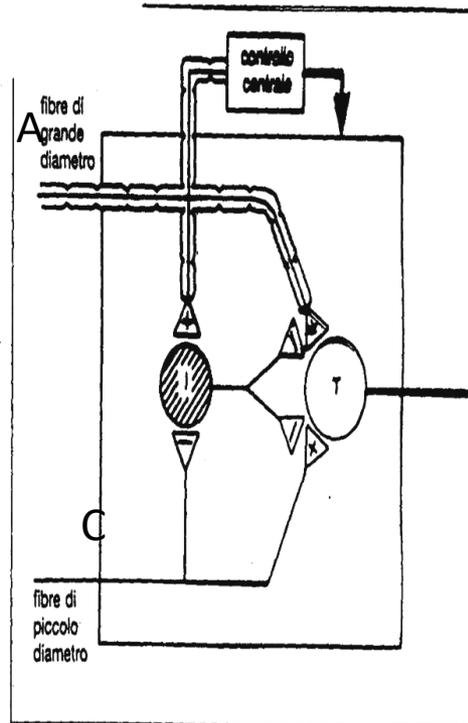


Figura 8.5 La teoria del "gate control" di Melzack e Wall: uno stimolo cutaneo attiva fibre di diametro sia piccolo che grande. Se lo stimolo è lieve, predomina l'imput delle fibre di grande diametro, viene eccitato l'interneurone inibitore (I) e la cellula preposta alla trasmissione non scarica. Se invece lo stimolo è intenso, predomina l'imput delle fibre di piccolo diametro, gli interneuroni inibitori sono inefficaci e viene attivata la cellula di trasmissione (T), con conseguente percezione del dolore. (Da Fields e Levine, per gentile concessione).

- Normalmente la **scarica delle fibre A prevale** su quella delle fibre C → Interneuroni attivati inibiscono la scarica delle cellule nocicettive : **«IL CANCELLO DEL DOLORE È CHIUSO».**
- Quando sono presenti **stimoli nocicettivi provenienti dai recettori periferici**, la situazione si inverte → La **scarica delle fibre C prevale** sulla scarica delle fibre A: gli interneuroni sono inibiti → gli impulsi possono attivare le cellule del sistema spino-talamico: **«IL CANCELLO DEL DOLORE. È APERTO».**
- *Teoria del Gate Control, Melzack&Wall, 1966*



Spino-talamico

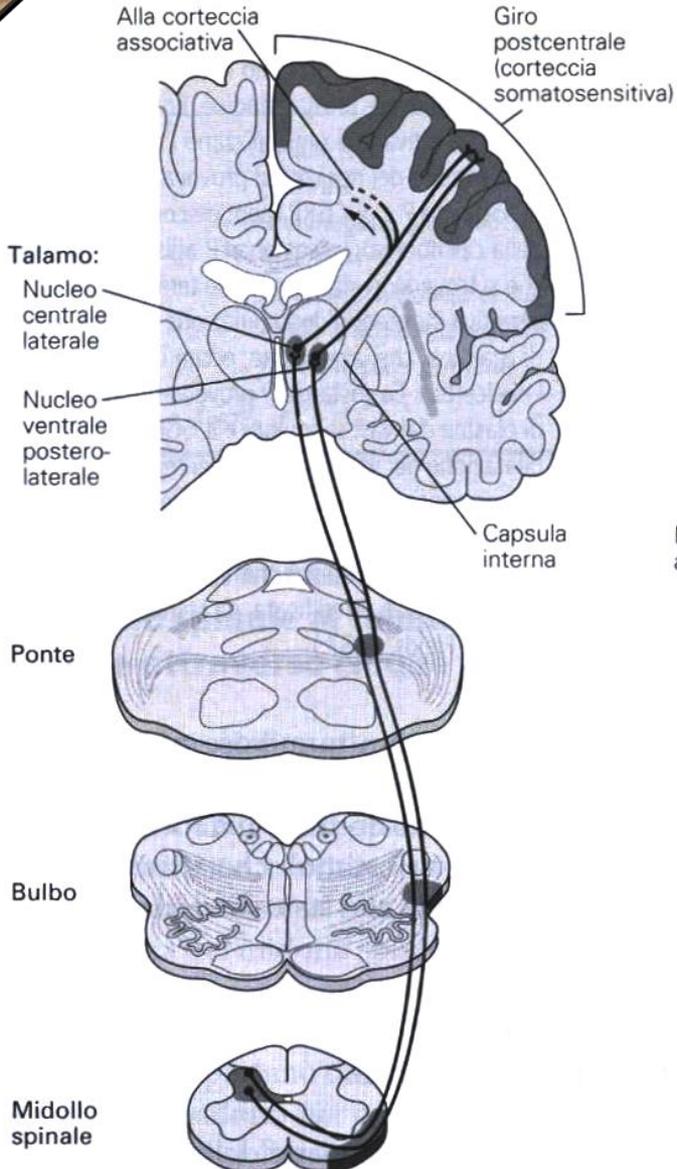


Le vie del dolore: tratto spinotalamico

o tratto **neospinotalamico:**

- dolore precoce (rapida velocità di conduzione tramite $A\delta$).
- ha una elevata discriminazione.
- sensazione termica

(associazione degli aspetti **discriminativi e cognitivi** allo stimolo doloroso).





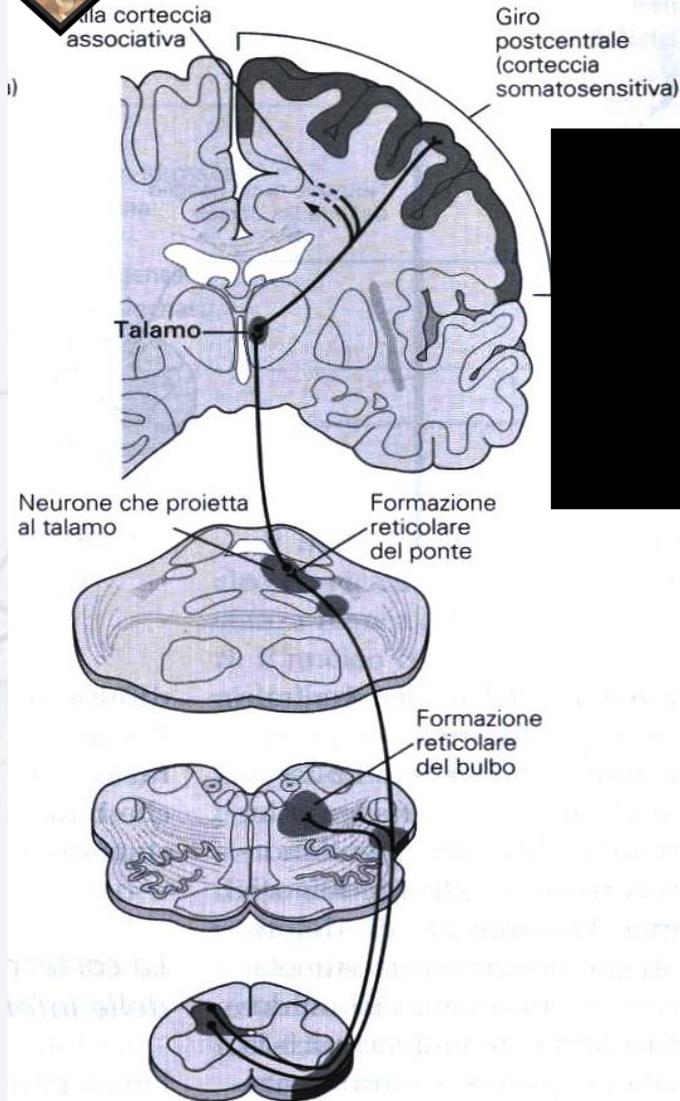
Spino-reticolare



Le vie del dolore: tratto spino-reticolare

o tratto **paleospinotalamico** (spino-reticolo-talamo):

- dolore lento e poco localizzato(fibre C).
- Sinapsi a livello della formazione reticolare, poi ai **nuclei intralaminari** (aspecifici) del talamo.
- Poi proietta diffusamente: zone limbiche, corteccia orbito-frontale (**associazione del comportamento emotivo allo stimolo doloroso**).



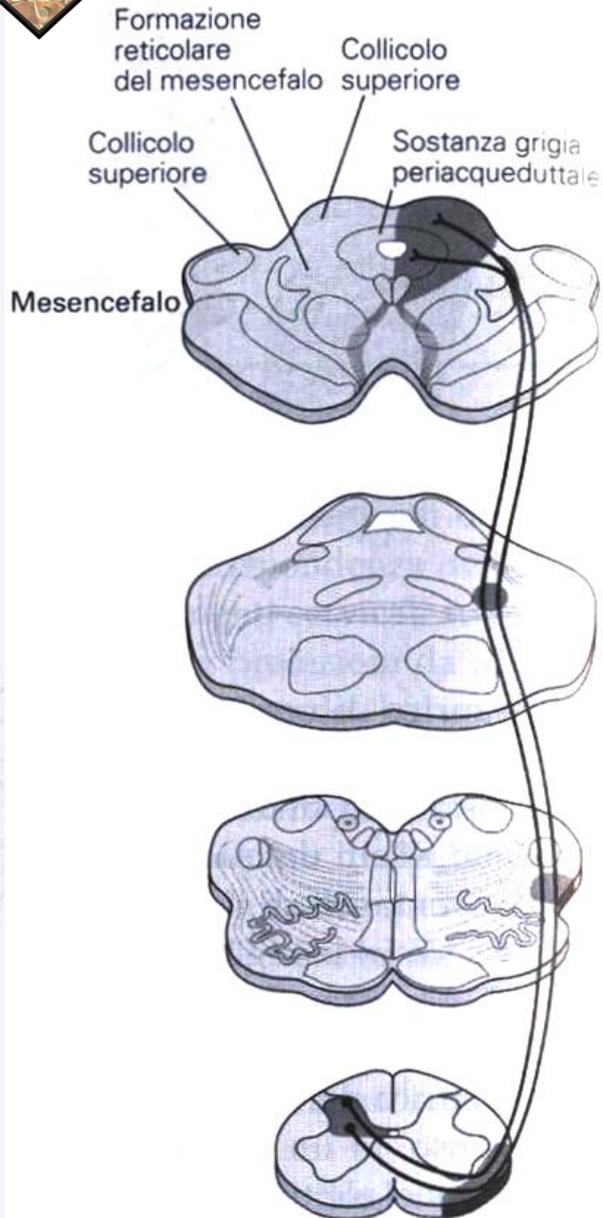


Spino-mesencefalico



Le vie del dolore: tratto spino-mesencefalico

- Da sostanza grigia periacquedottale (PAG) e formazione reticolare a nuclei parabrachiali e di qui all'AMIGDALA:
- **COMPONENTE AFFETTIVA DEL DOLORE**



Funzioni del sistema limbico



Sistema limbico: alcune regioni del diencefalo e del telencefalo che “**coordinano le afferenze sensoriali con le reazioni corporee e le necessità viscerali**” (Papez) e che “**rappresentano il luogo di origine delle emozioni**” (Fulton 1951).

il concetto di Sistema Limbico non è tanto morfologico, quanto fisiologico e psicologico. Tale porzione del Sistema Nervoso Centrale interviene nell’elaborazione di tutto l’insieme dei comportamenti correlati con la sopravvivenza della specie:

elabora le emozioni piacevoli e spiacevoli (anche il dolore) e

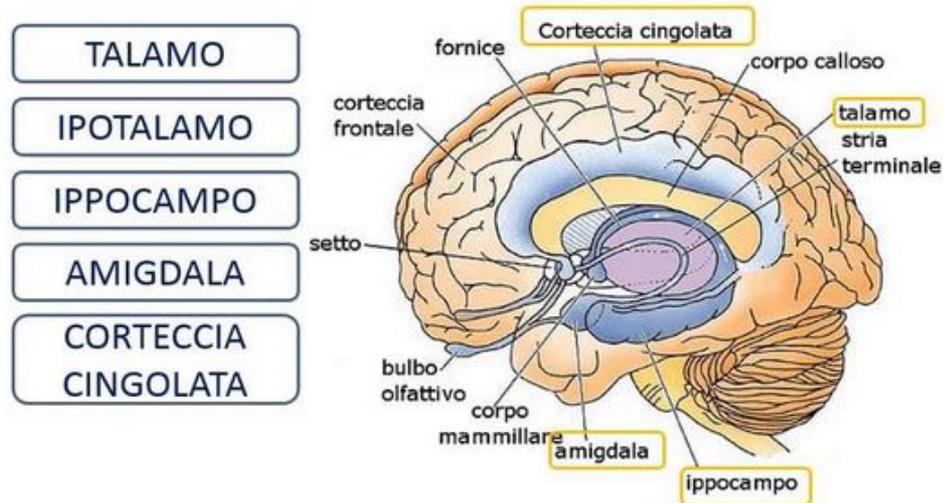
le manifestazioni vegetative che ad esse si accompagnano ed

è coinvolto

nei processi di memorizzazione

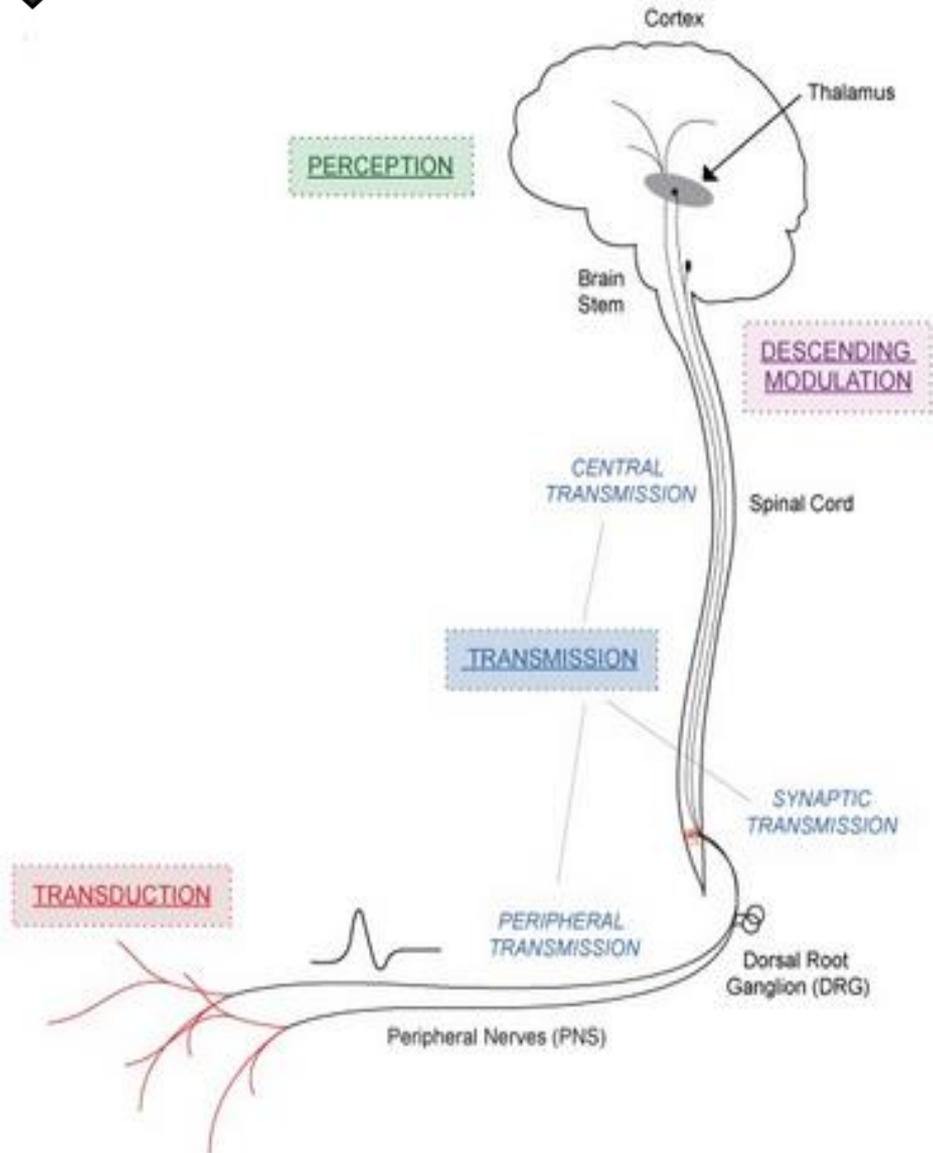
IL SISTEMA LIMBICO

ALCUNE STRUTTURE IMPLICATE





PROCESSI DI MODULAZIONE DEL DOLORE



MODULAZIONE: 5 FASI:

- 1) Transduzione,
- 2) Conduzione,
- 3) Trasmissione,
- 4) Modulazione,
- 5) Percezione.

Mc Caffery & Pasero, 1999



DOLORE NEUROPATICO

**Dolore indotto o causato
da una lesione primitiva o da una disfunzione
del sistema nervoso**



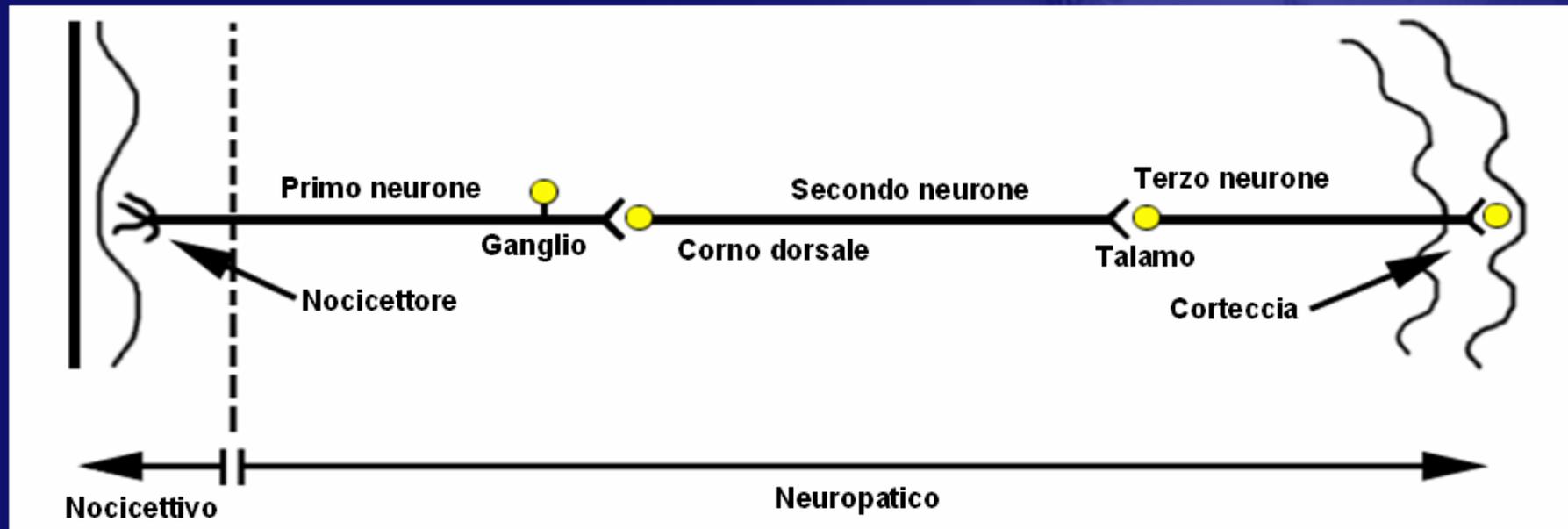
**centrale (dolore centrale)
periferico (dolore neuropatico periferico)**

IASP classification of chronic pain, 1994



Dolore Nocicettivo

i recettori del dolore svolgono il loro compito, segnalando al centro che i tessuti circostanti sono esposti a danno



Dolore Neuropatico

una lesione del sistema nervoso provoca attività anormale direttamente lungo le vie periferiche o centrali che trasmettono il dolore



Sindrome da compressione
del nervo mediano nel tunnel cariale

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE NEUROPATICO in base alla localizzazione della lesione





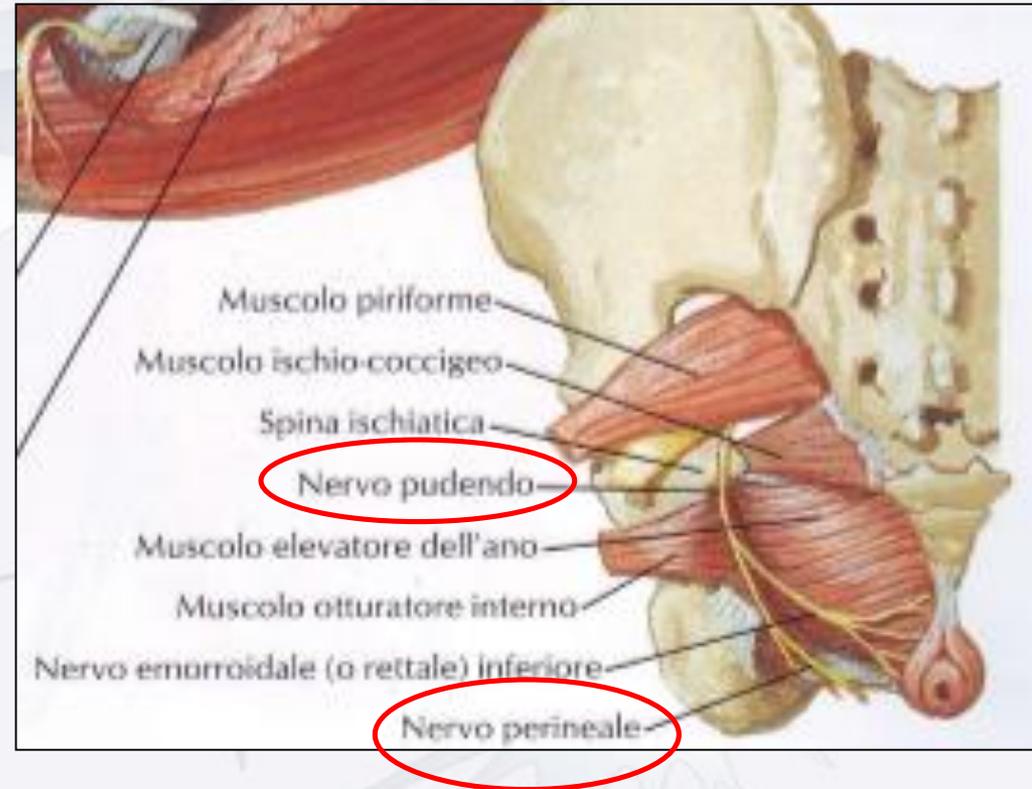
Neuropatia/Nevralgia del pudendo da intrappolamento o altre cause 1



- **SINDROME DI ALCOCK** (**sindrome da intrappolamento del nervo pudendo**):
- CAUSE:
- **Danno meccanico ripetuto** (anni o mesi di bicicletta)
- **Danno da compressioni anche malformative nel bacino**;
- **Nevralgia post-herpetica**;

Qualsiasi causa per lo sviluppo di **neuropatia periferica** (diabete, disimmunità, neuropatia iatrogena, ...)

- (*Hruby et al, Urology, 2005*)

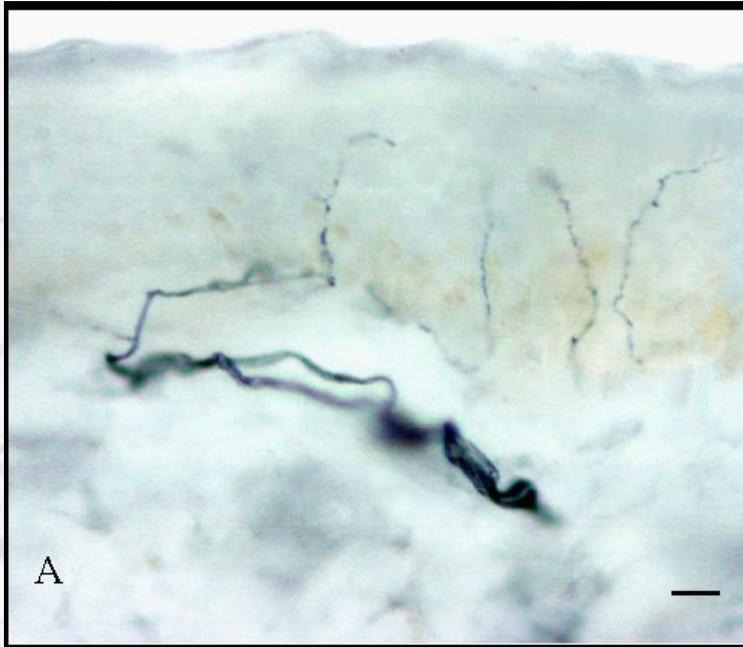




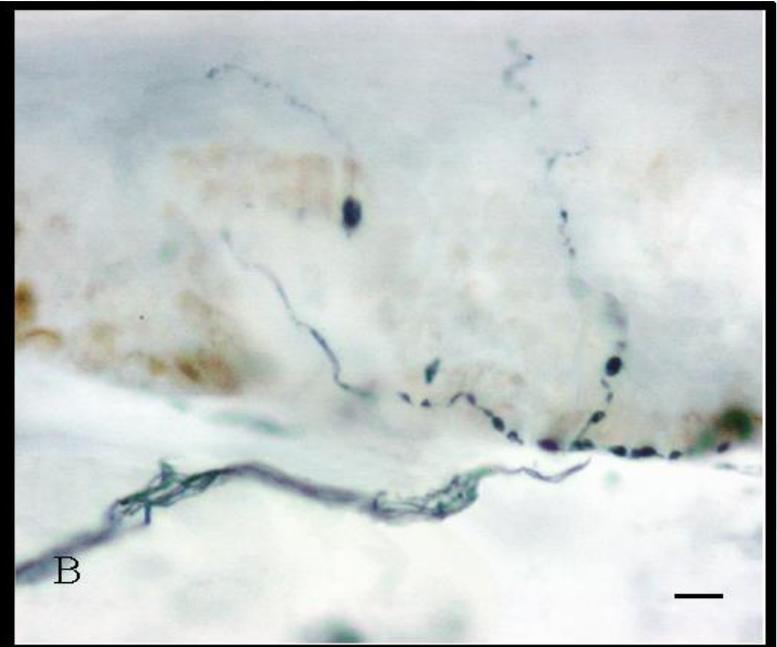
Morfologia delle IENF

con PGP 9.5

*(cute al microscopio
immunoistochimica convenzionale)*



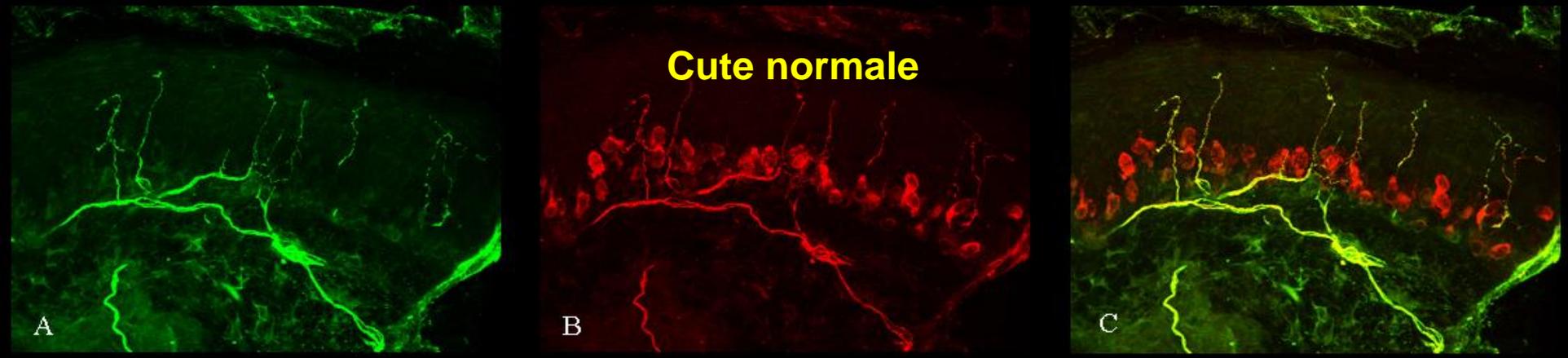
Normale



Neuropatico



Co-localizzazione tra PGP 9.5 e β -tubulina in sezioni di cute (*immunofluorescenza*)





Il dolore neuropatico da lesione centrale.



- Lesioni post-centrali talamiche e talamo-corticali : notevole ripercussione nella dimensione affettivo-emozionale che modula il dolore
- Il dolore fa soffrire senza “sensazione del dolore” in un paziente con lesione post-centrale

Lesioni Vascolari, ischemiche,
emorragiche,

Tumori (gliomi,..),

Traumatiche,

Infezioni .

Danno del complesso

nucleare ventro-posteriore

(ventro-caudale) del talamo.





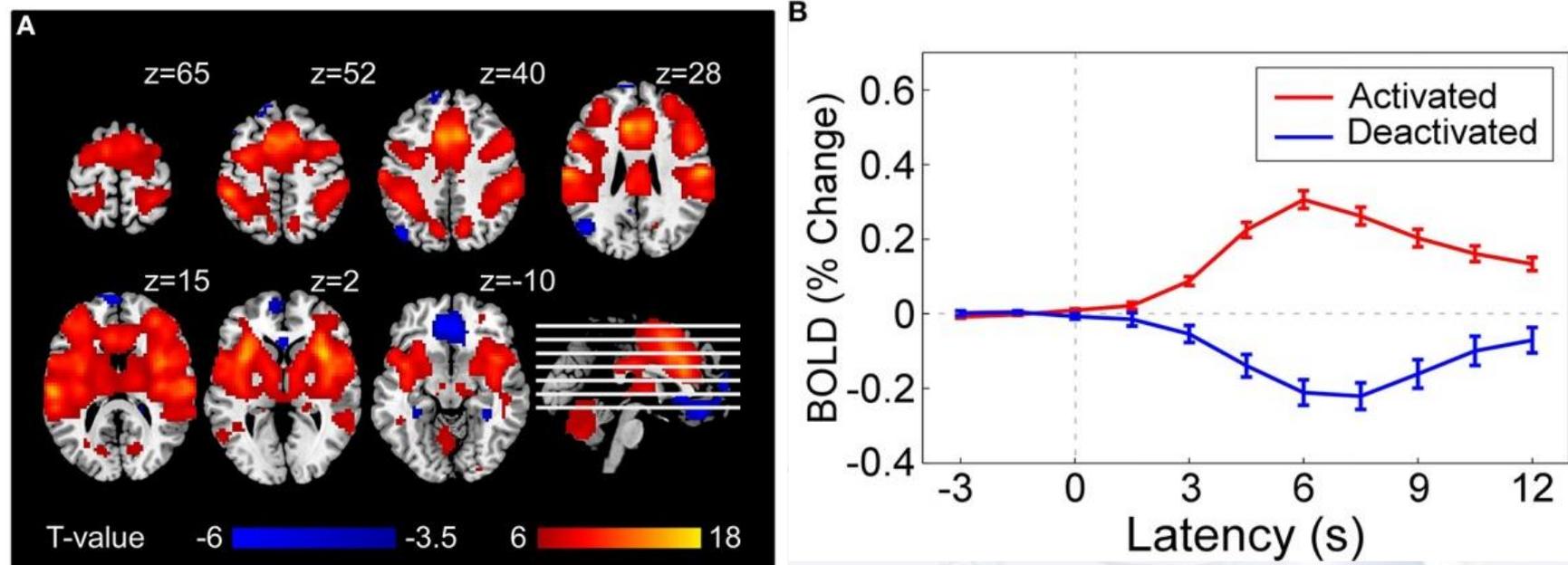
[Front Comput Neurosci.](#) 2016; 10: 32.

Published online 2016 Apr 14. doi: [10.3389/fncom.2016.00032](https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00032)

Decoding Subjective Intensity of Nociceptive Pain from Pre-stimulus and Post-stimulus Brain Activities

Figure 3

[Yiheng Tu](#),^{1,2,†} [Ao Tan](#),^{1,2,†} [Yanru Bai](#),^{1,3} [Yeung Sam Hung](#),² and [Zhiguo Zhang](#)^{1,*}

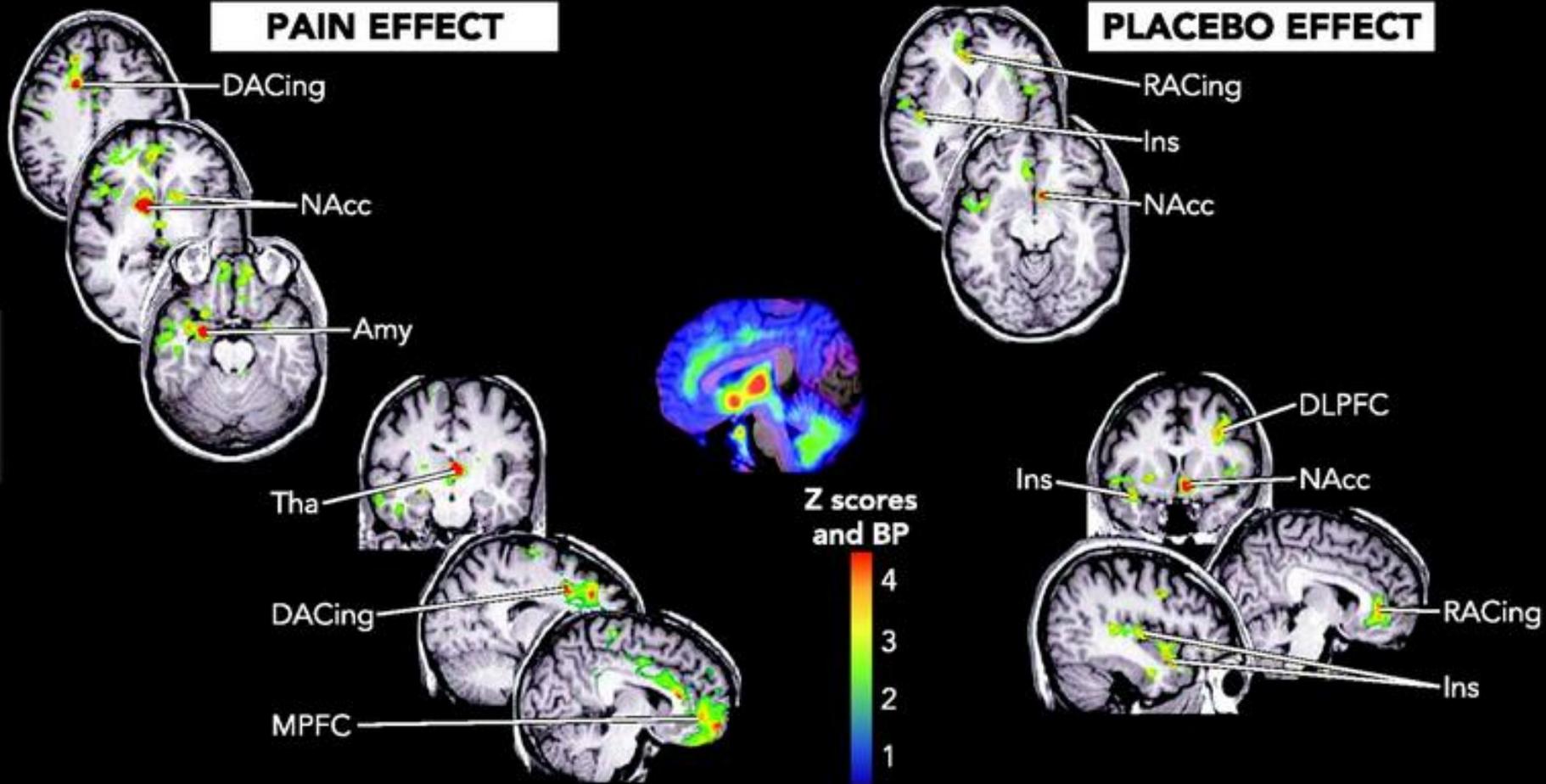


(A) Statistical result of brain regions activated (red) and deactivated (blue) by nociceptive pain following a conventional GLM analysis in SPM8, which represents the voxel-wise t-statistics of GLM model coefficients ...



Risonanza Magnetica funzionale

Stimolo doloroso vs Placebo

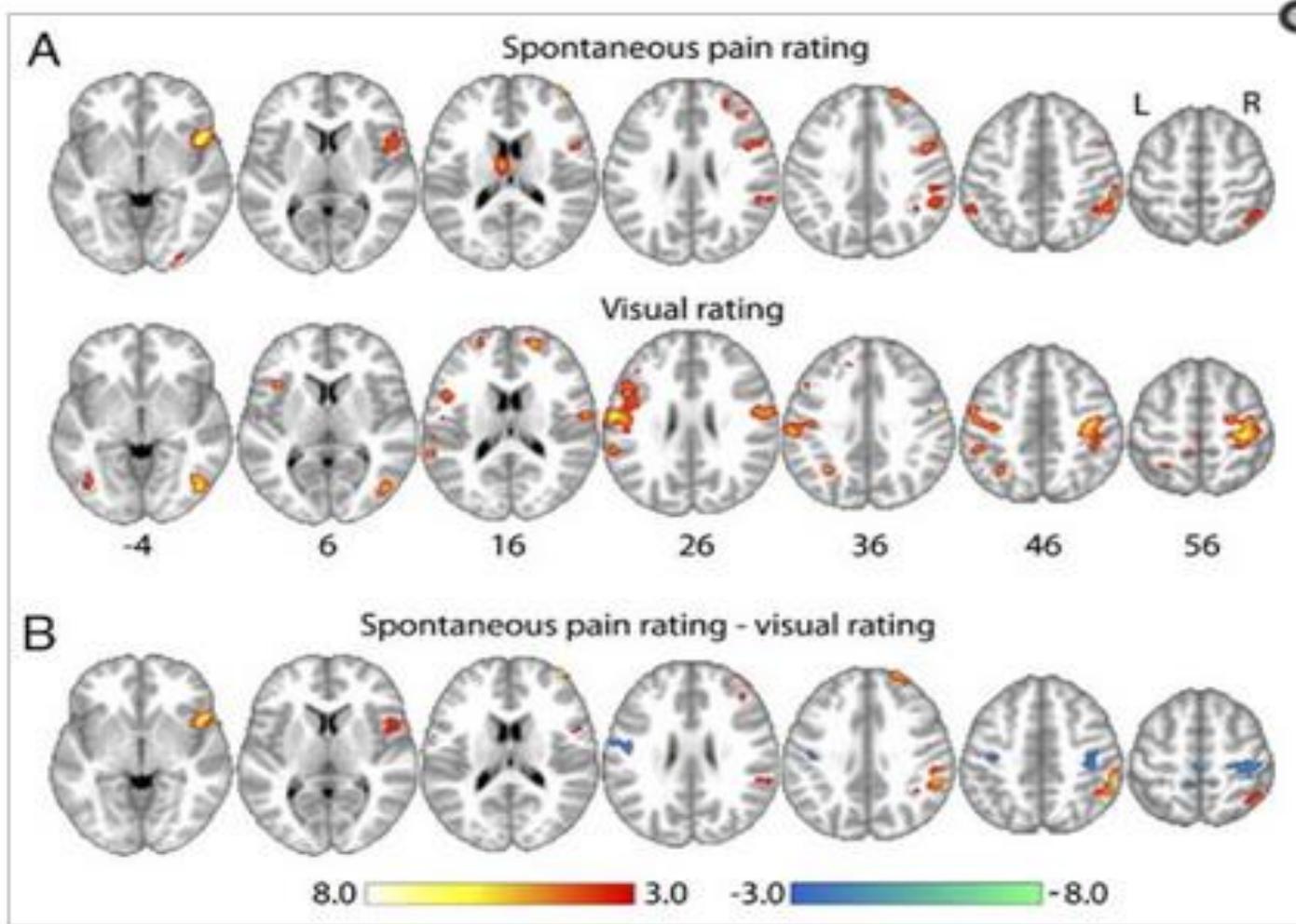




Brain Functional and Anatomical Changes in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome

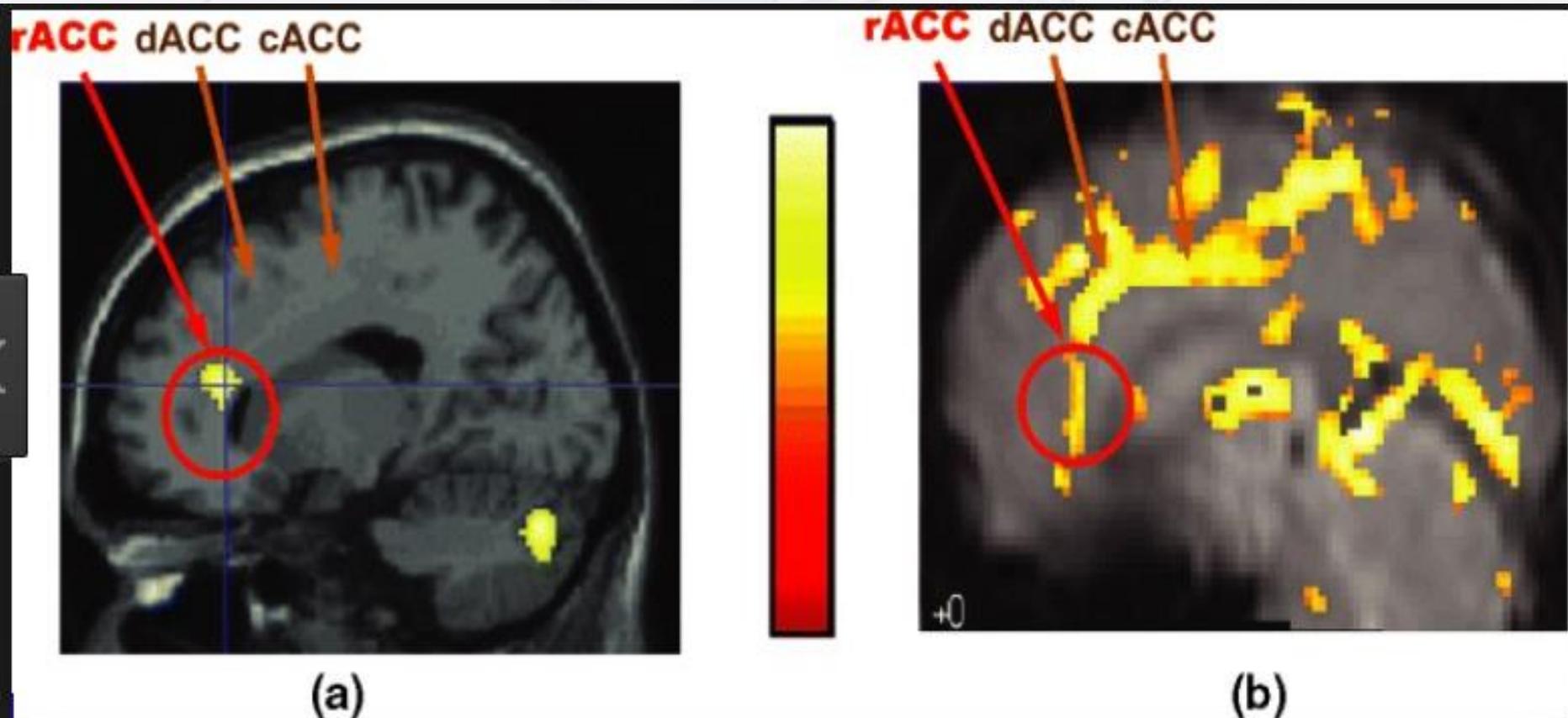
J Urol, 2011

Melissa A. Farmer, Mona L. Chanda, Elle L. Parks, Marwan N. Baliki, A. Vania Apkarian,[†] and Anthony J. Schaeffer^{*,§||}



Group brain activity maps for spontaneous pain and visual rating tasks in CP/CPPS. *A*, group average task. *B*, contrast between pain and visual tasks shows areas that were more specifically active during anterior insula and parietal regions. Regions with higher activity during visual task (visual - pain) are shown in blue.

Dolore: Segnali di effetto placebo e di stimoli dolorosi osservati mediante PET *(Positron Emission Tomography)*





Perdita di neuroni corticali nel dolore cronico



Gray Matter Loss in Chronic Pain

Fibromyalgia is an intractable widespread pain disorder that is most frequently diagnosed in women.

Fibromyalgia patients demonstrated significantly less gray matter density than healthy controls in several brain regions, including the cingulate, insular and medial frontal cortices, and parahippocampal gyri.

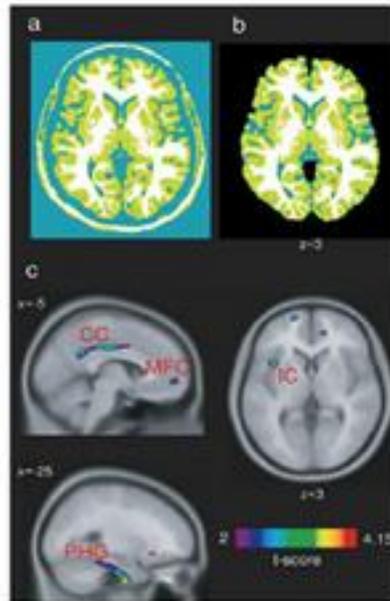


Figure 2. Head-to-head comparison of gray matter density between fibromyalgia patients and healthy control subjects. In the top panel, an example of the tissue classification procedure on one subject is shown. a. The first step of tissue classification involves gray matter (green) white matter (yellow) and CSF (blue). b. The same image after applying a mask, which removes the skull, bone, cerebellum, and brainstem. c. Statistical maps are depicted, with the threshold set at $p < 0.001$ uncorrected and superimposed on the MNI S200 T2-weighted template. A cluster analysis was used to determine significant levels (for details, see Table 1 and Materials and Methods). Left side of brain is displayed on left. Regions showing significantly less gray matter density for fibromyalgia patients than healthy controls included left parahippocampal gyrus (PHG), left and right and posterior cingulate gyri (C), left insular cortex (I), and medial frontal cortex (MFC).

Gray Matter Loss in Chronic Pain

Patients with Chronic Back Pain (CBP) showed 5–11% less neocortical gray matter volume than control subjects.

Gray matter density was reduced in bilateral dorsolateral prefrontal cortex and right thalamus.

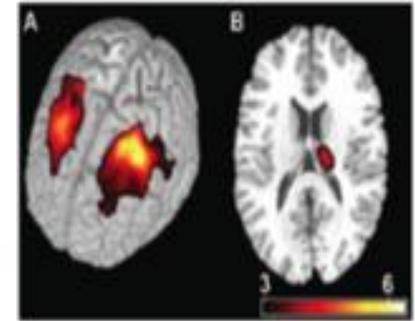
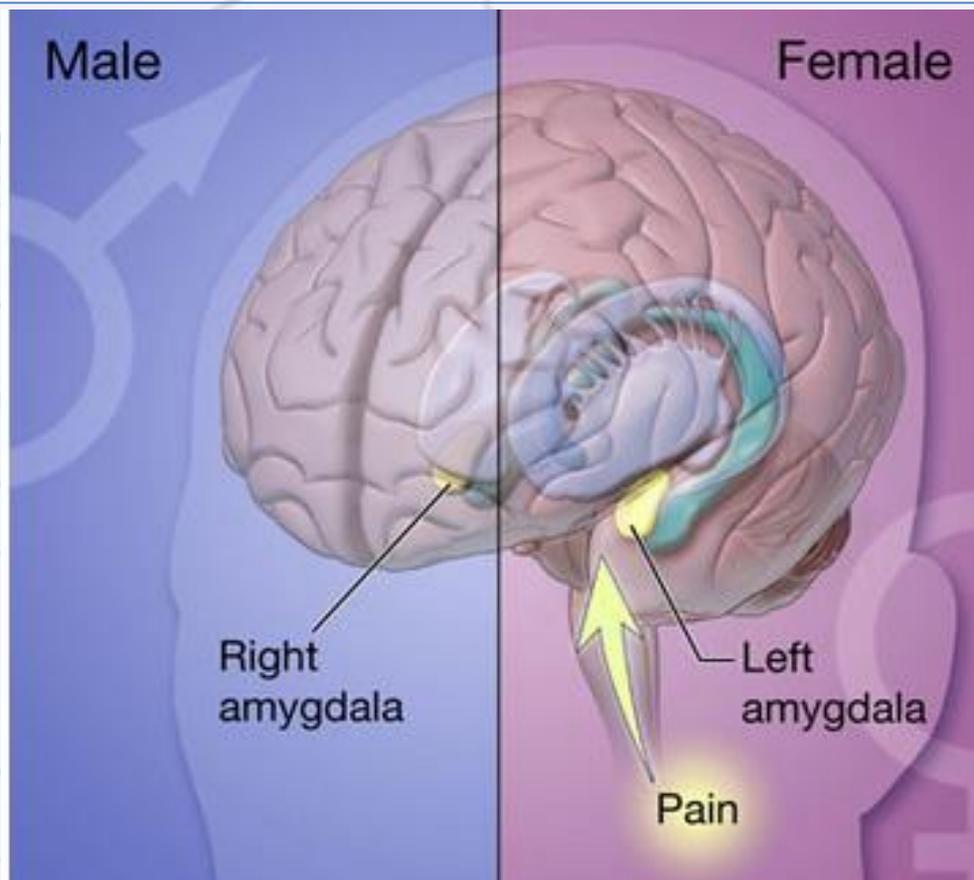


Figure 3. Regional gray matter density decreases in CBP subjects. A representative comparison of voxel-based morphometry between CBP and control subjects is shown. a. Gray matter density is bilaterally reduced in the DLPFC. The result is from a 1000 permutations-based pseudo-t-test and voxel-level contrasts when all brain gray matter voxels were compared between controls and CBP subjects. Pseudocolors highlight positive values indicate regions where gray matter density was reduced in CBP subjects (controls = 0). b. A representative comparison spatially identical to the thalamus revealed a significant decrease in gray matter density in the right anterior thalamus. A slice at the peak of decreased thalamic gray matter is shown. Pseudocolors are color coded, ranges 1–4.



Differente esperienza di dolore tra uomo e donna



Center for
Neurovisceral
Sciences & Women's
Health (CNS) at
UCLA,
Gastroenterology
June 2003

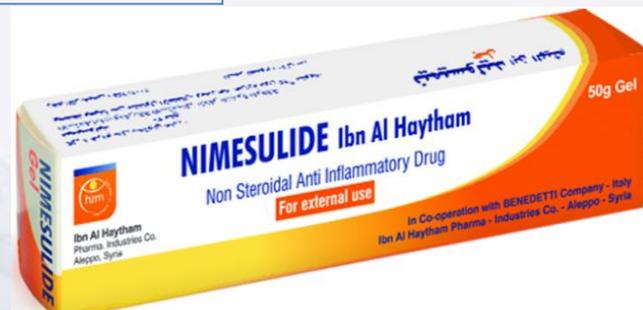
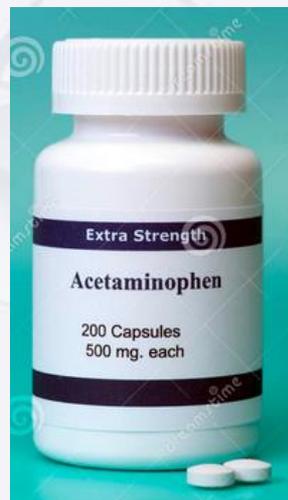
Nell'uomo l'esperienza del dolore è più attivata l'amigdala destra, maggiormente connessa alle regioni cerebrali interessate a aspetti analitici, cognitivi, all'ambiente esterno. Nella donna, l'esperienza del dolore attiva prevalentemente l'amigdala sinistra (connessa al sistema che controlla le emozioni), più connessa alle regioni del cervello associate con funzioni interne.



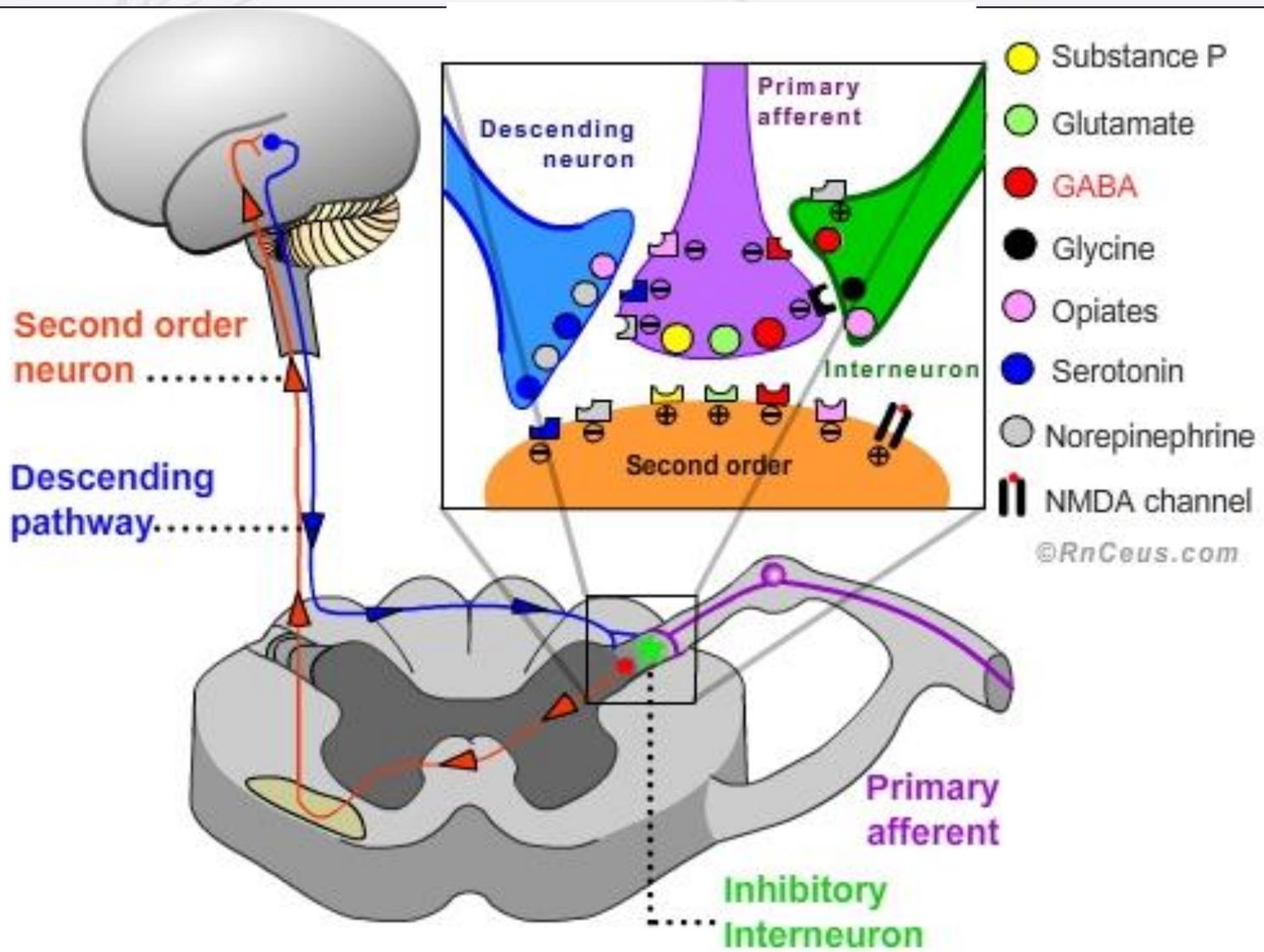
Antidolorifici [dolore nocicettivo] (prima scelta



- Ibuprofene
- Ketoprofene
- Paracetamolo
- Acido acetil-salicilico
- Nimesulide
- Acetaminofene



MODULAZIONE NOCICETTIVA



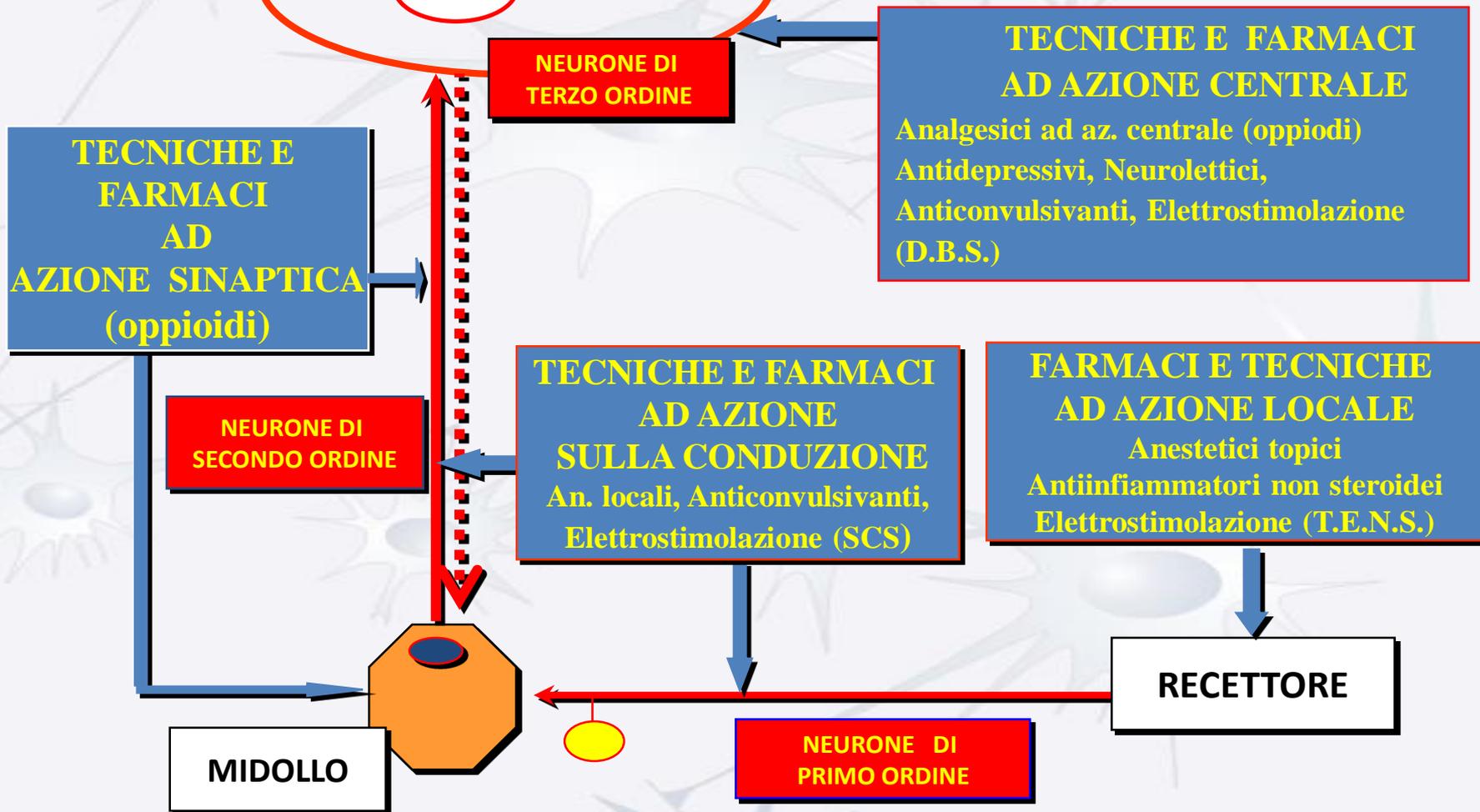


Tecniche antalgiche e livelli d'azione



TALAMO

ENCEFALO





Derivati cannabis



- Delta9-Tetraidrocannabinolo (THC) principale composto attivo
- Non solubile in acqua, effetti collaterali (psicotropi e sistemici)
- Disponibili alcuni cannabinoidi sintetici, più solubili e più potenti del THC

Ampia letteratura sulla Cannabis

Primi lavori dal 1976, studi non controllati

Ripresa di interesse su Cannabis grazie a :

1. **Identificazione e “cloning” dei recettori al THC nel SNC** e nel sistema immunitario
2. Scoperta degli endo-cannabinoidi, ligandi per i recettori della Cannabis
3. Primo rilievo della efficacia dei Cannabinoidi in un modello di Encefalopatia Allergica Sperimentale (*EAE*).



Erectile dysfunction in patients with chronic pain treated with opioids.

[Article in English, Spanish]

Ajo R¹, Segura A², Inda MD³, Margarit C⁴, Ballester P³, Martínez E⁵, Ferrández G⁶, Sánchez-Barbie Á⁷, Peiró AM⁸.

⊕ Author information

Abstract

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Chronic pain is associated with comorbidities that have an impact on the quality of life of patients and, among others, affect their sexual functioning. One of the most relevant side effects of opioid analgesics is erectile dysfunction (ED), due in part to the inhibition of the gonadal-pituitary-hypothalamic axis and the decline in testosterone levels. To evaluate ED and effectiveness of treatment in men with chronic pain treated with long-term opioids.

MATERIAL AND METHODS: Prospective observational study lasting 3 years, where the intensity of pain (visual analogue scale, 0-10cm), erectile function (IIEF-EF, range 1-30 points), quality of life (EQ-VAS, 0-100mm), quality of sexual life (MSLQ-QOL, 0-100 points), anxiety/depression (HAD, 0-21 points) and testosterone levels, was assessed in patients who reported sexual dysfunction (ED or libido modification). A 6-month follow-up was applied to each patient after administering the usual treatment in the Andrology Unit. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee and data were statistically analyzed with the GraphPad Prism 5 software.

RESULTS: ED was observed in 27.6% of patients (n=105, 57±12.2 years, mean dose of morphine equivalent=107.1±107.9mg/day, 84.3% adjuvant analgesics). After 6 months, 42% of patients showed a significant improvement after being treated with iPDE5 (48.5%) and/or testosterone gel (81.8%), with a resolution rate of 31% (p=0.000). A positive correlation was observed between the improvement of IIEF and quality of sexual life (55.5±25.7 points, p=0.000), as well as anxiety (7.4±4.3 points, p=0.048). No significant changes were observed in the levels of testosterone, in the levels of pain nor in the quality of life, which remained moderate.

CONCLUSIONS: Erectile function and quality of sexual life, as well as anxiety, improved in patients treated chronically with opioids after administering andrological treatment. The management of patients with pain should include a review of their sexual health history given the significant emotional impact posed to the patient, the impact on their overall quality of life and its good clinical response to an interdisciplinary treatment.



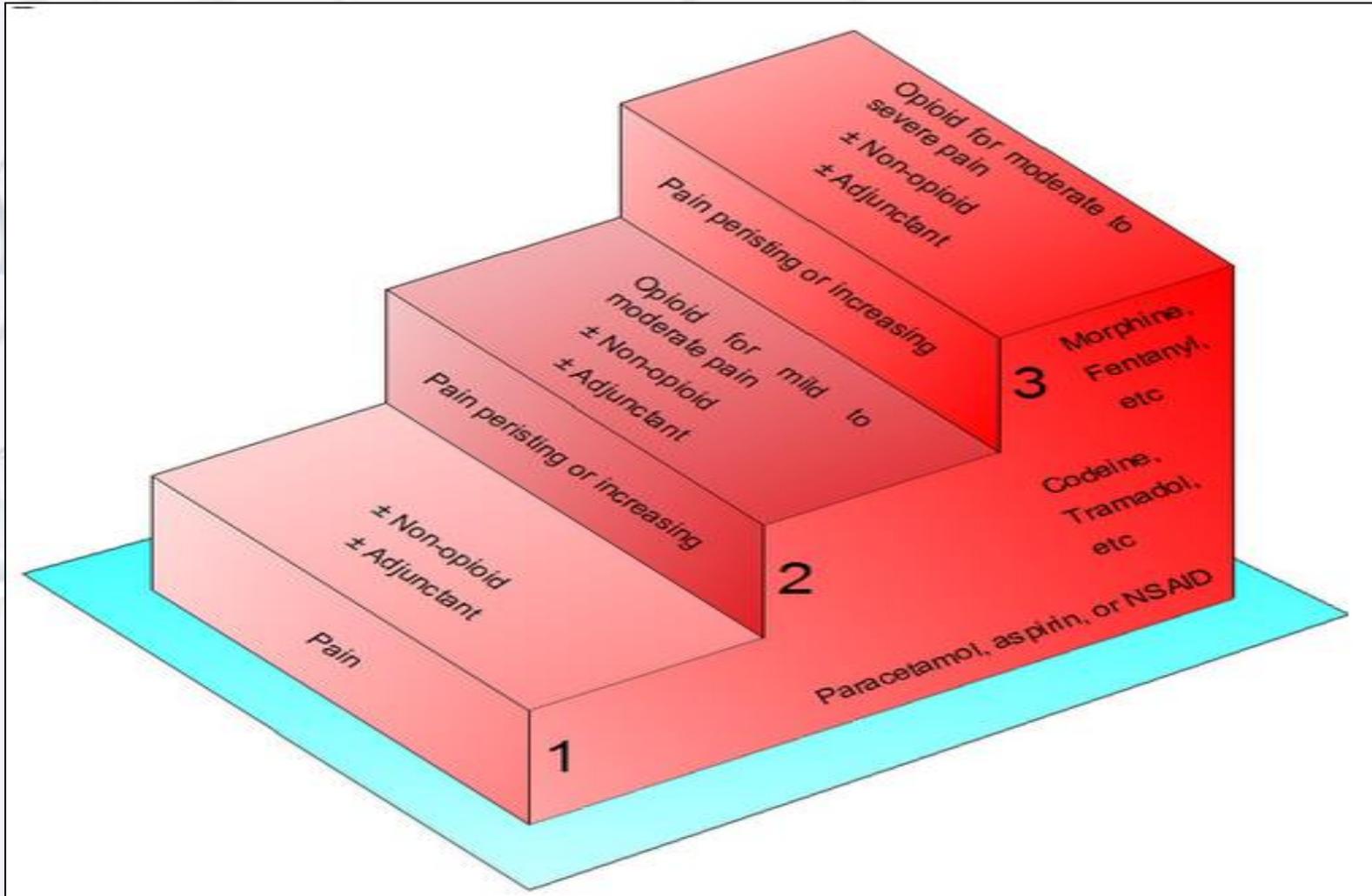
Linee guida per uso e monitoraggio degli analgesici oppioidi

- **1. identificare la causa del dolore cronico,**
- **2. documentare che la terapia non narcotica si è dimostrata inadeguata,**
- **3. acquisire e documentare il valido consenso del paziente,**
- **4. scegliere inizialmente un narcotico debole *per os* combinandolo a un analgesico non narcotico,**
- **5. usare un narcotico più potente *per os* se quello più debole risulta inefficace,**
- **6. aumentare gradualmente il dosaggio giornaliero per ottenere una dose di mantenimento stabile che sia effettivamente in grado di controllare il dolore,**
- **7. monitorare il paziente regolarmente (almeno ogni mese) per la sedazione, la funzione motoria e gli effetti collaterali,**
- **8. uso concomitante di farmaci adiuvanti e altre terapie del dolore,**
- **9. evitare benzodiazepine e sedativi ipno-induttori**

(Dolore cronico Jensen, Wilson, Rice, 2003, modificato da Tennant e Uelmen, 1983)



Scala per approccio terapeutico al dolore nocicettivo





Ropivacaina efficace nel dolore dopo varicocelelectomia microchirurgica



Dovepress

open access to scientific and medical research

Journal of Pain Research

J Pain Res. 2017; 10: 1515-1519.

PMCID: PMC5505161

Published online 2017 Jul 3. doi: [10.2147/JPR.S131692](https://doi.org/10.2147/JPR.S131692)

(2017)

Efficacy and safety of 0.75% ropivacaine instillation into subinguinal wound in patients after bilateral microsurgical varicocelelectomy: a bi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Wan Shou Cui,^{1,*} Yu Seob Shin,^{2,3,*} Jae Hyung You,³ A Ram Doo,⁴ Kiran Kumar Soni,³ and Jong Kwan Park³[Author Information](#) ▶ [Copyright and License Information](#) ▶

Abstract

Go to:

Objective

To evaluate the efficacy and safety of 0.75% ropivacaine instillation into inguinal wound in patients who have undergone bilateral microsurgical varicocelelectomy.

Patients and methods

Eighty-five men who were screened for bilateral varicoceles from March 2015 to July 2016 were randomized for the treatment. All patients underwent inguinal varicocelelectomy by general anesthesia. After ligation of the internal spermatic veins from the spermatic cord, additional delivery of testis through inguinal incision site was done to ligate external spermatic veins and gubernacular veins. Before repairing external oblique aponeurosis, 6 mL of 0.75% ropivacaine and 6 mL of normal saline were instilled under the fascia and around the funiculus (spermatic cord) by a randomized and double-blind method. Visual analog scale (VAS) pain score and Prince Henry Pain Score (PHPS) were used for evaluating operative sites at 1, 2, 4, and 8 hours and 7 days after surgery. Safety and tolerability were evaluated throughout the course of this study by assessing adverse events.

Results

A total of 55 men completed the study. Of these 55 men, 31 received instillation of ropivacaine on the left operative site, while 24 received instillation of ropivacaine on the right operative site. VAS pain scores and PHPS in the ropivacaine-instilled operative site were significantly lower compared to those obtained with placebo at 2, 4, and 8 hours after surgery. In general, instillation of ropivacaine was safe and well tolerated in patients.

Conclusion

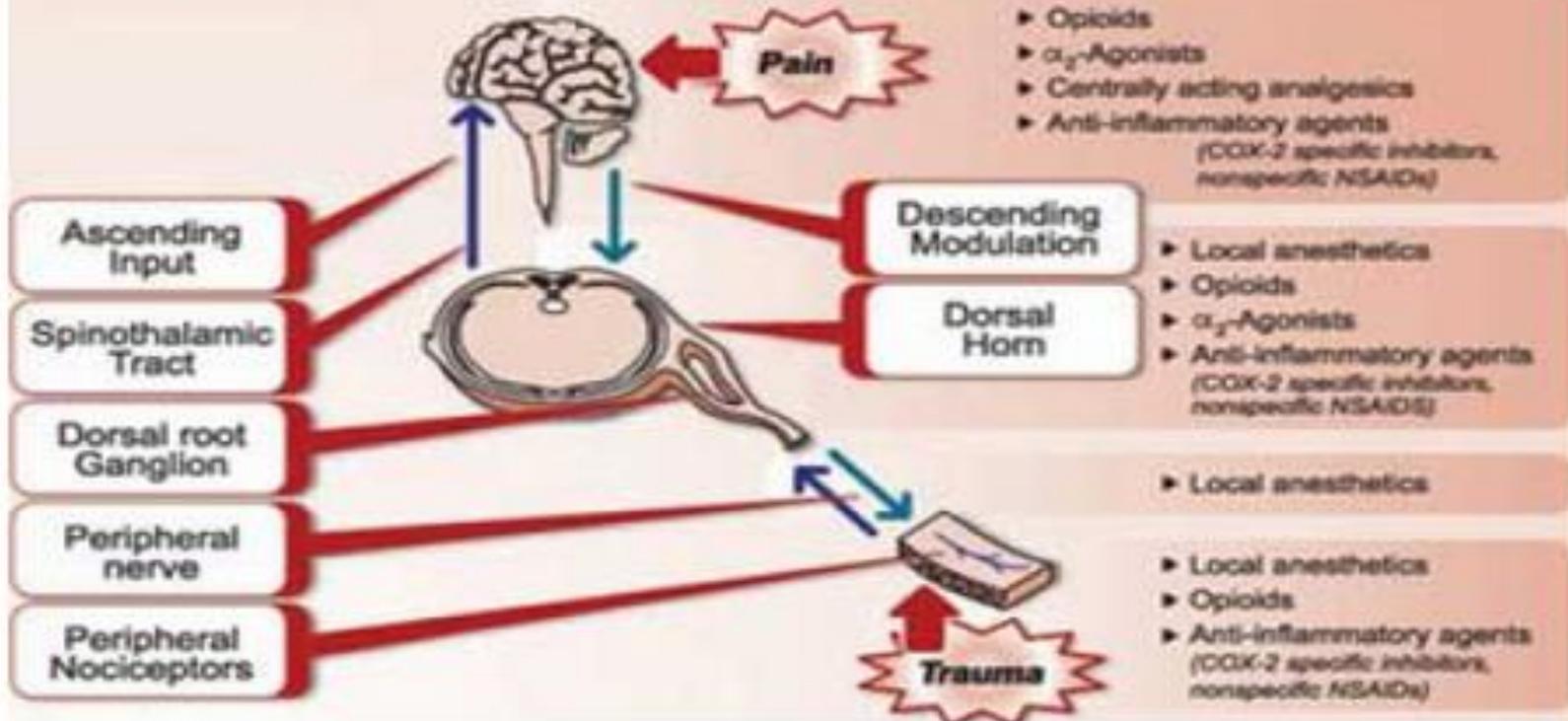
Ropivacaine instillation into inguinal surgical site wound significantly reduced postoperative pain after microsurgical varicocelelectomy.



Analgesia multimodale



Multimodal Analgesia Attacks Different Points Along the Pain Pathway



Analgesia multimodale, possibile nuovo approccio efficace nella gestione del dolore acuto post-operatorio.

RAZIONALE: i farmaci, agiscono attraverso differenti meccanismi e con risultati positivi di analgesia sinergica.

Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome

Giuseppe Magistro^{a,*}, Florian M.E. Wagenlehner^b, Magnus Grabe^c, Wolfgang Weidner^b,
Christian G. Stief^a, J. Curtis Nickel^d

Giuseppe Magistro^{a,*}, Florian M.E. Wagenlehner^b, Magnus Grabe^c, Wolfgang Weidner^b,
Christian G. Stief^a, J. Curtis Nickel^d



Abstract

Context: Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) is a common condition that causes severe symptoms, bother, and quality-of-life impact in the 8.2% of men who are believed to be affected. Research suggests a complex pathophysiology underlying this syndrome that is mirrored by its heterogeneous clinical presentation. Management of patients diagnosed with CP/CPPS has always been a formidable task in clinical practice. Due to its enigmatic etiology, a plethora of clinical trials failed to identify an efficient monotherapy.

Objective: A comprehensive review of published randomized controlled trials (RCTs) on the treatment of CP/CPPS and practical best evidence recommendations for management.

Evidence acquisition: Medline and the Cochrane database were screened for RCTs on the treatment of CP/CPPS from 1998 to December 2014, using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index as an objective outcome measure. Published data in concert with expert opinion were used to formulate a practical best evidence statement for the management of CP/CPPS.

Evidence synthesis: Twenty-eight RCTs identified were eligible for this review and presented.

Trials evaluating antibiotics, α -blockers, anti-inflammatory and immune-modulating substances, hormonal agents, phytotherapeutics, neuromodulatory drugs, agents that modify bladder function, and physical treatment options failed to reveal a clear therapeutic benefit.

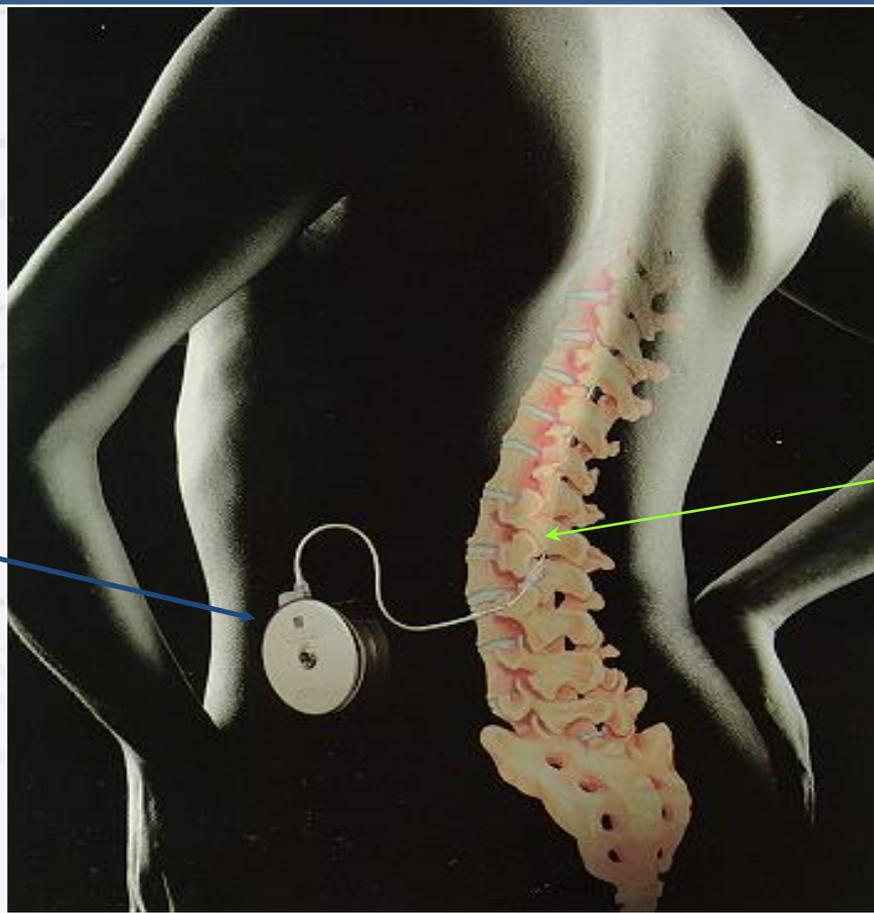
With its multifactorial pathophysiology and its various clinical presentations, the management of CP/CPPS demands a phenotypic-directed approach addressing the individual clinical profile of each patient. Different categorization algorithms have been proposed. First studies applying the UPOINTs classification system provided promising results. Introducing three index patients with CP/CPPS, we present practical best evidence recommendations for management.

Conclusions: Our current understanding of the pathophysiology underlying CP/CPPS resulting in this highly variable syndrome does not speak in favor of a monotherapy for management. No efficient monotherapeutic option is available. The best evidence-based management of CP/CPPS strongly suggests a multimodal therapeutic approach addressing the individual clinical phenotypic profile.

Patient summary: Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome presents a variable syndrome. Successful management of this condition is challenging. It appears that a tailored treatment strategy addressing individual patient characteristics is more effective than one single therapy.



Neuromodulazione chimica spinale



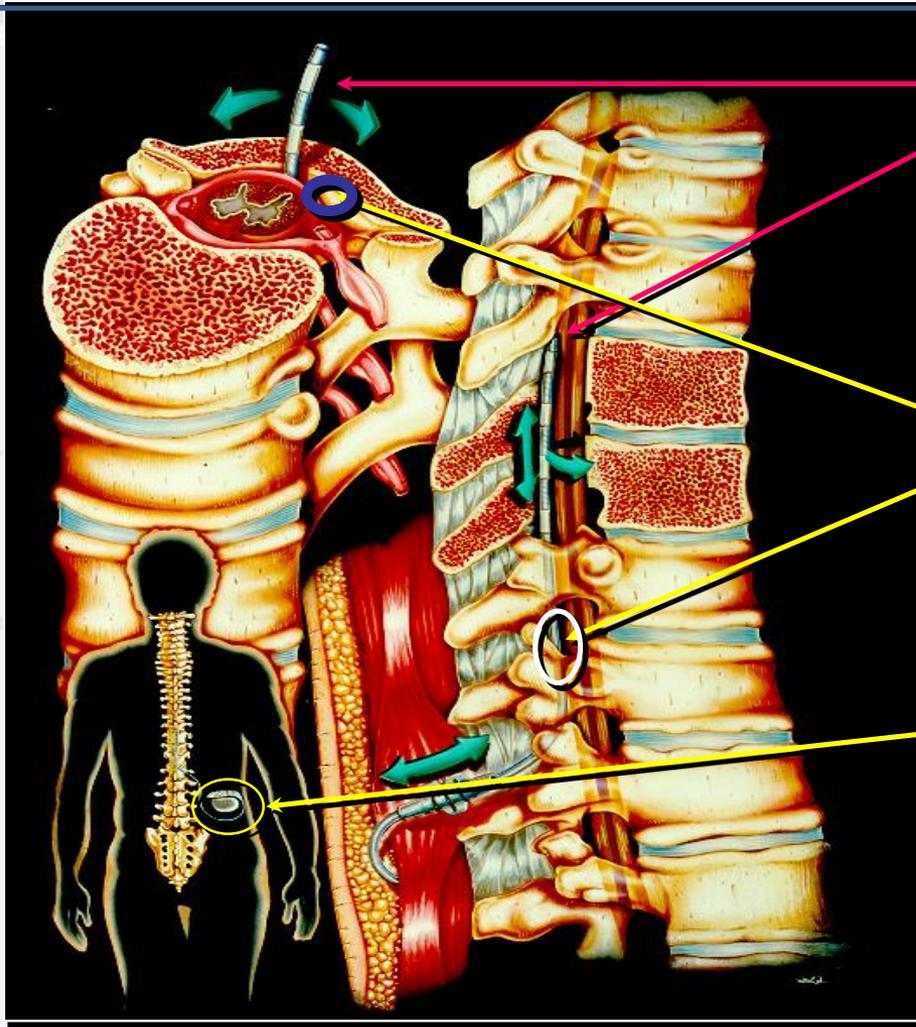
POMPA

**CATETERE
SUBARACNOIDEO**



Tecniche antalgiche fisiche

Elettrostimolazione Antalgica Midollare



Elettrodo

**Spazio
epidurale**

**Pacemaker
midollare**



Razionale della **terapia del dolore neuropatico** in base al meccanismo patogenetico



- **Riduzione attività delle fibre sensitive nocicettive** (*farmaci bloccanti i canali del sodio, farmaci bloccanti canali al calcio*)
- **Riduzione dell'aumentata sensibilità dei neuroni del corno posteriore del midollo spinale** (*farmaci bloccanti i recettori NMDA del glutammato, farmaci bloccanti canali al calcio*)
- **Potenziamento della trasmissione GABAergica** (*farmaci GABA agonisti*)
- **Ridotta attività dei meccanismi di inibizione centrale della via del dolore** (*farmaci che potenziano la trasmissione serotoninergica e noradrenergica*)



Anti-Dolore Neuropatico

Anti-Epilettici

MECCANISMO D'AZIONE



Canali Na^+

Fenitoina

Carbamazepina

Lamotrigina

Valproato

Canali Ca^{++}

Etosuccimide

Gabapentin

Attivatori del GABA

Barbiturici

Benzodiazepine

Metabolismo GABA

Gabapentin e Pregabalin

Tiagabina

Vigabatrin

Valproato

Recettori glutammato

Felbamato

Topiramato

Carbamazepina

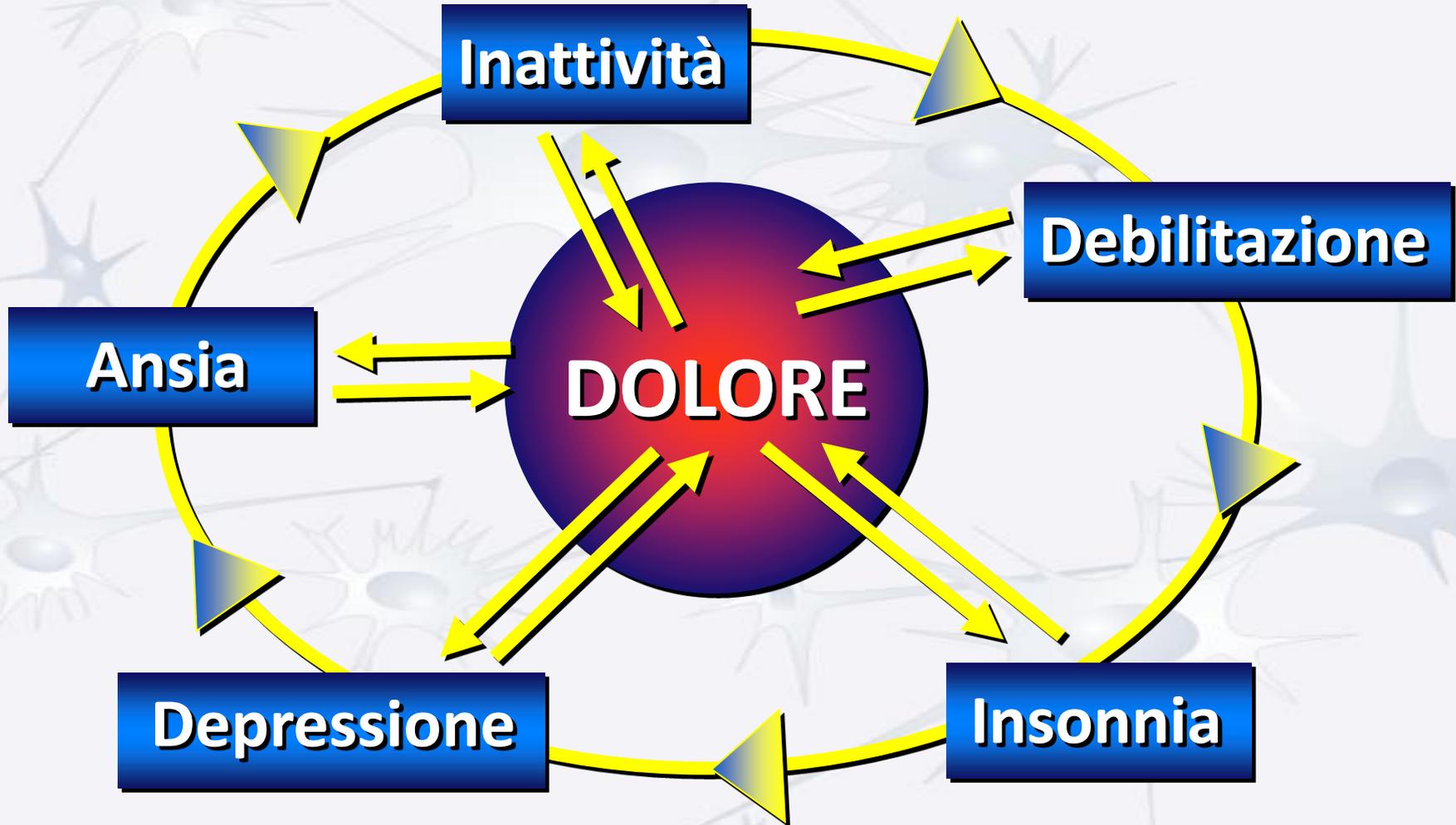
Metabolismo glutammato **Gabapentin e Pregabalin**

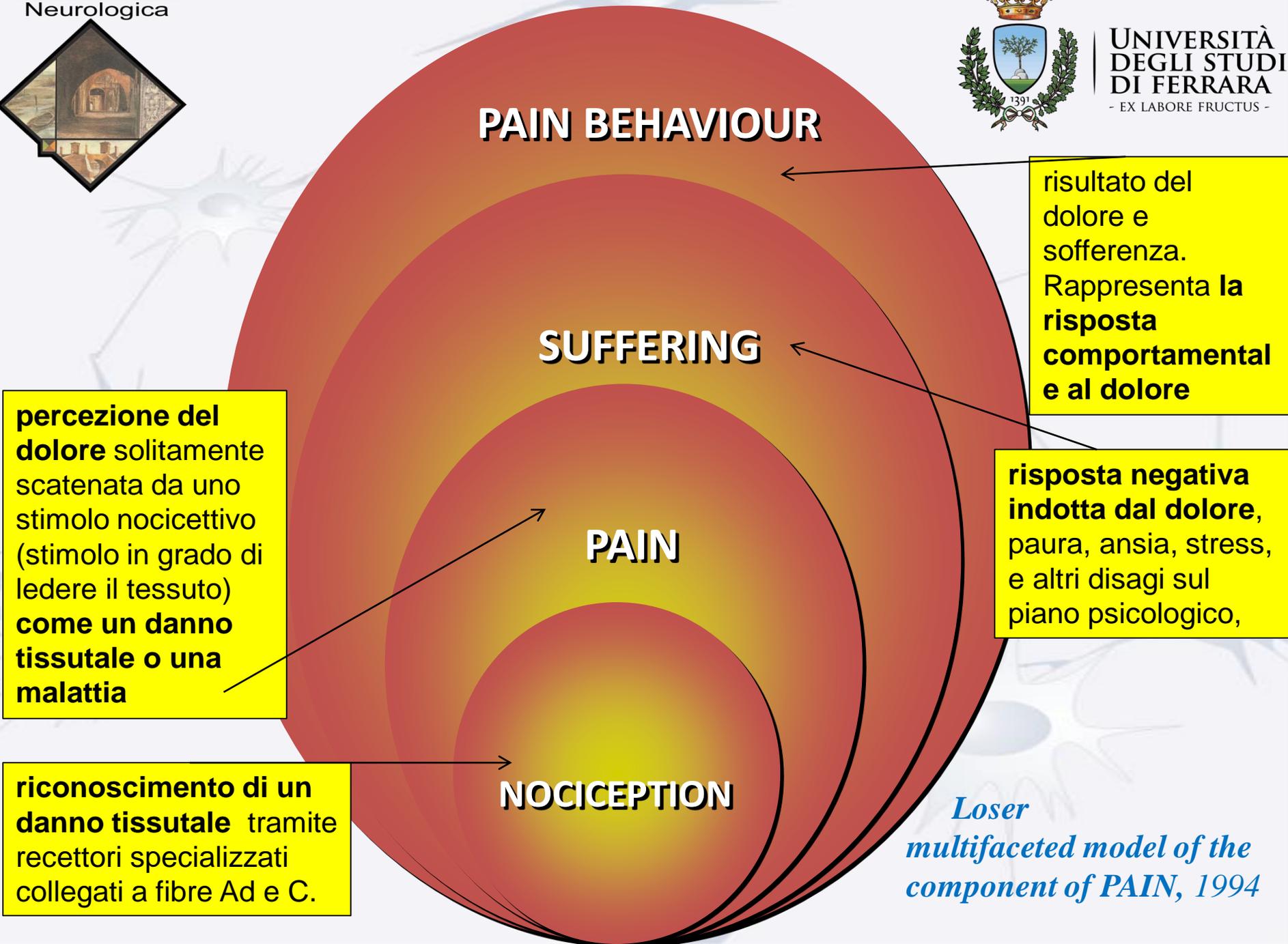


**Il dolore interferisce con lo stato psico-comportamentale ,
genera sofferenza. La sofferenza determina profonde
ripercussioni con alterazioni della qualità di vita.**



SOFFERENZA





*Loser
multifaceted model of the
component of PAIN, 1994*



Dolore cronico



- Esigenza costante di dover/voler reagire e adattarsi al dolore e conseguenze invalidanti → **sviluppo di quadro di paura correlata al dolore**, ritenuto anche fattore di invalidità cronica.
- Il movimento è considerato/associato a all'idea catastrofica che il dolore aumenterà, ...
- Dolore → **depressione del tono dell'umore**, angoscia, frustrazione, riduzione/perdita di processi di adattamento o di accettazione,...
- Dolore → **problemi cognitivi quali difficoltà di concentrazione** e di fermare l'attenzione, riduzione delle abilità del *problem solving* quotidiano e della fiducia nel tentativo di **rientro sociale**.
- *Dolore cronico Jensen, Wilson, Rice, 2003*



DOLORE e disturbi Cognitivo-Comportamentali (TCC)

- Disabilità e inattività forzata,
- Disturbi del sonno,
- Fatica,
- Ambiente sociale impoverito,
- Riduzione/perdita attività sociale,
- Isolamento a livello dei rapporti interpersonali,

- Sviluppo insoddisfacente di ruoli e responsabilità sociale e familiare,
- Necessità di appoggio per il trattamento a sistemi di supporto sociale e medico,
- Cercare e ricevere trattamenti inefficaci per lunghi periodi di tempo

*(Jensen, Wilson, Rice, 2003;
Waldinger, 2015)*



Dolore psicogeno o funzionale

- **Tenere a mente alcuni concetti, altrimenti ci si allontana dalla comprensione del fenomeno e del paziente:**
 - **Il dolore psicogeno non è meno reale di quello nocicettivo o neuropatico**
 - **Il paziente non simula, né ha dei vantaggi consapevoli dal dolore**
 - **Il paziente con dolore psicogeno non ha tratti patologici della personalità, né psicopatologie gravi.**
 - **Il paziente non è “colpevole” del suo stato, ma spesso se ne sente responsabile e-o i familiari implicitamente lo accusano. Ricordiamoci che il senso di colpa tende ad aumentare lo stato ansioso e depressivo e quindi il sintomo stesso.**



Dolore psicogeno o funzionale

- **Cosa fare:**

- Non è meno disturbante di un dolore somatico: **il dolore psicogeno può cronicizzare** e diventare sempre più difficile da trattare, riducendo notevolmente la qualità di vita.
- Non è sempre necessaria una vera psicoterapia, **un comportamento adeguato del Medico può essere sufficiente.**
- Diventa ancora più importante l'**alleanza terapeutica**, che si basa innanzitutto sulla spiegazione accurata di quanto avviene e dei meccanismi che si vogliono utilizzare per la guarigione.



Arece cerebrali funzionalmente correlate al dolore



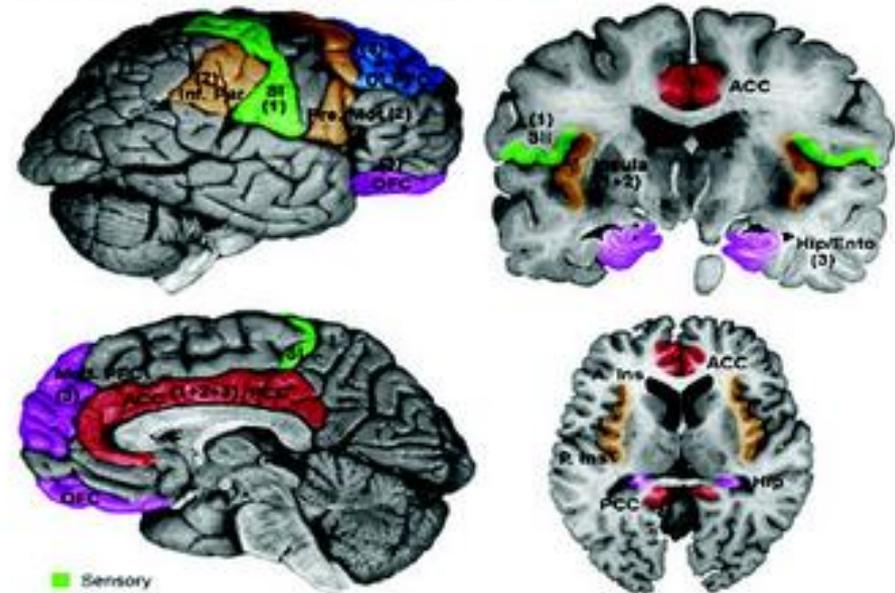
La componente inseparabile affettiva–emozionale definisce risposte al dolore e i comportamenti associati.

TERAPIE COMPLEMENTARI cognitive e comportamentali:

- distrazione,
- rilassamento,
- stimoli sensoriali emotivamente coinvolgenti (musica ad esempio,..)
- Interventi terapeutici sui disturbi d'ansia, depressione e sfiducia..

Functional measures

A. Brain areas functionally related to pain processing.



■ Sensory

■ Affective

■ Cognitive

■ = ■ = ■

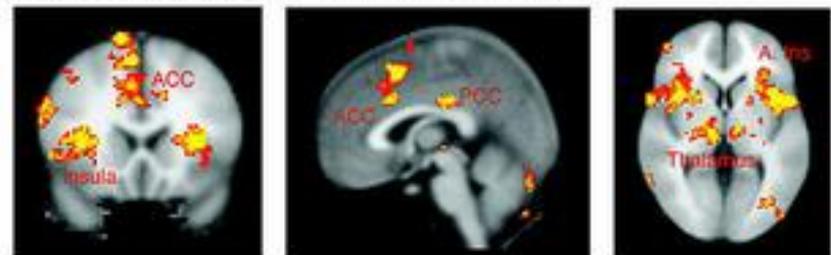
■ = ■ = ■

(1) Early Identification

(2) Recognition & Immediate Reaction

(3) Evaluation & Sustained Behavior

B. Example of functional MRI response to painful stimulation.





Possible therapeutic implications in pain treatment

(Hillecke et al., 2005; Koelsch, 2009)

- Attention modulation
- Emotion modulation
- Cognition modulation
- Behavior modulation
- Communication modulation

Music releases endorphins (body's natural pain killers) **and dopamine** (pleasure) into the body

Serotonin is also controlled by the limbic system; it is responsible for regulating mood and enhancing the affects of analgesics.



Musicoterapia: ricerca



INTERVENTI DI MUSICOTERAPIA NEI PAZIENTI CON PATOLOGIE MEDICHE CRONICHE:

- ⌘ **Miglioramento della sintomatologia algica** (*Archie P, 2013*) in cure palliative
- ⌘ **Riduzione della sintomatologia ansiosa** (*Archie P, 2013; Elliott D, 2011*)
- ⌘ **Riduzione dell'ansia anticipatoria** pre- trattamento radioterapico in oncologia (*Chen LC, 2013*)
- ⌘ **Riduzione dell'ansia anticipatoria **pre-intervento chirurgico**** (*Bradt J, 2013*)
- ⌘ **Miglioramento significativo della qualità della vita** (*Archie P, 2013; Grocke D, 2009; Zhang JM, 2012*)



Bernard Lown

*brillante carriera di cardiologo e scienziato,
PREMIO NOBEL PER LA MEDICINA*



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

(dobbiamo a lui il defibrillatore e le moderne unità coronariche),



- **Un medico appartiene a due culture:**
- 1^a quella della **scienza**
- 2^a **l'arte di curare,** indispensabile al pieno **successo della scienza**



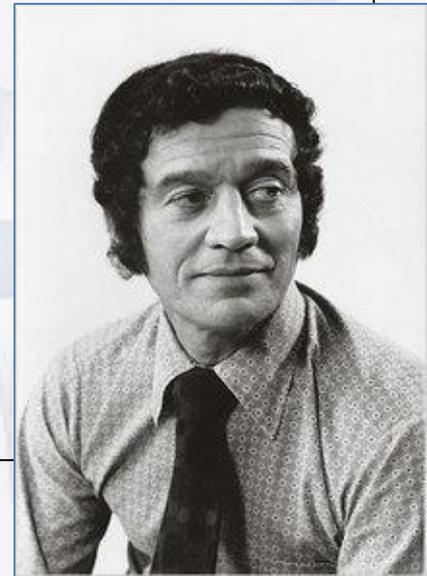
«L'arte perduta di guarire»

- Un atto d'accusa del sistema medico occidentale, che ribadisce una semplice idea di fondo:
 - oggi più che mai la medicina in Occidente deve tornare a mostrare il suo **"volto umano"**, recuperando il rapporto terapeutico con il paziente:
- **"La medicina, a mio avviso" scrive Lown, "ha perso la sua strada, se non addirittura la sua anima.**
Il patto non scritto fra medico e paziente, consolidatosi attraverso i millenni, sembra essersi infranto".



Intoxicated by My Illness (1992)

- Anatole Broyard, letterato, scrittore e giornalista, rivolgendosi al suo medico, poco prima di morire di tumore alla prostata, scrisse sul "New York Times Magazine":
- *"Lei, dottore, prescrive analisi del sangue e radiografie ossee. Vorrei invece che analizzasse me oltre alla mia prostata, cercando a tentoni il mio spirito. Senza questo percorso non sono nient'altro che la mia malattia".*





Solen, *Edvard Munch, 1909, Oslo*

