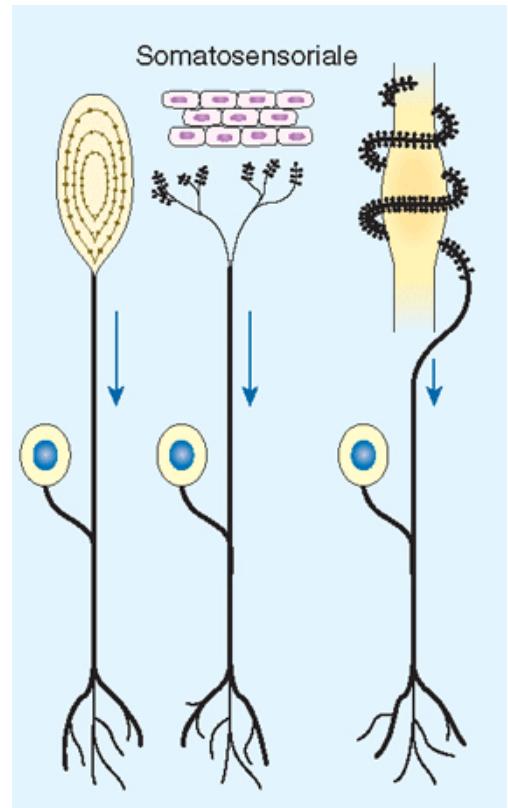


Capitolo 3.2 IL SISTEMA SOMATOSENSORIALE

Il sistema somatosensoriale ha la funzione di ricevere, trasdurre, elaborare stimoli meccanici, termici, chimici e dolorifici.

- Le **sensazioni somatiche** relative alla superficie del corpo sono percepite da meccanocettori (stimoli pressori e vibrazioni), da termocettori (variazioni di temperatura) e nocicettori (stimoli dolorifici).

- La **proprioceuzione** relativa alla posizione del corpo avviene per mezzo di recettori nei muscoli (fusi neuromuscolari), nei tendini (recettori tendinei del Golgi), nei legamenti e nelle articolazioni.



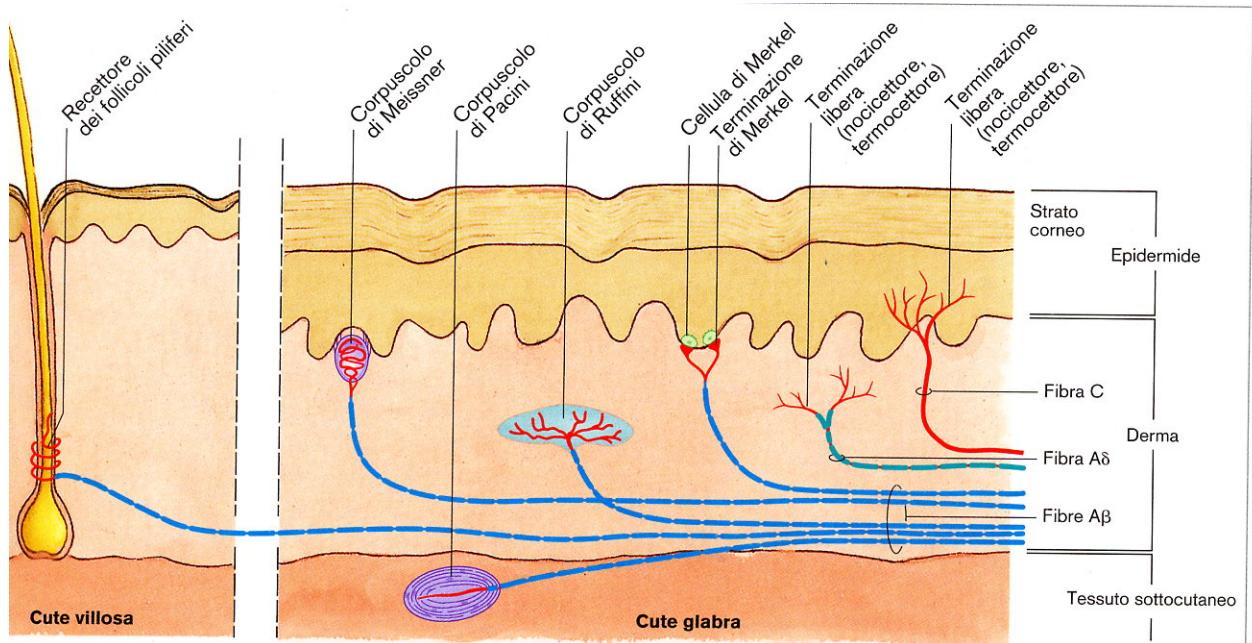
- Introcezione** è la percezione delle sensazioni che provengono dagli organi interni. Spesso non abbiamo coscienza dell'attivazione dei recettori coinvolti nei riflessi viscerali. Invece possiamo percepire l'eccessivo riempimento gastrico o della vescica, oppure il battito cardiac (sforzo fisico intenso) perché sono stimolati i meccanocettori del torace.

Tabella 7.1

Classificazione, localizzazione e caratteristiche funzionali dei principali recettori sensoriali del sistema somatosensoriale. Non sono indicate le dimensioni dei campi recettivi dei fusi neuromuscolari e degli organi tendinei di Golgi perché non sono definibili in termini generali. Non sono riportate in tabella: la *sensibilità dolorifica* (o *nocicezione*) perché è trattata nel Capitolo 8; l'*introcezione* perché i recettori sensoriali non sono stati ancora caratterizzati in modo completo.

Modalità sensoriale	Submodalità sensoriale	Classe di recettore	Tipo di recettore	Localizzazione	Adattamento	Dimens. campo recettivo	Fibre nervose
Sensibilità tattile	Tatto superficiale, pressione	Meccanocettore	Terminazione nervosa libera	Superficiale, tutta la cute	Lento	Piccolo	A δ , C
	Solletico, prurito	Mecc./chemocettore	Terminazione nervosa libera	Superficiale, tutta la cute	Rapido	Piccolo	C
	Tatto superficiale, pressione	Meccanocettore	Disco di Merkel	Superficiale, tutta la cute	Lento	Piccolo	A β
	Tatto superficiale, pressione e vibrazione	Meccanocettore	Corpuscolo di Meissner	Superficiale, cute glabra	Rapido	Piccolo	A β
	Flessione del pelo	Meccanocettore	Recettore del follicolo pilifero	Profonda, cute con peli	Rapido	Piccolo	A β
	Vibrazione, pressione	Meccanocettore	Corpuscolo di Pacini	Profonda, tutta la cute	Rapido	Grande	A β
	Pressione, stiramento	Meccanocettore	Corpuscolo di Ruffini	Profonda, cute con peli	Lento	Grande	A β
Propriocezione		Meccanocettore	Fuso neuromuscolare	Muscoli scheletrici	Rapido e lento	-	A α , A β
		Meccanocettore	Organo tendineo di Golgi	Tra muscoli scheletrici e tendini	Lento	-	A α
		Meccanocettore	Corpuscolo di Pacini	Capsule articolari	Rapido	Grande	A β
		Meccanocettore	Corpuscolo di Ruffini	Capsule articolari	Lento	Grande	A β
		Meccanocettore	Terminazione nervosa libera	Capsule articolari	Lento	Piccolo	A δ , C
Termocezione		Termocettore per il freddo	Terminazione nervosa libera	Superficiale, tutta la cute Cornea Sistema nervoso, visceri e vene	Rapido (parziale)	Piccolo	A δ
		Termocettore per il caldo	Terminazione nervosa libera	Superficiale, tutta la cute Sistema nervoso, visceri e vene	Rapido (parziale)	Piccolo	C

- **Recettori sensoriali cutanei, specializzati nella sensibilità tattile**



- **TERMINAZIONI NERVOSE LIBERE**

Si trovano nello strato più superficiale della cute, nella cornea. Nocicettori, meccanocettori, termocettori. Sono prevalentemente recettori tonici.

- **RECETTORI FOLLICOLI PILIFERI**

Terminazioni nervose libere alla base dei singoli peli. Rispondono a stimolazioni tattili superficiali in quanto sensibili al movimenti dei peli. Sono recettori fasici: il recettore segnala solo la variazione dell'assetto del pelo.

- **CORPUSCOLO RUFFINI**

Strutture fusiformi localizzate negli strati profondi del derma, nei legamenti. Formati da una capsula contenente terminali nervosi in contatto con fibre collagene. Lentissimo adattamento. Si mantiene nel tempo la percezione di stiramento cutaneo e pressione. Sensibili al contatto a alla distensione cutanea (pressione e tensione), tatto e propriocezione.

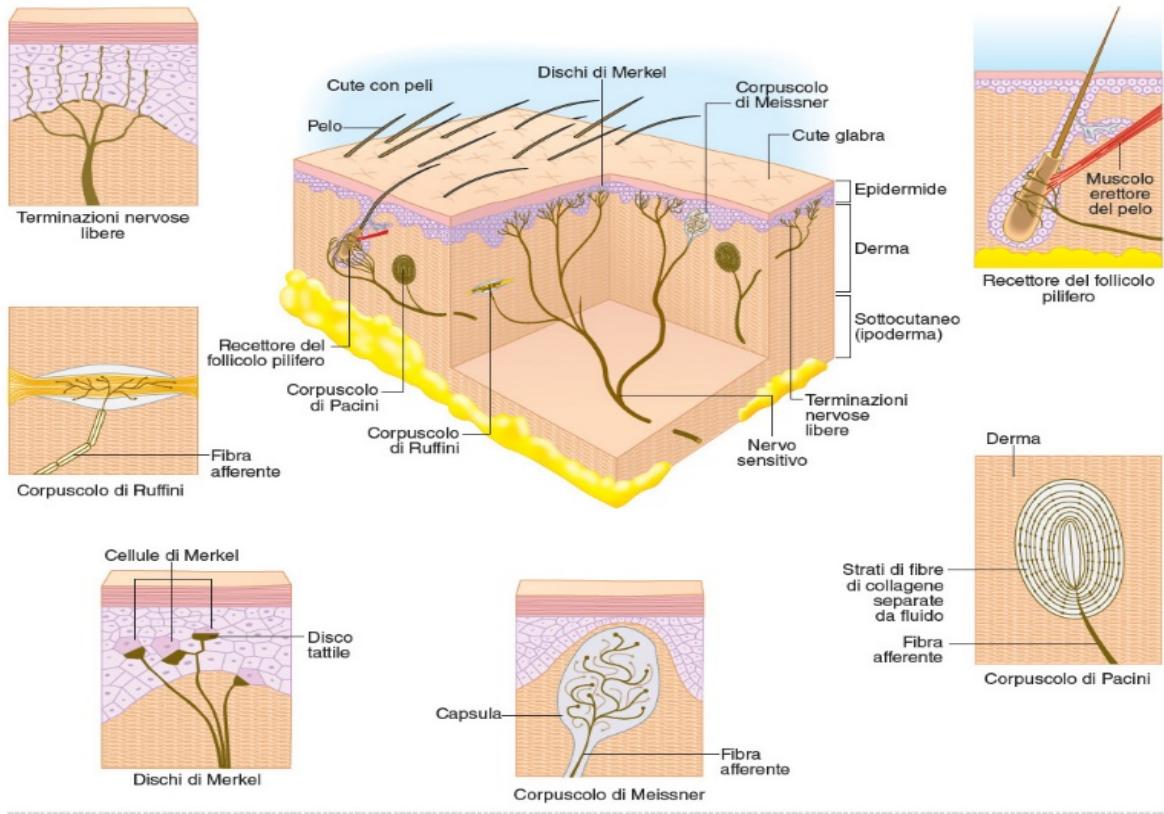
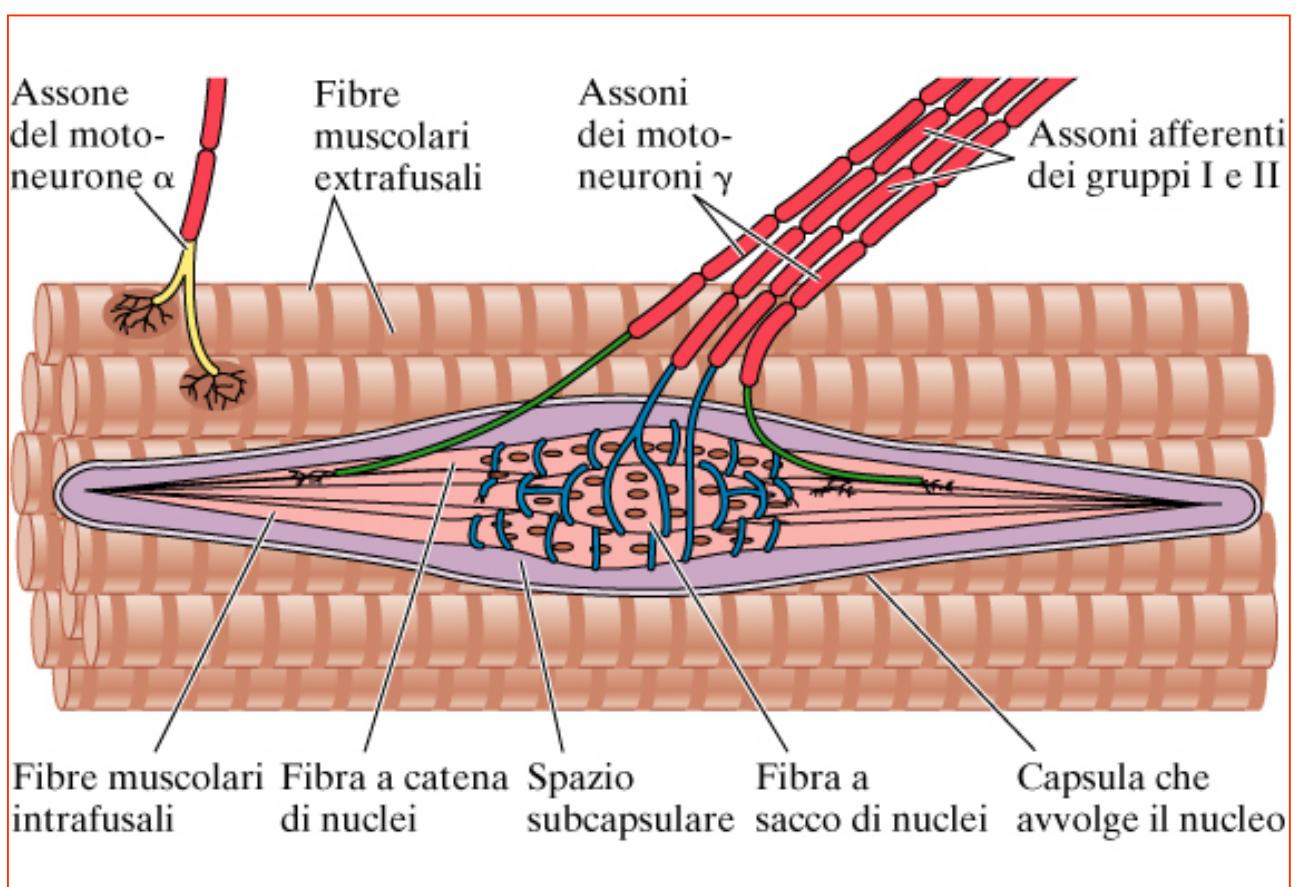


Figura 7.1 Recettori tattili.

- **DISCHI DI MERKEL**- Nello strato + superficiale della cute. Costituiti da una grande cellula epiteliale in contatto con un i dendriti di un neurone sensitivo. La compressione della cellula di Merkel causa il rilascio di peptidi che attivano la terminazione nervosa. A lento adattamento, rispondono a stimoli tattili e pressori. Discriminazione statica delle forme, margini e superfici.
- **CORPUSCOLI MEISSNER** – al di sotto dell'epidermide, particolarmente presenti sulla cute glabra (poplastrelli, palmo della mano), labbra. Sensibili alla vibrazione a bassa frequenza (50 Hz), a veloce adattamento, rilevano il movimento di uno stimolo sulla cute el la ruvidità di un oggetto. Costituiti da capsula di tessuto connettivo e cellule di Schwann con fibre nervose afferenti.
- **CORPUSCOLI PACINI** - strati profondi del derma e organi interni, articolazioni. Costituiti da un singolo dendrite avvolto da collagene in lamelle concentriche. La compressione deforma il recettore ed attiva il terminale nervoso. Sono meccanocettori a rapido adattamento. Percepiscono stimoli vibrazione ad alta frequenza (300 Hz), solletico e pressione profonda.

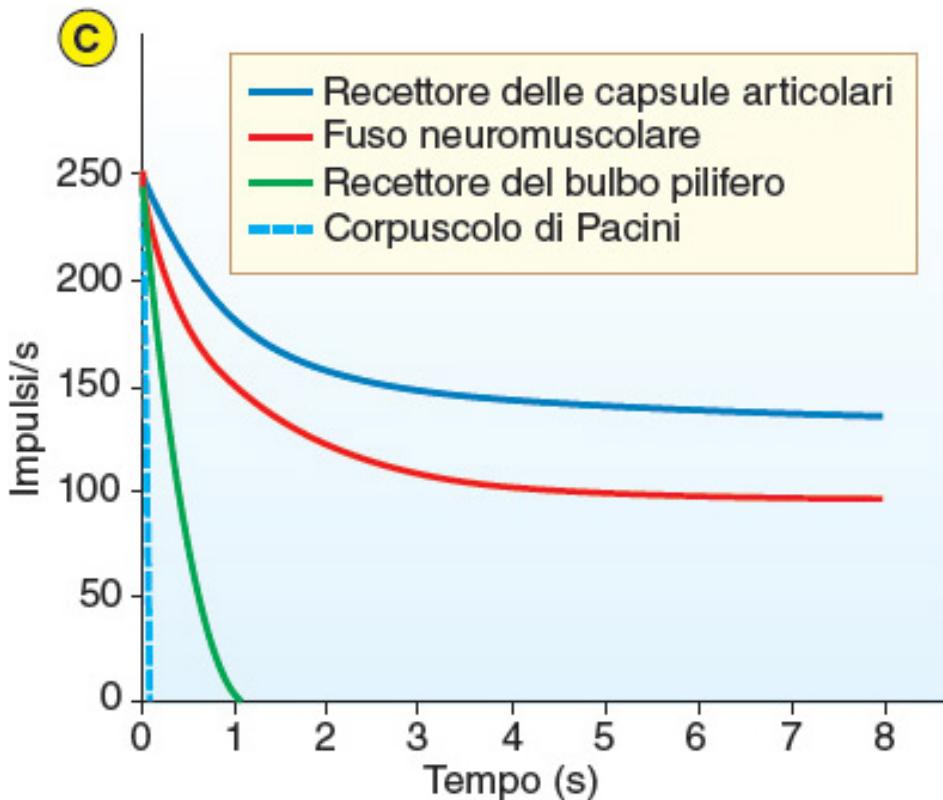
• I meccanocettori specializzati nella propriocezione

- forniscono informazioni sulla posizione degli arti e di altre parti del corpo
- **fusi neuromuscolari, organi tendinei del Golgi, recettori delle articolazioni**
- fusi neuromuscolari: presenti nel muscolo scheletrico, costituiti da 4-8 fibre muscolari intrafusali innervate centralmente dai meccanocettori che danno origine agli assoni afferenti di tipo I e II.
- le fibre intrafusali sono innervate alle estremità da **motoneuroni γ** efferenti che regolano la lunghezza del fuso per mantenerlo sempre attivo durante una contrazione



Fuso neuromuscolare

Adattamento dei vari tipi di meccanocettori

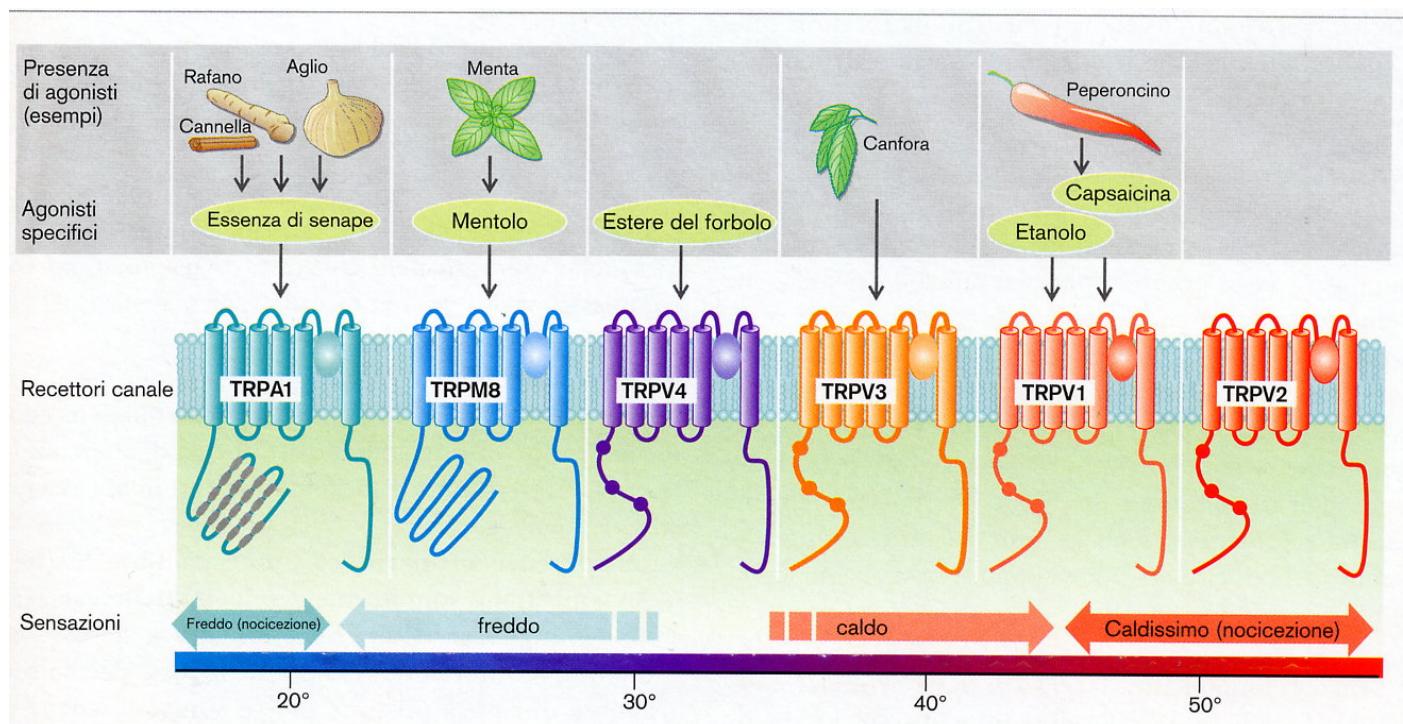


Recettori articolari e fusi neuromuscolari (tonici, lento adattamento): si adattano parzialmente ma continuano a rispondere alla stimolazione, per continuare a dare informazioni relative allo stato di contrazione muscolare o le posizioni delle articolazioni.

Esempi di recettori fasici sono il recettore del bulbo pilifero che si adatta (completamente) in 1 secondo ed il corpuscolo di Pacini. L'adattamento rapido permette al recettore di rispondere alla vibrazione (applicazione ripetuta di uno stimolo).

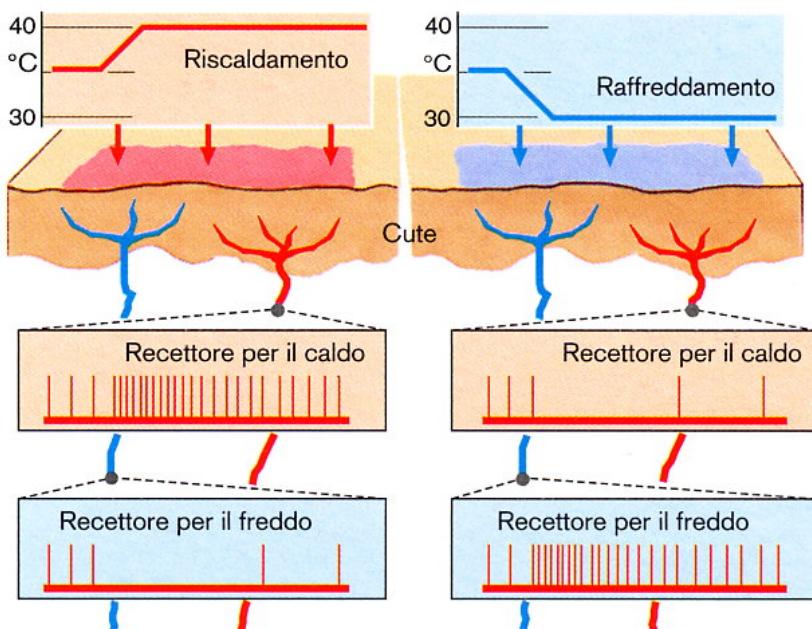
I termocettori

- esistono due tipi di termocettori: recettori per il *freddo* e recettori per il *caldo*
- sono terminazioni nervose libere (*freddo fibre A δ* ; *caldo fibre C*) situate immediatamente al di sotto dell'epidermide
- sono coinvolti canali TRP (*Transient Receptor Potential*); sono canali permeabili a Na⁺, Ca²⁺ e K⁺ (*depolarizzano*)
- TRPM8 e TRPV4 (sensibili al *freddo*) e i TRPV3 (sensibili al *caldo*)
- TRPV1 e TRPV2 (sensibili alle *alte temperature, nocicezione*) e TRPA1 (sensibili alle *basse temperature, nocicezione*)

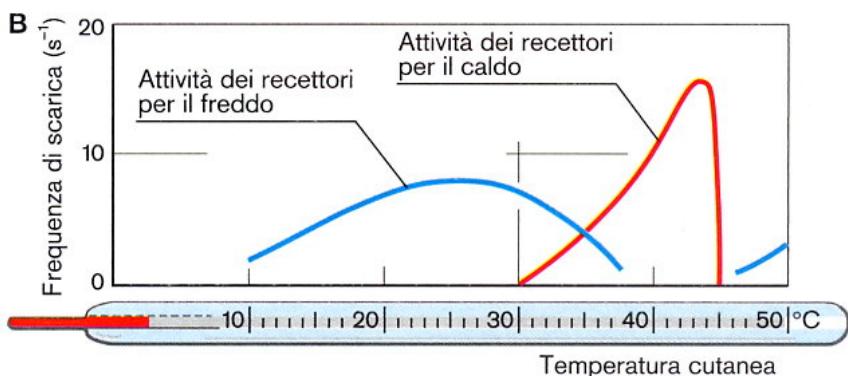


Risposte alla variazione di temperatura

A Risposte recettoriali



B



- i recettori del freddo e del caldo sono entrambi basalmente attivi a temperature corporee
- i recettori del freddo si depolarizzano di più se la temperatura scende
- i recettori del caldo si depolarizzano di più se la temperatura sale
- agiscono simultaneamente in maniera opposta ad ogni variazione di temperatura

VIE ASCENDENTI SOMATOSENSORIALI SPINALI

Ttrasmettono alla corteccia cerebrale informazioni somatosensoriali di tipo termico, dolorifico e tattile provenienti dal corpo parte della testa.

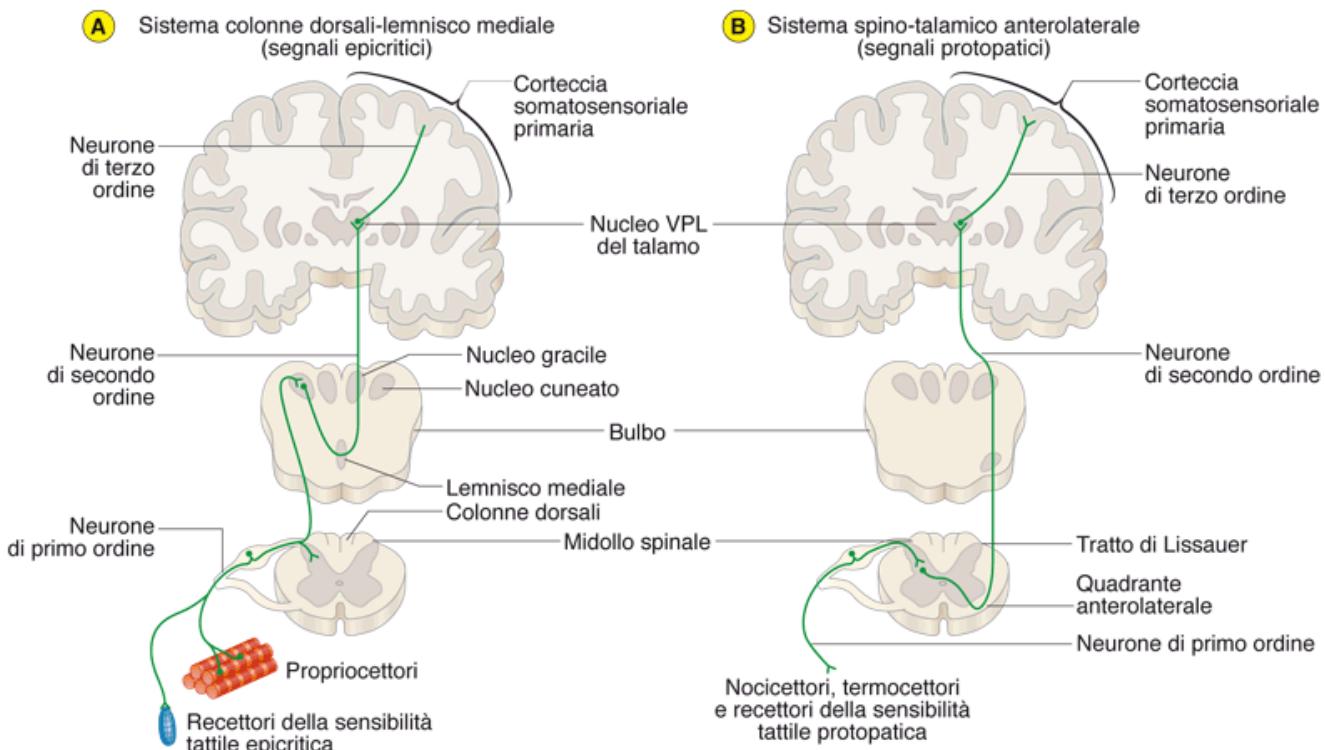
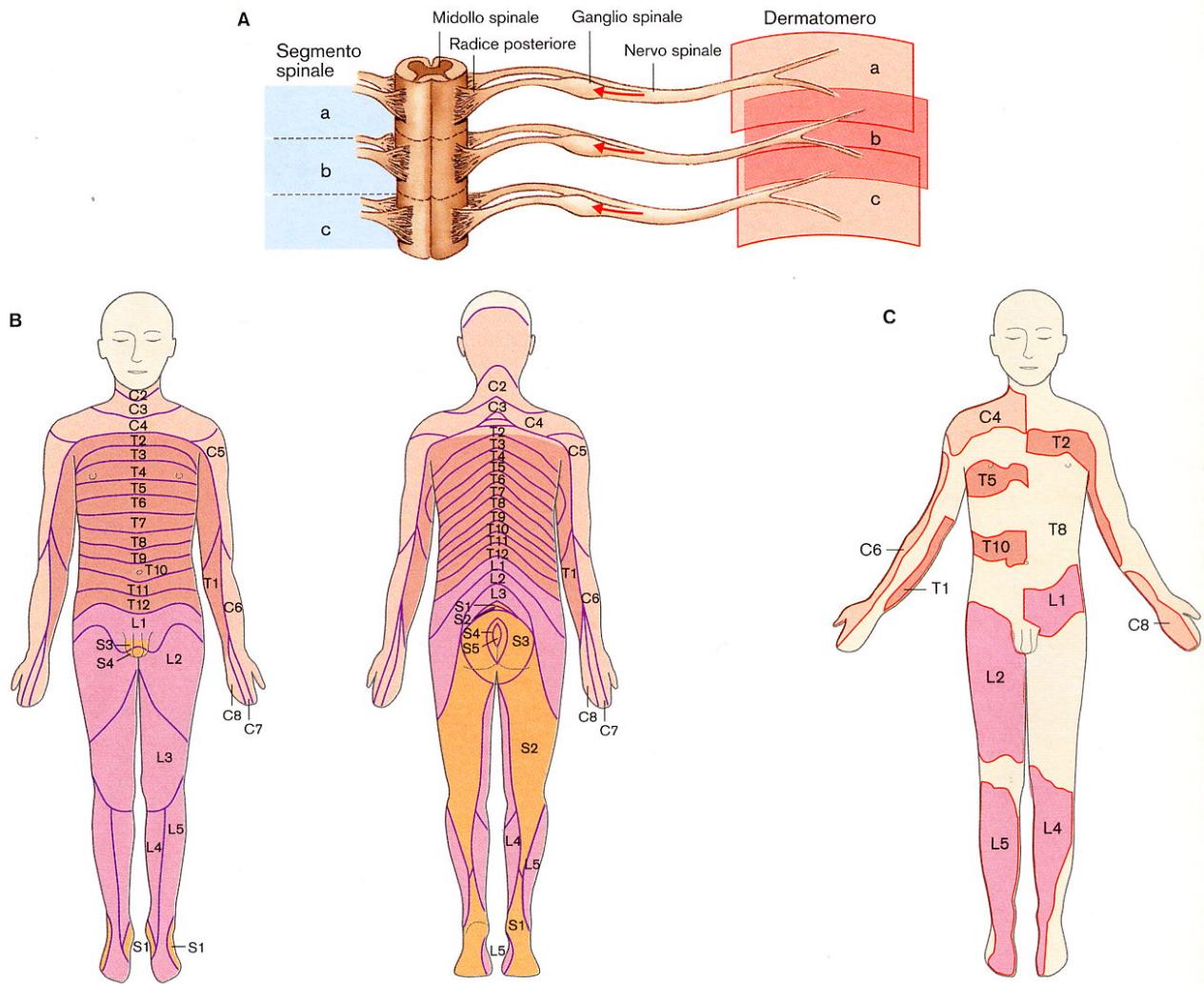


Figura 7.6 Vie ascendenti somatosensoriali spinali. (A) Il sistema colonne dorsali-lemnisco mediale, che trasmette afferenze meccanocettive di tipo epicritico (sensibilità tattile superficiale e pressoria con elevata capacità discriminativa della localizzazione e dell'intensità dello stimolo, percezione delle vibrazioni, di stimuli che si muovono sulla cute, senso di posizione e cinestesia) provenienti da circa 1/3 posteriore della testa e dal resto del corpo. (B) Il sistema spino-talamico anterolaterale, che trasmette i segnali di tipo protopatico (sensibilità termica e dolorifica, tatto grossolano, solletico e prurito) provenienti da circa 1/3 posteriore della testa e dal resto del corpo. VPL: ventrale posteriore laterale.

I dermatomeri



- l'area cutanea innervata dalle fibre sensoriali che entrano in una **radice dorsale (posteriore)** del midollo spinale si definisce **dermatomero**
- ogni dermatomero è associato ad uno specifico gruppo di nervi spinali
- la conoscenza della localizzazione dei dermatomeri è importante da un punto di vista clinico, perché consente di individuare le regioni spinali responsabili dei disturbi della sensibilità

VIE ASCENDENTI SOMATOSENSORIALI CRANIALI

Trasmettono alla corteccia cerebrale informazioni somatosensoriali provenienti dal volto e parte della testa.

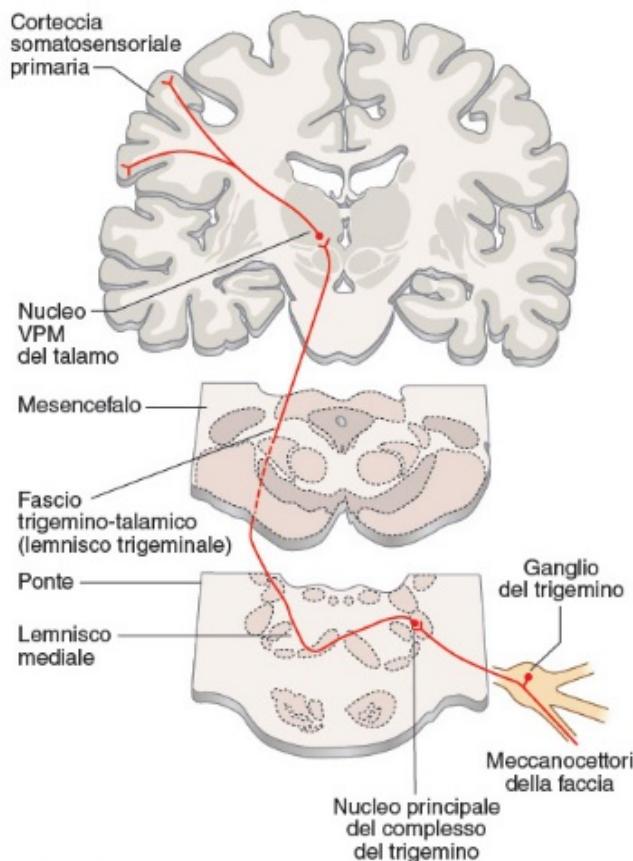
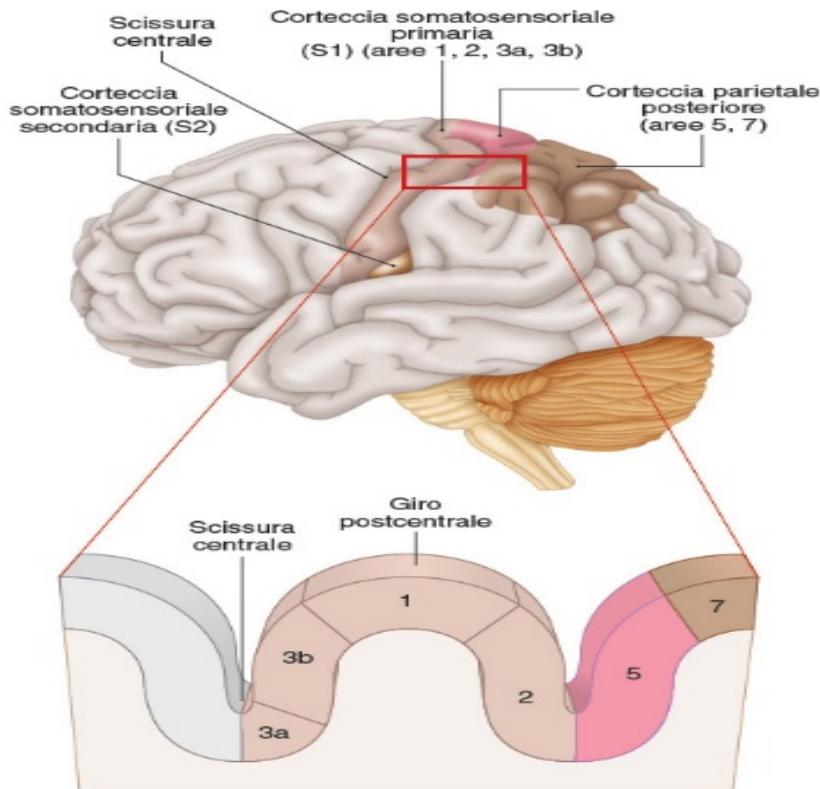


Figura 7.7 Componente trigeminale che trasmette i segnali di tipo epicritico provenienti da circa i 2/3 anteriori della testa. VPM: ventrale posteriore mediale.

La corteccia somatosensoriale



La corteccia somatosensoriale primaria SI:

- riceve la maggior parte delle proiezioni dirette talamo-corticali somatosensoriali
- i neuroni di quest'area si attivano in risposta solo a stimoli somatosensoriali (non ad altri stimoli sensoriali)
- la stimolazione elettrica di questi neuroni evoca sensazioni somatosensoriali
- Area 1: riconoscimento del tipo di superficie, Area 2: forma e dimensioni oggetti, area 3: riconoscimento globale degli oggetti

La corteccia parietale posteriore è definita anche *corteccia somatosensoriale associativa* perché svolge funzioni di integrazione tra le diverse modalità sensoriali e tra funzioni sensoriali e motorie

L'homunculus somatosensoriale

- la **distribuzione topografica** dei neuroni corticali che si attivano in risposta alla stimolazione dei recettori tattili non è proporzionale alle dimensioni delle superficie corporea che le genera
- piccole zone del nostro corpo possono occupare grosse aree di corteccia
- i recettori tattili non sono distribuiti in modo uniforme nelle diverse regioni cutanee. Dove c'è **maggior acuità** tattile c'è **maggior densità**

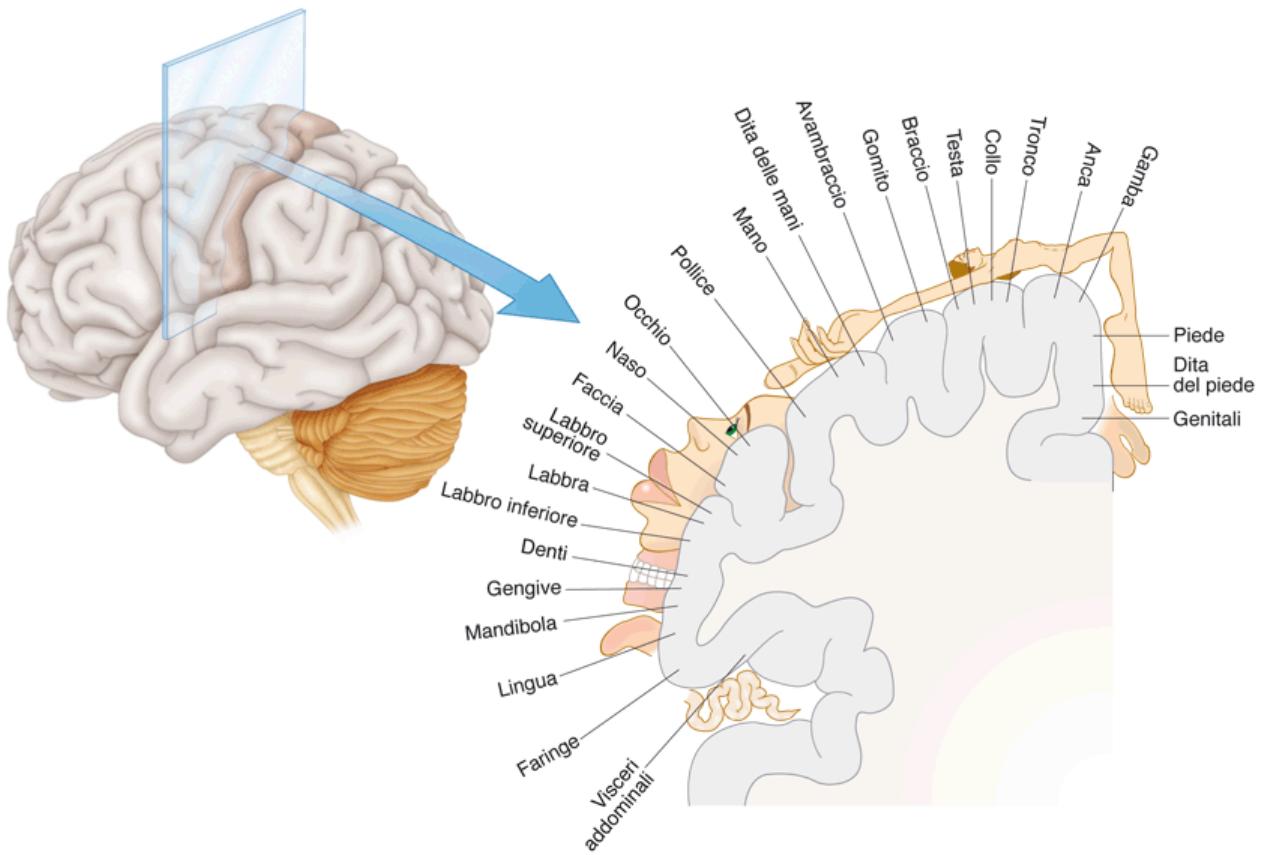


Figura 7.9 Mappa somatotopica (homunculus somatosensoriale) della superficie corporea sulla corteccia somatosensoriale primaria (S1).

• Percezione degli stimoli dolorifici

La percezione del dolore è causata dell'attivazione di terminazioni nervose libere (**nocicettori**, o recettori del dolore) di neuroni somatici sensoriali.

I nocicettori trasformano stimoli meccanici, termici, chimici in potenziali graduati, poi convertiti in treni di PA lungo l'assone del neurone.

Gli assoni che trasportano l'informazione dolorifica sono di tipo:

A δ	mielinizzati	v = 20 m/s
C	non mielinizzati	v = 2 m/s

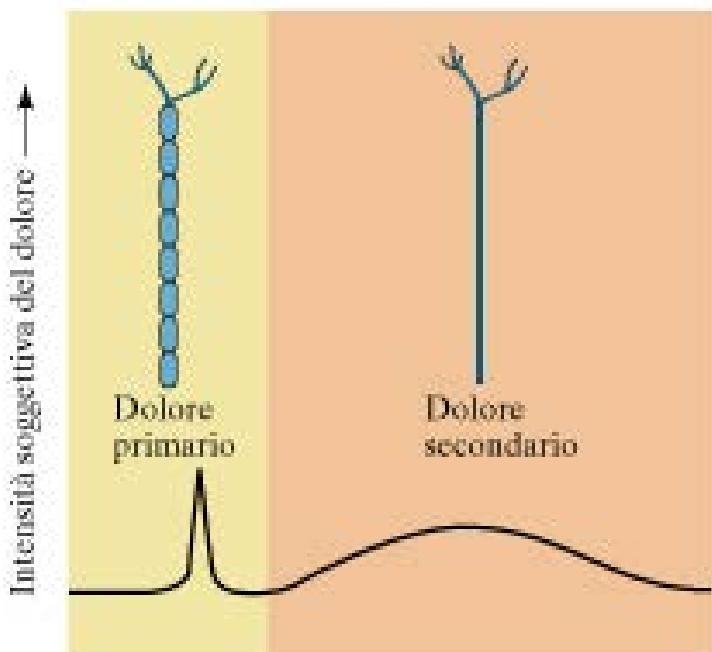
tre classi principali di nocicettori:

- nocicettori A δ meccanici
- nocicettori A δ meccano-termici
- nocicettori C polimodali (rispondono a stimoli termici, meccanici e chimici)

(A)

Fibra A δ

Fibra C

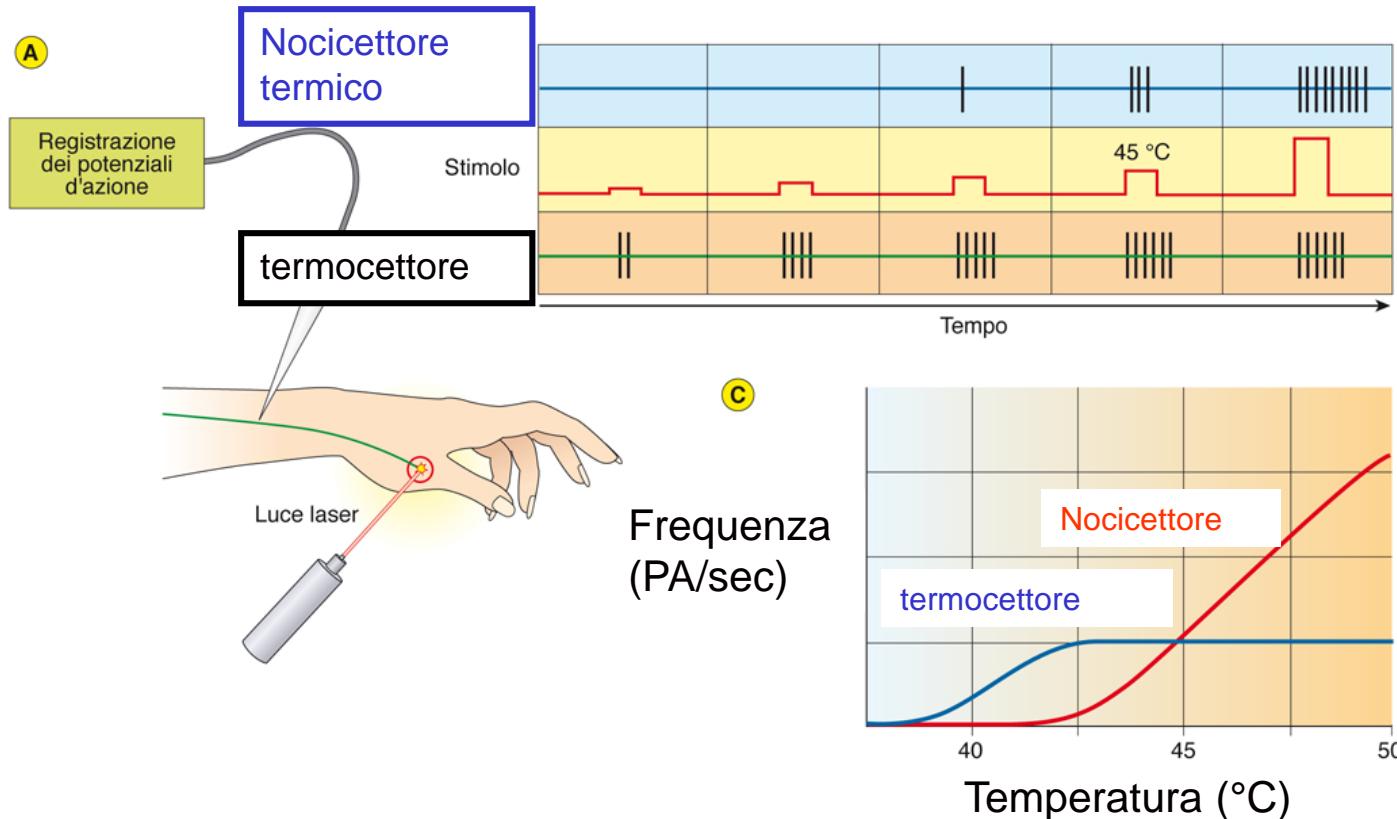


Possono essere separate due classi di percezioni dolorifiche:

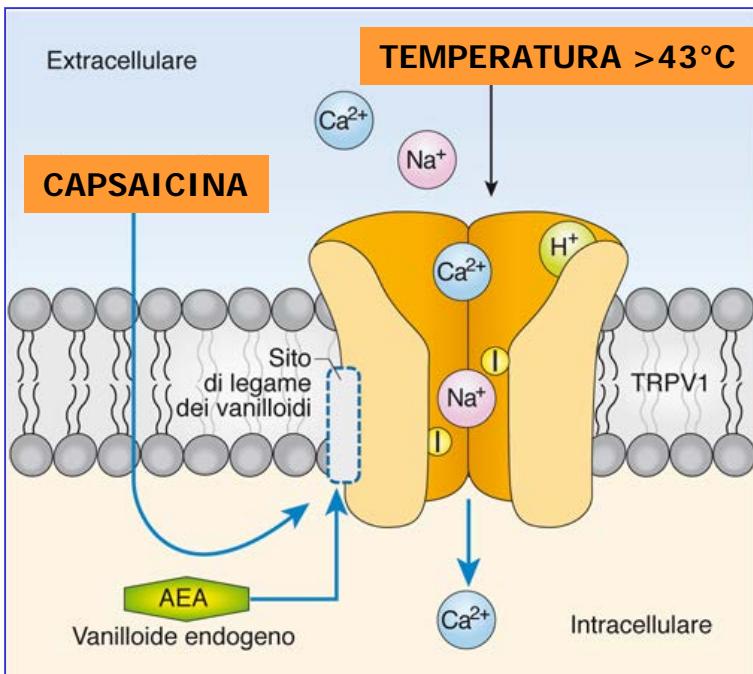
- una prima percezione di dolore breve ed intensa propagata attraverso fibre A δ .
- una seconda percezione più ritardata e prolungata, propagata attraverso fibre C.

La nocicezione è distinta da altri stimoli sensoriali

- La nocicezione è percepita da neuroni specializzati (distinti dai recettori sensibili a stimoli meccanici o termici)
- Non deriva dalla sovrastimolazione di recettori che rispondono a stimoli meccanici o termici



I canali TRPV1 (Transient Receptor Potential)

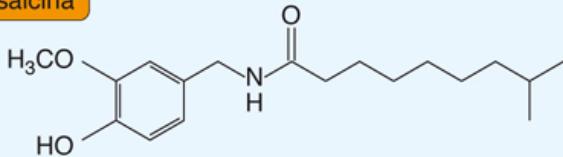


- Espressi nelle fibre C e A δ dei nocicettori
- Attivati da temperature >43°C e dalla capsicina
- Composti da 4 subunità che contengono 6 segmenti transmembranali: struttura simile ai canali del K⁺

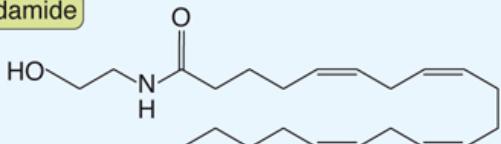
- I TRPV1 sono chiusi a riposo e, se aperti, permeabili a Na⁺/Ca²⁺
- Quando sono attivati (aperti) causano depolarizzazioni e generano potenziali graduati
- i potenziali graduati si trasformano in potenziali d'azione che si propagano lungo le fibre sensoriali afferenti (C e A δ)
- La soglia di attivazione è modulata da:
 - ioni H⁺ (acidi) che agiscono esternamente
 - anandamide (AEA) che agisce intracellularmente
- L'**AEA** e i suoi derivati (**endovanilloidi**) sono sostanze endogene prodotte del metabolismo dei lipidi.
- Sono rilasciate dai tessuti periferici in risposta ad un danno tissutale
- La struttura chimica è simile a quella della **capsicina**

La capsaicina

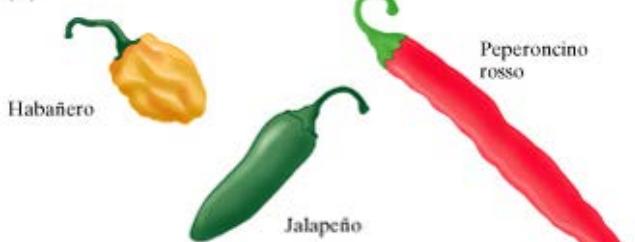
Capsaicina



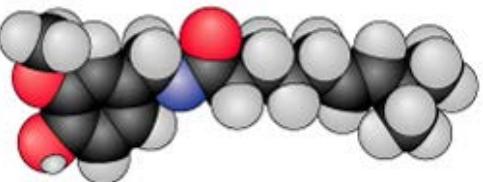
Anandamide



(A)



(C)

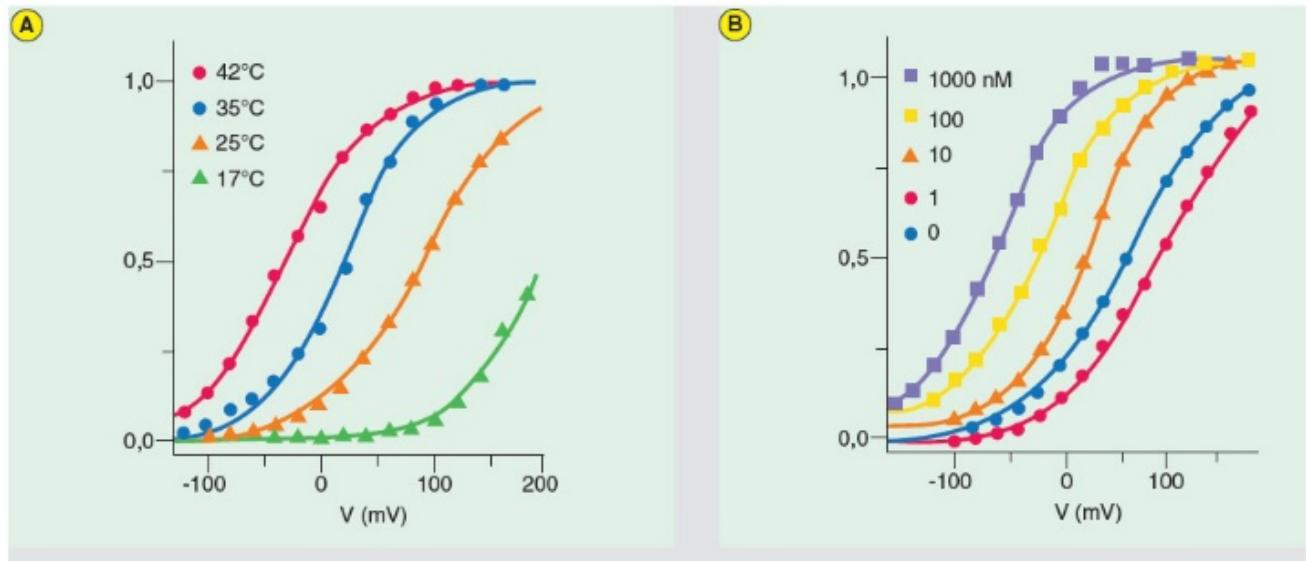


- La **capsaicina** è l'ingrediente che conferisce le proprietà urenti del peperoncino
- Attiva il canale **TRPV1**, permeabile a Na^+ e Ca^{2+} (depolarizza)
- E' un irritante della mucosa della cavità orale e causa iperalgesia se iniettato nella pelle.

Applicazioni in Farmacia

- Ripetute applicazioni di **capsaicina** desensitizzano le fibre dolorifiche e riducono il rilascio di sostanza P da fibre periferiche e centrali.
- E' usata nella clinica come analgesico e anti-infiammatorio
- Applicata topicamente come crema, allevia il dolore di artriti, neuralgie post-erpetiche e neuralgie del trigemino.

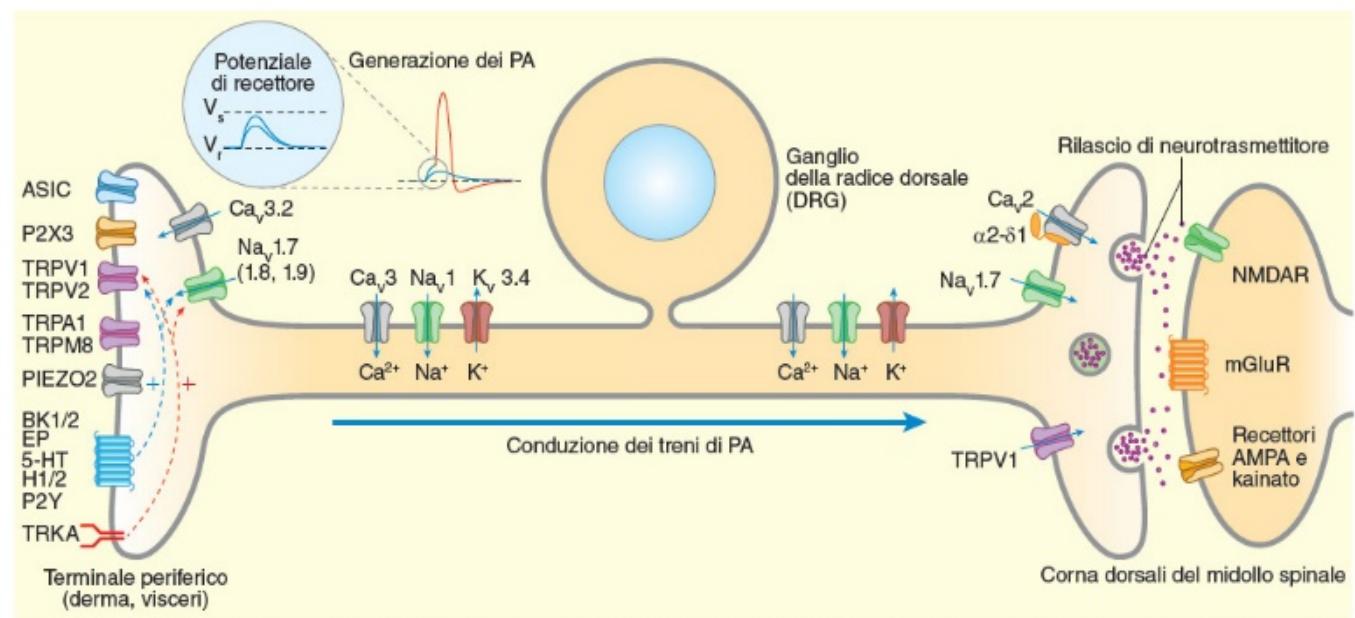
CURVA DI ATTIVAZIONE DEL CANALE TRPV1



aumento della temperatura

Aumento della
concentrazione di capsicina

CANALI E RECETTORI DEI NOCICETTORI



TRPV1, TRPV2: sensibili a basso pH e temperatura.

TRPM8, TRPA1: sensibile al freddo.

ASIC (acid-sensitive ion channels): attivati pH<6

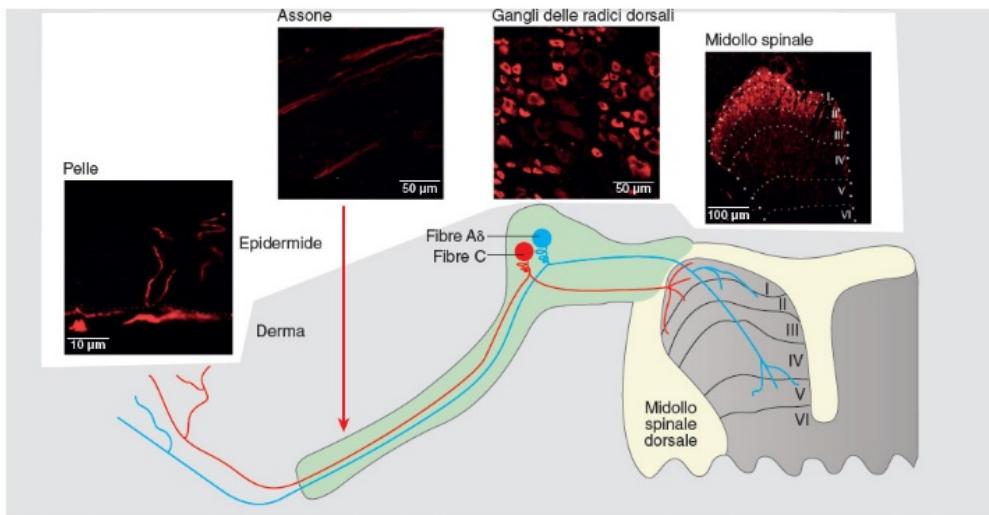
P2X (canale-recettore): attivato da ATP

Piezo2: stimuli meccanici dolorifici

Recettori metabotropi recettore TRKA.

Gabapentin e pragabalin sono farmaci analgesici utilizzati per la cura del dolore neuropatico. Si legano alla subunità α2-δ1, inibendo l'incorporazione in membrana dei Ca_v2.2 presinaptici.

Localizzazione del canale Nav1.7



Studi di immunoistochimica rilevano la densità di espressione del canale Nav1.7 nelle terminazioni periferiche, nell'assone, nel soma e nelle terminazioni centrali.

E' stato osservato che la densità di espressione dei Nav1.7 aumenta in condizioni di stati infiammatori delle vie nocicettive.

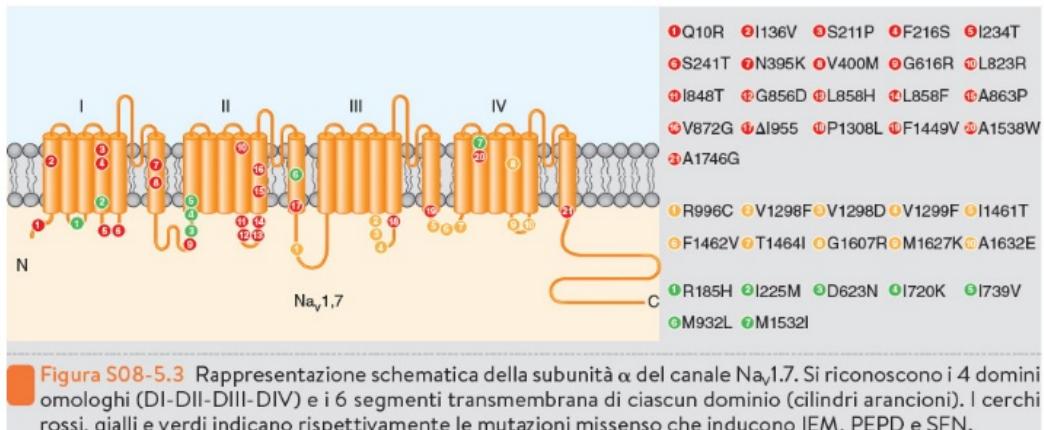
Patologie che alterano la fuzionalità del canale Nav1.7

Sindrome	WT	IEM	PEPD	CIP
Ereditarietà				
Funzione del canale	Normale	AD GOF	AD GOF	AR LOF
Fenotipo	Nessuno	Dolore intenso a piedi e mani 	Dolore intenso a lobi oculari, mandibola e retto 	Assenza di dolore

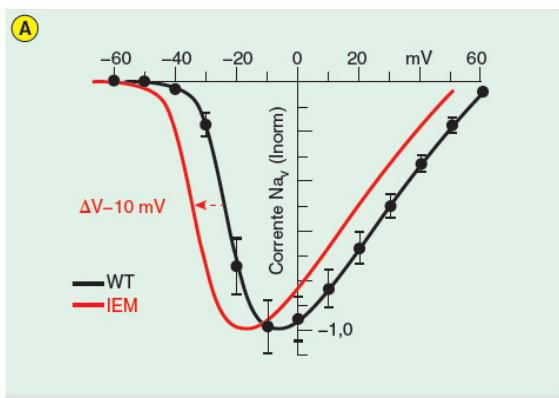
GOF: gain-of-function (dolore neuropatico) IEM (inherited erytromyalgia), PEPD (syndrome da dolore parossistico)

LOF: loss-of-function (assenza di dolore) CIP (congenital insensitivity to pain), non percepisce dolore, canale

MUTAZIONI GOF



Modificazione della voltaggio-dipendenza



MUTAZIONI LOF

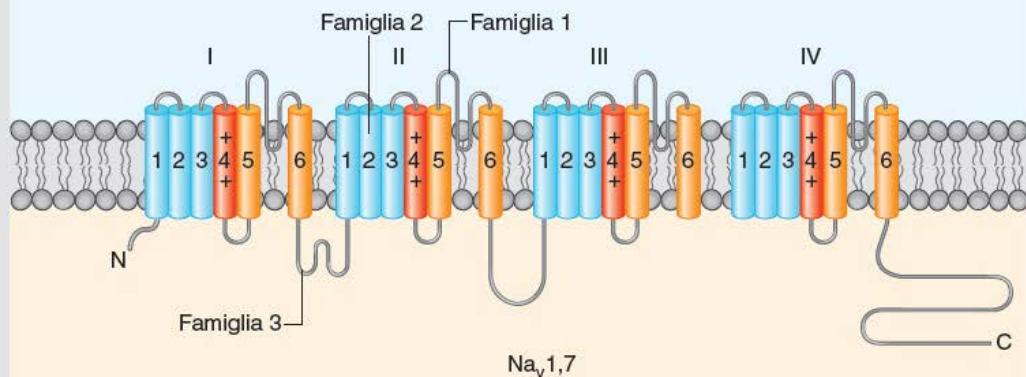
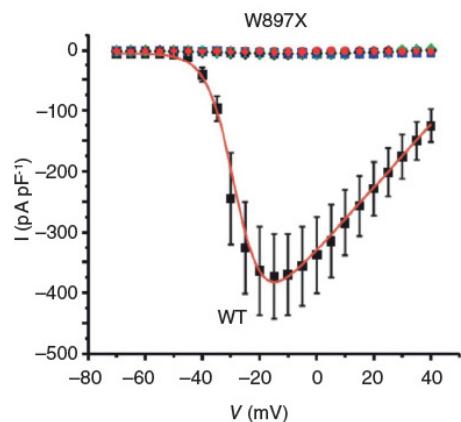
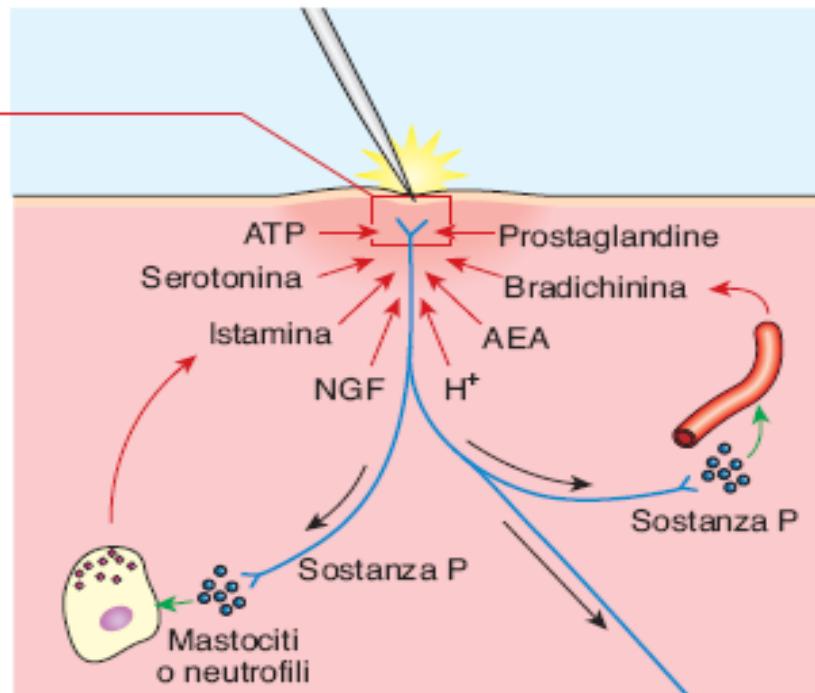


Figura S08-5.7 Rappresentazione schematica della subunità α di $\text{Na}_v1.7$, codificata dal gene SCN9A. Le mutazioni nonsenso di SCN9A, identificate nei membri di 3 famiglie pakistane, sono indicate dalle frecce rosse.

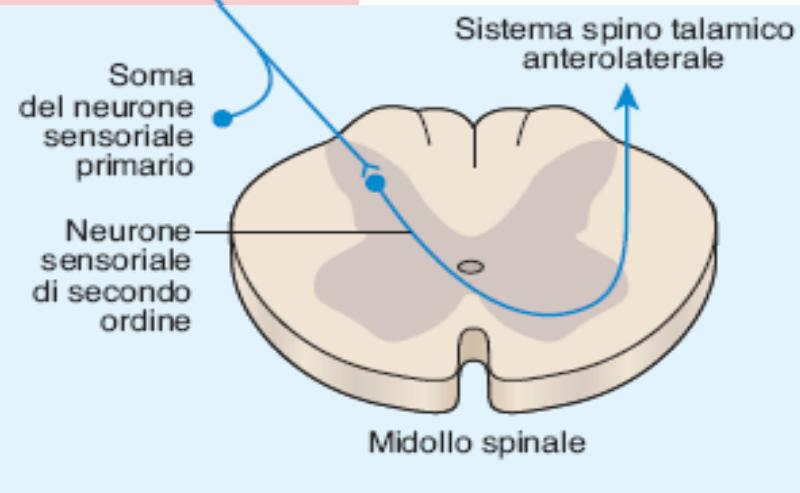


L'iperalgesia periferica



L'**iperalgesia** è causata dall' interazione dei nocicettori con sostanze rilasciate nel tessuto danneggiato:

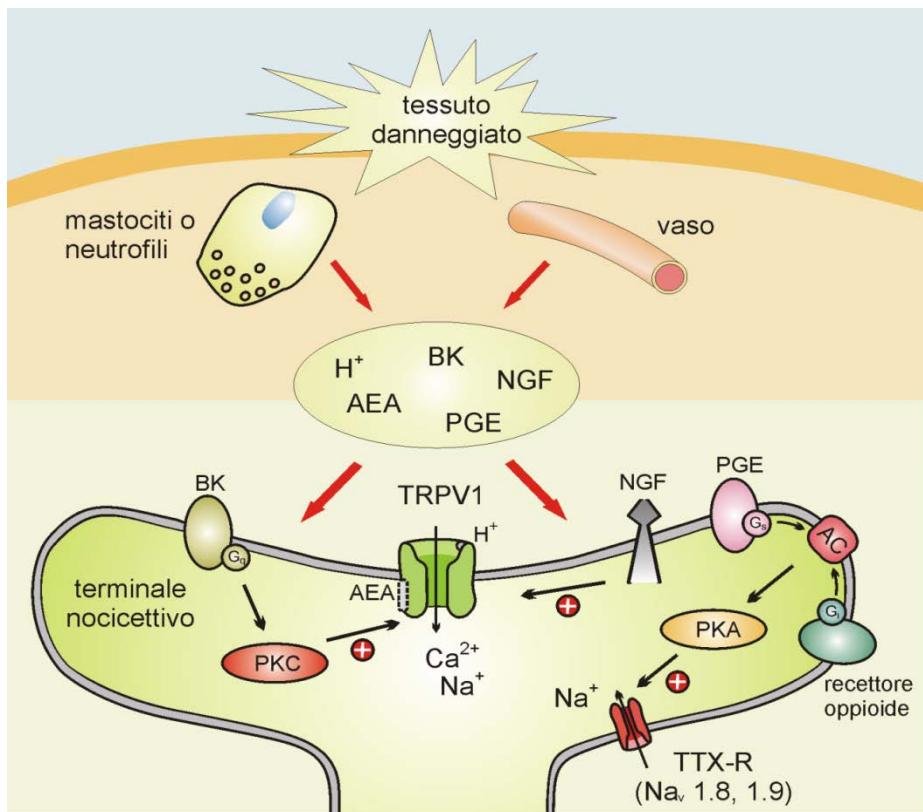
- bradichinina
- prostaglandine
- 5-HT
- H⁺ e K⁺
- istamina
- NGF
- AEA



Aumentano la sensibilità delle terminazioni nocicettive (riducono la soglia di attivazione).

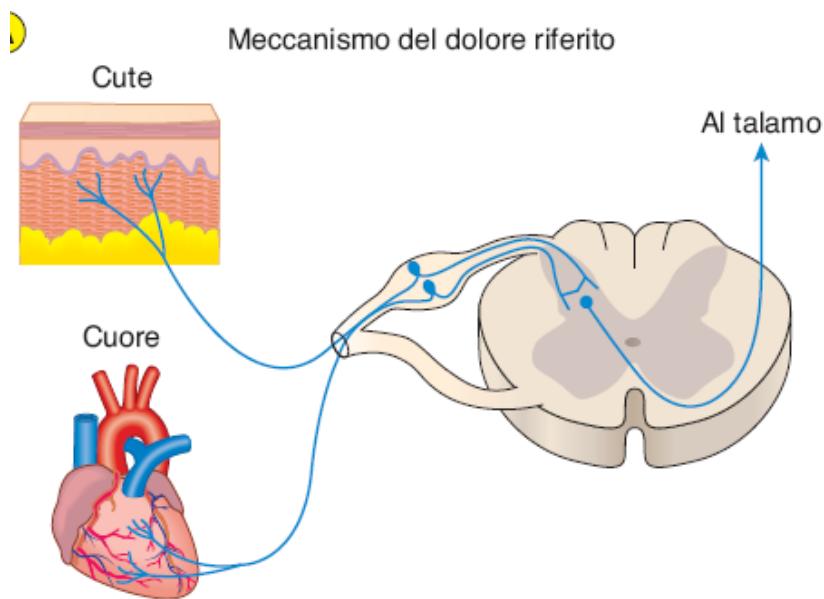
Ruolo dei canali TRPV1 e Na⁺ TTX-resistanti nell'iperalgesia

- Alla base dell'iperalgesia c'è un'up-regolazione dei TRPV1, canali del Na⁺-TTX resistenti e canali del Ca²⁺ T (a bassa soglia)
- L'NGF e la BK up-regolano i TRPV1 attraverso la PKC
- Le PGE up-regolano i canali del Na⁺ attraverso l'adenilato ciclasi e la via del cAMP/PKA. Meccanismo opposto mediato da oppiacei e cannabinoidi (CB₁ e CB₂)
- Diminuisce la soglia di attivazione dei potenziali d'azione nocicettivi



Il dolore riferito

- Il dolore di origine cutanea è generalmente ben localizzato mentre quello di origine viscerale (o muscolare) è scarsamente localizzato.
- È erroneamente percepito in zone periferiche (**dolore riferito**).



- A livello delle corna dorsali, le vie sensoriali cutanee e viscerali contattano neuroni spino-talamici comuni
- L'area somatosensoriale che percepisce lo stimolo dolorifico viscerale lo associa erroneamente alla regione cutanea corrispondente

La modulazione del dolore

Perché istintivamente massaggiamo una zona del corpo urtata accidentalmente?

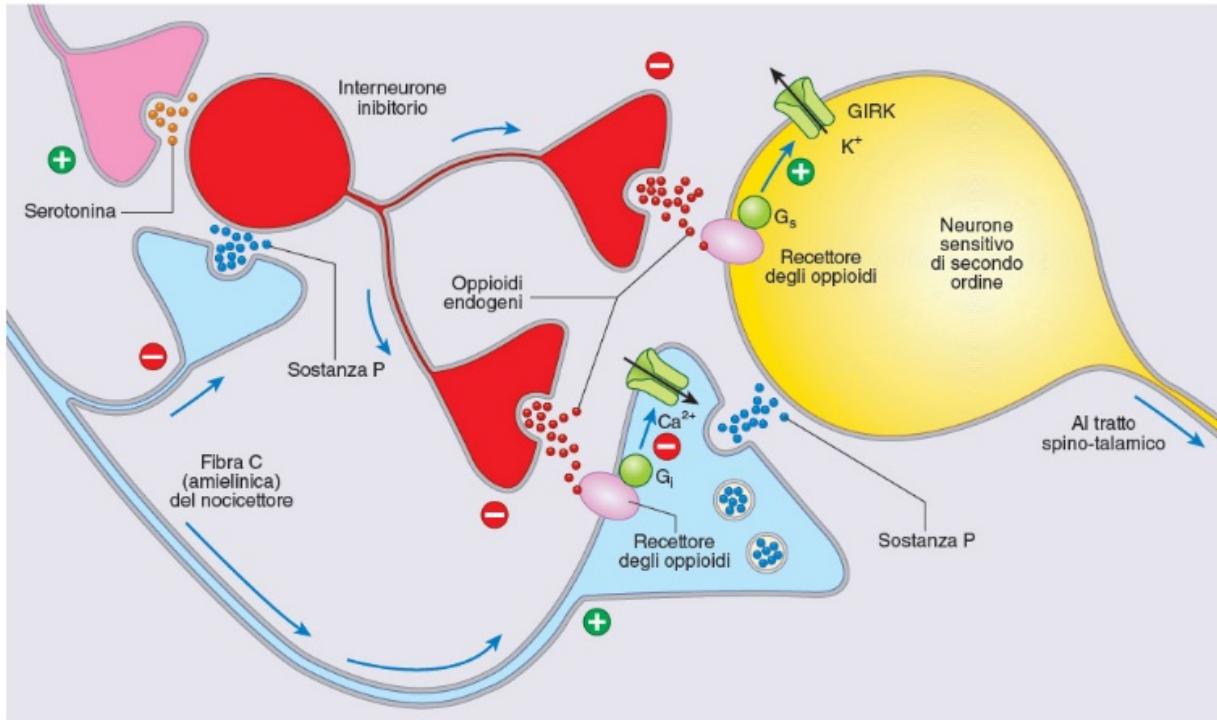


Figura 8.9 Modulazione del dolore attraverso l'attivazione delle vie discendenti. Il neurone della via discendente proveniente dal nucleo del rafe (rosa) stimola il neurone inibitorio (rosso) attraverso l'azione eccitatoria della serotonina. Il neurone inibitorio attivato rilascia encefaline che inibiscono sia il rilascio di sostanza P dal nocicettore (azzurro) bloccando i canali del Ca²⁺ presinaptici (inibizione presinaptica) sia il neurone sensitivo di II ordine (giallo) attivando canali del K⁺ attivati da proteine G (inibizione postsinaptica). In assenza dello stimolo della via discendente il nocicettore rilascia sostanza P che attiva il neurone sensitivo secondario e trasmette il segnale nociceutivo al tratto spinotalamico.

Lo stimolo tattile (massaggio) attiva le vie sensitive tattili (*fibre A_B*) e quindi l'interneurone inibitorio in contatto con il neurone di secondo ordine

Gli oppiacei rilasciati dagli interneuroni inibitori hanno una doppia azione:

1 - bloccano il rilascio di sostanza P dalla terminazione nocicettiva inibendo i canali del Ca^{2+} presinaptici (N, P/Q) (**inibizione pre-sinaptica**)

2 - riducono l'eccitabilità del neurone spino-talamico dolorifico, apriendo canali del K^+ GIRK (**inibizione post-sinaptica**)

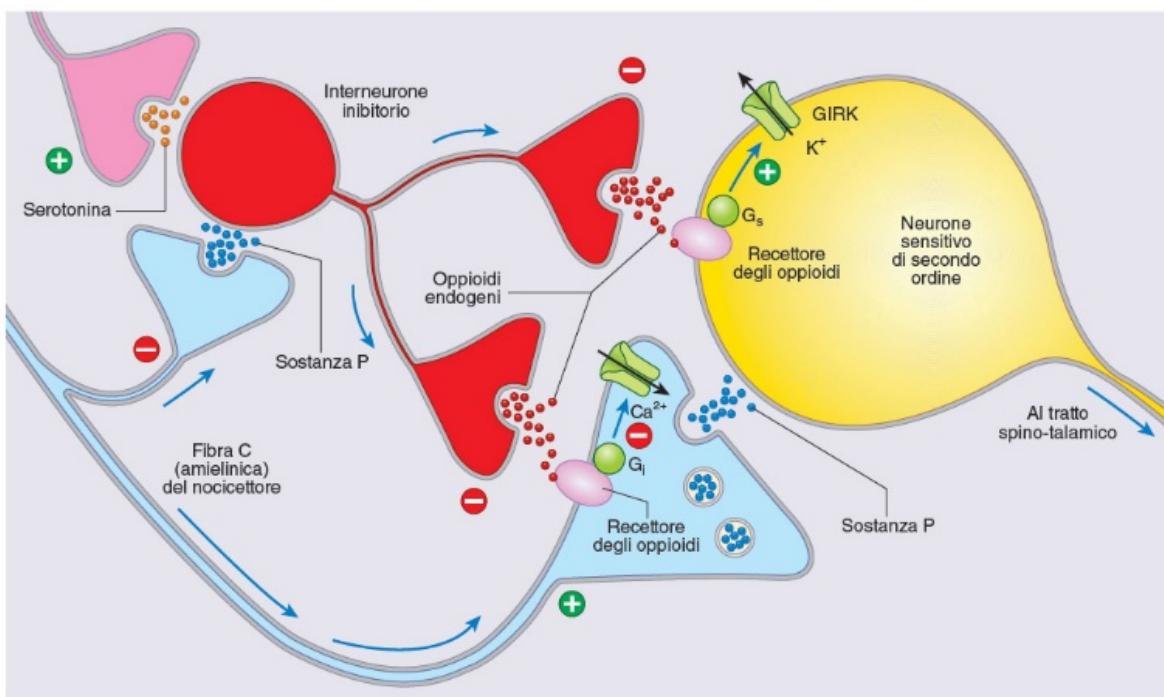


Figura 8.9 Modulazione del dolore attraverso l'attivazione delle vie discendenti. Il neurone della via discendente proveniente dal nucleo del rafe (rosa) stimola il neurone inibitorio (rosso) attraverso l'azione eccitatoria della serotonina. Il neurone inibitorio attivato rilascia encefaline che inibiscono sia il rilascio di sostanza P dal nocicettore (azzurro) bloccando i canali del Ca^{2+} presinaptici (inibizione presinaptica) sia il neurone sensitivo di II ordine (giallo) attivando canali del K^+ attivati da proteine G (inibizione postsinaptica). In assenza dello stimolo della via discendente il nocicettore rilascia sostanza P che attiva il neurone sensitivo secondario e trasmette il segnale nocicettivo al tratto spino-talamico.

**Stimoli nocicettivi aprono la “gate”,
stimoli non-nocicettivi (analgesici) la chiudono**