

M. Buonocore<sup>1</sup>, C. Bonezzi<sup>2</sup>

## Sindromi algiche neuropatiche: dalla diagnosi al reinserimento professionale. Proposta di un modello per una rapida valutazione ed una terapia basata sul meccanismo patogenetico

Fondazione S. Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS - Istituto Scientifico di Pavia

<sup>1</sup> Servizio di Neurofisiopatologia<sup>2</sup> Unità Operativa di Cure Palliative e Terapia del Dolore

**RIASSUNTO.** L'approccio terapeutico al dolore neuropatico è differente da medico a medico. Ciò è in gran parte dovuto alla relativa scarsità di studi clinici randomizzati e di studi comparativi tra farmaci differenti. Gli studi clinici sono in genere riferiti alla malattia e non sul meccanismo del dolore. Gli studi sugli animali ci hanno insegnato come differenti meccanismi del dolore possono essere identificati a livello dei nervi periferici e del midollo spinale. Sfortunatamente un meccanismo può essere responsabile di sintomi differenti, così come lo stesso sintomo può essere causato da meccanismi differenti. Gli autori propongono un semplice modello per valutare i pazienti allo scopo di definire il meccanismo coinvolto e mirare la terapia. Il modello diagnostico permette di classificare i pazienti in base al meccanismo patogenetico del dolore in quattro gruppi (ipersensibilità dei neuroni spinali da deafferentazione, scariche ectopiche nelle fibre nocicettive C, ipersensibilità dei neuroni spinali da scariche ectopiche nelle fibre nocicettive C, ipersensibilità dei neuroni spinali da iperexcitabilità dei nocicettori). In un secondo momento può essere valutata la presenza di un quinto meccanismo, l'adrenosensibilità. Le possibilità terapeutiche possono essere mirate su ciascun meccanismo patogenetico. Sia i farmaci che le tecniche antalgiche possono essere classificati in base alla loro capacità di combattere i vari meccanismi patogenetici. Gli autori identificano, in base ai dati della letteratura, alcuni farmaci e tecniche antalgiche che possono essere valutate in ciascun gruppo definito, consigliando un contemporaneo approccio riabilitativo complementare e multidisciplinare.

**Parole chiave:** dolore neuropatico, meccanismi del dolore, terapia del dolore, riabilitazione, valutazione del dolore.

**ABSTRACT. NEUROPATHIC PAIN SYNDROMES: FROM THE DIAGNOSIS TO VOCATIONAL REHABILITATION. A PROPOSAL FOR A MECHANISM-BASED MODEL FOR SHORT-TERM ASSESSMENT AND TARGETED TREATMENT.**

The therapeutic approach to neuropathic pain differs significantly among physicians. This is in large part because of the relative paucity of randomized clinical trials and the scarcity of comparative studies with different drugs. Clinical studies on the efficacy of a drug or a technique are generally referred to the pathologic diagnosis and not to the pain mechanism. We have learned from animal models the different pain mechanisms which may be involved in the peripheral nerves and the spinal cord. Unfortunately, one mechanism could be responsible for many different symptoms, while the same symptom can be caused by different mechanisms. The authors propose a simple model to evaluate the patients in order to define the mechanisms involved and to select the treatment strategy. The diagnostic model allows classification of the patient into four groups according to pain mechanism (spinal neurons sensitization due to deafferentation, ectopic discharges in peripheral nociceptive C fibers, spinal neurons sensitization due to ectopic discharges in peripheral nociceptive C fibers, spinal neurons sensitization due to nociceptors sensitization). The authors propose also a second step in which a fifth mechanism, adrenosensitivity, is evaluated. Treatment options may target any of the mechanisms discussed. Drugs and analgesic techniques can be classified according to their action on pain mechanisms. The authors identify in the literature some drugs and techniques which can be tested in each defined groups. A complementary and multidisciplinary rehabilitative approach of chronic pain patients is recommended.

**Key words:** neuropathic pain, pain mechanisms, pain therapy, rehabilitation, pain assessment.

### Definizioni

Il campo del dolore neuropatico ha subito una notevole evoluzione negli ultimi anni, grazie al perfezionamento di modelli di dolore neuropatico inducibili nell'animale da esperimento (Bennet e Xie, 88, Stein et al. 88, Kim e Chung 92). Ciononostante la letteratura sull'argomento non è del tutto univoca nel definire il dolore neuropatico. Per facilitare la trasmissione delle informazioni si è pertanto ritenuto utile definire, sin dall'inizio della trattazione, alcuni termini cruciali per la comprensione dell'articolo stesso.

#### • Dolore

Esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, associata ad un danno tissutale o potenziale, o descritto in tali termini (Merskey e Bogduk 94).

#### • Dolore neurogeno

Dolore iniziato o causato da una lesione primitiva, disfunzione o perturbazione transitoria del sistema nervoso periferico e centrale (Merskey e Bogduk 94).

#### • Dolore neuropatico

Ogni dolore acuto o cronico che si suppone sia sostenuto da un processo somatosensoriale aberrante nel sistema nervoso periferico o centrale (Portenoy 1996).

#### • Dolore del tronco nervoso (nerve trunk pain)

Dolore dovuto all'aumentata attività di normali terminazioni nocicettive presenti nelle guaine dei tronchi nervosi stessi (nerva nervorum) (Asbury e Fields 84).

#### • Allodinia

Dolore dovuto ad uno stimolo che normalmente non provoca dolore (Merskey e Bogduk 1994).

#### • Iperalgesia

Una risposta aumentata ad uno stimolo che è normalmente doloroso (Merskey e Bogduk 1994).

### Meccanismi patogenetici del dolore neuropatico

I processi somatosensoriali aberranti che sostengono il dolore neuropatico (vedi definizione) possono essere raggruppati in due grandi categorie: la genesi ectopica di impulsi nocicettivi e l'ipersensibilità di neuroni nocicettivi centrali.

#### Genesi ectopica di impulsi nocicettivi

Il termine ectopico significa, letteralmente, fuori di luogo, dal greco *éktopos*. In neurofisiopatologia il termi-

ne ectopico tende ad essere attribuito a potenziali d'azione che si generano direttamente nelle fibre nervose, senza cioè che avvenga la fisiologica attivazione della terminazione nervosa corrispondente. L'esempio più immediato di attivazione ectopica di fibre nervose è dato dalla stimolazione elettrica. Questa attiva direttamente le fibre nervose e genera impulsi bidirezionali, ortodromici ed antidromici, a partire dal punto di stimolazione. Nelle lesioni del sistema nervoso periferico l'attivazione ectopica delle fibre è frequente, come dimostrato in studi microneurografici condotti su pazienti che mostravano segni clinici di una aumentata sensibilità agli stimoli meccanici (Nordin et al. 84).

In condizioni di normalità, le fibre del neurone nocicettivo periferico (I neurone nocicettivo) sono eccitabili ectopicamente se sottoposte a stimoli di elevata intensità. Un esempio è dato da stimoli meccanici di elevata intensità portati direttamente sul nervo e dalla ben nota fastidiosa sensazione di scossa elettrica da essi evocati.

In caso di lesioni nervose periferiche, le fibre sensitive, sia lesionate che indenni, abbassano la loro soglia di eccitabilità ectopica per gli stimoli (chimici, termici e meccanici) che normalmente sono in grado di eccitarle (Wall e Gutnick 74, Scadding 81, Michaelis et al. 95 e 97) e acquisiscono una nuova sensibilità per stimoli a cui non erano precedentemente sensibili, come ad esempio stimoli adrenergici (Wall e Gutnick 74, Scadding 1981, Habler et al. 87, Sato e Perl 91).

Quando l'ipereccitabilità ectopica dei neuroni nocicettivi periferici raggiunge i suoi livelli più elevati, le fibre nervose periferiche possono attivarsi anche in assenza di stimoli, configurando un quadro di attivazione spontanea, continua o subcontinua (Michaelis et al. 95, Scadding 81, Burchiel 84).

### **Ipersensibilità dei neuroni nocicettivi centrali**

A livello del corno posteriore, ma anche a livello del talamo e della corteccia sensitiva, sono stati identificati due tipi di neuroni nocicettivi. In condizioni di normalità questi due tipi di neuroni possiedono comportamenti differenti e ben identificati (Christenson e Perl 70, Woolf e Fitzgerald 83). Il primo, chiamato nocicettore specifico, è connesso perifericamente solo con fibre nocicettive e risponde solo a stimoli di elevata intensità (stimoli nocivi). Il secondo, chiamato neurone ad ampio spettro dinamico, risponde a stimoli di bassa intensità con basse frequenze di scarica e a stimoli di elevata intensità (stimoli nocivi) con elevate frequenze di scarica. In seguito a danni periferici algogeni, nervosi e non, i neuroni ad ampio spettro dinamico possono subire una modificazione della loro funzione fisiologica ed iniziare a scaricare a frequenze marcatamente nocicettive anche in seguito a stimoli normalmente non nocivi o a stimoli normalmente solo debolmente nocivi. Sempre in seguito a danni periferici algogeni i neuroni ad ampio spettro dinamico sono anche in grado di espandere il loro campo recettoriale originario (per una review vedi Woolf e Mannion 99).

I neuroni nocicettivi centrali possono sviluppare una condizione di ipersensibilità, fino alla scarica spontanea, anche in seguito alla loro deafferentazione, processo che

si verifica per gravi lesioni gangliari o radicolari (Woolf 94). È stata anche dimostrata la possibilità che un neurone spinale deafferentato allarghi il proprio campo recettoriale e sviluppi una nuova sensibilità a stimoli provenienti da territori limitrofi a quelli denervati (Devor e Wall 81).

Come avviene per i neuroni nocicettivi periferici, anche per i neuroni nocicettivi centrali è possibile che l'ipereccitabilità ectopica si trasformi, nei casi più gravi, in una attivazione spontanea, indipendente da ogni stimolo e tendenzialmente continua (Kajander et al. 92).

---

### **Clinica delle sindromi algiche neuropatiche**

La diagnosi delle sindromi cliniche neuropatiche non è semplice perché i sintomi ed i segni, come vedremo in seguito, si presentano in associazioni sempre diverse e variabili nel tempo. Uno degli aspetti più importanti è rappresentato dal fatto che questi quadri clinici non sembrano dipendere dal tipo e dalla sede della lesione ma piuttosto dai meccanismi fisiopatologici che insorgono sia a livello dei tessuti somato-viscerali, sia all'interno del sistema nervoso periferico e centrale (Mannion e Woolf 00). Non solo le lesioni del sistema nervoso periferico ma anche quelle degli altri tessuti possono infatti causare a livello spinale e soprasspinale quei sovvertimenti, più o meno reversibili, che sono responsabili di sintomi non più correlabili al solo meccanismo lesionale iniziale.

Il percorso diagnostico deve basarsi sull'identificazione di tutti i sintomi e segni che emergono nella evoluzione della malattia ed essere seguito da una correlazione tra sintomi e meccanismi patogenetici, al fine di delineare gli obiettivi terapeutici e l'insieme di farmaci e tecniche algiche idonei. A complicare questo semplice processo va ricordato che ogni meccanismo può essere responsabile di più sintomi e che lo stesso sintomo può essere causato da meccanismi differenti. Inoltre non va dimenticato che in ogni paziente divengono attivi più meccanismi e che tali meccanismi possono modificarsi nel tempo. Nel 1995 Galer scrisse che un paziente con neuropatia postherpetica può presentare un meccanismo patogenetico più simile a quello di un altro paziente con neuropatia diabetica che a quello affetto da una identica neuropatia postherpetica (Galer 95).

In questo scritto non ci occuperemo delle sindromi algiche successive a lesioni del sistema nervoso centrale (dolore centrale), perché gli aspetti clinici e fisiopatologici possono presentare sostanziali differenze. Verranno invece trattate quelle sindromi cliniche che, simili a quelle centrali per meccanismo patogenetico, originano da lesioni periferiche e vengono definite con il termine di "dolore da deafferentazione". Tra queste vanno ricordate soprattutto l'avulsione di radici spinali e la neuropatia postherpetica.

Dal punto di vista diagnostico in ogni quadro clinico neuropatico va ricercata la presenza di dolore spontaneo, di sintomi positivi (incluso il dolore evocato) e di sintomi negativi.

### Il dolore spontaneo

Il dolore spontaneo può essere localizzato nel territorio di distribuzione di un nervo periferico o di una radice spinale, ma può estendersi in territori atipici senza seguire una distribuzione neurologica. Va tenuto presente che l'evento lesivo, sia di una struttura nervosa che di un qualsiasi altro tessuto, determina un'area di dolore e svariati sintomi e segni che si possono estendere progressivamente oltre l'area lesionale.

È caratteristico il fatto che il dolore neuropatico presenta un'intensità estremamente variabile che, a parte pochi casi, raramente raggiunge valori elevati. Nonostante la modestia della sua intensità, il dolore è in grado di esasperare il paziente per la sua continuità, quotidianità e assenza di un attimo di sollievo. L'intensità del dolore può modificarsi durante la giornata a causa di fattori emotivi, movimento, variazioni posturali o modificazioni termiche, come ad esempio il raffreddamento. Può essere lieve e impercettibile al risveglio e crescere durante la giornata in rapporto ai movimenti eseguiti, fino a raggiungere l'apice verso sera.

Il dolore neuropatico spontaneo è in genere continuo durante la giornata. Può associarsi a disturbi del sonno o scomparire durante il sonno, ricomparendo al risveglio come un tragico compagno.

Il paziente, di fronte alla richiesta di descrivere ciò di cui soffre, si trova frequentemente in difficoltà, rifiutando spesso di definire come dolore le sensazioni sgradevoli che prova. Si trova anche in difficoltà per la coesistenza di più tipi di sensazioni spiacevoli, per le continue variazioni quotidiane del dolore e per il legame che queste sensazioni hanno con il movimento, il riposo, il contatto con i vestiti e così via. Il dolore è in genere avvertito come superficiale e descritto come una sensazione fastidiosa in forma di aghi o spilli, pungente, come una corrente, e talvolta anche bruciante o urente. Quando, più raramente, il dolore compare nei tessuti profondi esso è sordo, trafittivo, profondo, "come un crampo" o "qualcosa che strappa" (come ad esempio nelle poliradiculopatie o nella plessopatia brachiale).

Nei casi in cui all'origine del dolore spontaneo vi sia una genesi ectopica di impulsi lungo il nervo si può stabilire una relazione tra tipo di dolore e fibra interessata: dolore urente e fibre C nocicettive, dolore pungente e fibre A-delta, parestesie-disestesie e fibre A-beta.

Nelle sindromi algiche neuropatiche da deafferentazione, a prevalente meccanismo centrale, come le avulsioni del plesso brachiale, il dolore è costante e in genere scompare con il sonno per ricomparire identico al risveglio, in

alcuni casi con una certa latenza. Può essere sia sordo e profondo, sia urente. Talvolta è accompagnato da parossismi che attraversano l'arto come una lama o una scarica elettrica.

### Il dolore evocato

Nella pratica clinica è importante per una corretta diagnosi identificare la presenza dei segni positivi rappresentati da allodinia ed iperalgesia. Nella semeiotica clinica l'allodinia si valuta mediante sfioramento della cute con un batuffolo di cotone. Recentemente Kolzenburg ha identificato come punti fondamentali per la valutazione del dolore evocato, l'allodinia ovvero il "brush-evoked pain" e l'iperalgesia allo stimolo puntorio doloroso o "pinprick hyperalgesia" (Kolzenburg 00). Nella ricerca dei sintomi positivi di deve osservare attentamente l'area cutanea in cui vengono rilevati. Soprattutto si deve evidenziare la presenza di processi lesivi e flogistici dove sintomi e segni hanno necessariamente un significato diverso (Tabella I) (Kolzenburg 00). Una volta evocato, il dolore può persistere per ore rendendo difficoltosa la distinzione tra dolore evocato e spontaneo.

L'iperalgesia è distinguibile in primaria e secondaria. La prima si riscontra nell'area lesionale dove è presente una ipersensibilità nocicettoriale periferica responsabile di un' aumentata risposta a stimoli termici e meccanici. La seconda, così come l'allodinia, si riscontra fuori dall'area lesionale ed è dipendente da fenomeni di sensibilizzazione centrale indotti da iperattività delle fibre afferenti amieliniche. Nella pratica clinica ci si trova di fronte a episodi di dolore lancinante scatenati dal tatto, dal movimento o da altri eventi occasionali. Portenoy ha definito un gruppo di sindromi algiche neuropatiche come "neuralgie lancinanti" per la caratteristica del dolore che presentano (Portenoy 96). Esse comprendono le neuralgie trigeminali e glossofaringee, quelle occipitali e laringee, ma anche le neuralgie intercostali, ileoinguinali o ileoipogastriche, in cui, benché sia spesso presente un quadro fastidioso di disestesie, dominano gli episodi di dolore lancinante.

L'episodio parossistico è di solito avvertito "come una scarica elettrica" o "lancinante", come ad esempio nella neuralgia trigeminale essenziale, ed è scatenato da stimoli non nocivi (allodinia).

Diversamente in alcuni quadri clinici viene riferita la comparsa di un dolore improvviso, lancinante, di breve durata, causato dal movimento o da una contrazione. Tale dolore identificato con il nome di dolore incident può essere considerato allo stesso modo del dolore indotto da uno sti-

Tabella I. *Rapporti tra dolore evocato, area di lesione e meccanismo patogenetico*

Sede	Stimolo	Recettore	Meccanismo
Area di lesione	Lieve sfioramento o lieve tocco	A-beta meccanorecettori	Riduzione della soglia dei recettori
	Puntorio	Nocicettori (Adelta)	
	Pressione con punta smussa	Nocicettori (soprattutto fibre C)	
Area circostante	Lieve sfioramento o tocco	A-beta meccanorecettori	Plasticità centrale indotta e sostenuta dalla attività dei nocicettori periferici
	Puntorio	Nocicettori (fibre C)	

molo puntorio. Il dolore incident è un dolore improvviso, di durata variabile ed elevata intensità, che compare su una base di dolore continuo. Con il termine di breakthrough viene invece identificato l'episodio improvviso di dolore in una condizione di analgesia farmacologicamente controllata. Il termine incident si riferisce particolarmente al dolore di breve durata che accompagna un movimento del corpo in condizioni particolari di lesione ossea, muscolare o neurologica. Si può considerare incident anche il dolore del neuroma durante il movimento.

### Altri segni clinici

Una delle caratteristiche del dolore neuropatico periferico e da deafferentazione è una parziale o completa perdita di funzione di sensibilità afferente associata ad una paradossale presenza di fenomeni positivi nell'area dolorosa. In alcuni pazienti il **deficit sensitivo** può essere molto marcato, in altri meno evidente e difficile da evidenziare. Esso è tipico delle neuropatie periferiche e si può presentare in associazione con iporeflessia, debolezza e atrofia muscolare. Differente è la situazione nelle nevralgie cosiddette lancinanti, come la nevralgia trigeminale essenziale, dove non si rilevano ipoestesi importanti.

Va sottolineato che nelle complex regional pain syndromes di tipo I (ex distrofie simpatico-riflesse) non si rivelano sintomi deficitari delle funzioni sensitive a sottolineare che non vi è alcun danno neuronale pregresso o in atto. Diversamente, nelle complex regional pain syndromes di tipo II (ex causalgie) sono evidenti i segni della lesione neurologica responsabile dell'origine del quadro. Entrambe queste forme si accompagnano a **segni di disautonomia**, rappresentati dalle modificazioni del colore della cute e della sudorazione, dall'edema, dalle modificazioni nella crescita ungueale e pilifera. I **disturbi motori** che più comunemente si osservano in questi quadri clinici sono il tremore, l'ipostenia e la rigidità articolare.

---

### Guida alla rapida identificazione dei meccanismi patogenetici

Attraverso un'accurata raccolta dei sintomi si possono identificare i meccanismi patogenetici che vengono coinvolti nelle sindromi algiche neuropatiche. Nello schema riportato nella Figura 1 è possibile giungere a quattro meccanismi.

Di fronte al paziente che presenta un'area cutanea di distribuzione di un dolore in genere non abituale, urente o disestesico, o in forma di scarica elettrica, si deve eseguire una semplice valutazione della sensibilità tattile e puntoria dolorifica con un batuffolo di cotone ed una spilla da balia.

Di fronte ad una chiara **area ipoestesica** si può ipotizzare una grave lesione della radice e del ganglio (necessità di una conferma diagnostica, sia clinica che strumentale, più precisa) oppure una lesione del tronco nervoso. Nel primo caso ci si può trovare di fronte ad un quadro clinico in cui il meccanismo patogenetico del dolore è dovuto alla deafferentazione dei neuroni spinali, nel secondo caso a una ipereccitabilità ectopica delle fibre nervose periferiche. La contemporanea presenza di sintomi negativi e po-

sitivi (area limitrofa iperestesica) permette l'ipotesi di un terzo meccanismo responsabile del dolore spontaneo che è localizzato nel midollo spinale ovvero da una ipersensibilità dei neuroni spinali mantenuta da scariche ectopiche delle fibre afferenti periferiche nocicettive.

Ritornando al punto iniziale in cui sono state valutate le sensibilità, ci si può trovare di fronte al quadro opposto in cui l'indagine rivela un'**area di iperestesia** tattile e puntoria dolorifica. In questa evenienza è necessario accertarsi che in quell'area non vi sia un danno tissutale per escludere una ipersensibilità nocicettoriale all'origine dei sintomi positivi evidenziati. È chiaro che la mancanza di sintomi positivi o negativi e la presenza di una lesione cutanea deve orientarci più verso la diagnosi di un dolore nocicettivo periferico senza alcun coinvolgimento spinale. Tornando alla condizione clinica in cui sono presenti i sintomi positivi (ma non una sottostante lesione tissutale) si devono cercare altre aree vicine con sintomi negativi perché ci troveremo di fronte a quelle condizioni cliniche in cui il meccanismo patogenetico è rappresentato dalla sensibilizzazione spinale generata e mantenuta da afferenze ectopiche delle fibre C nocicettive. Esistono però casi in cui non si trovano sintomi negativi ma lesioni tissutali non nervose in aree più o meno vicine. Il dolore spontaneo ed evocato può dipendere dalla sensibilizzazione midollare a sua volta generata da iperattività nocicettoriale in tali aree.

Una volta identificati i quattro meccanismi patogenetici suddetti (deafferentazione, ipereccitabilità ectopica di fibre nervose di tipo C, sensibilizzazione spinale da scarica ectopica di fibre C, sensibilizzazione spinale da ipereccitabilità nocicettoriale) ci si deve ancora chiederci se è presente o meno una adenosensibilità. Per attuare questa valutazione sono possibili tre metodiche che però necessitano ancora di verifica clinica su ampie casistiche: la risposta antalgica alla somministrazione endovenosa di fentolamina o all'applicazione locale di un patch di clonidina, oppure l'induzione del dolore in seguito di somministrazione sottocutanea di noradrenalina. L'utilizzo di tale metodiche permette di identificare il quinto meccanismo patogenetico, quello dell'adenosensibilità dei tessuti periferici, nervosi o non, indagati.

Per quanto riguarda l'impiego clinico di questo schema è importante sottolineare che esso va utilizzato quando ci si trova di fronte ad un paziente con dolore neuropatico durante la prima visita e ad ogni controllo successivo soprattutto quando vi sia un cambiamento del quadro clinico. Tutti i meccanismi patogenetici suddetti possono sovrapporsi e modificarsi nel tempo.

---

### Guida alla selezione delle terapie in base al meccanismo d'azione terapeutico

Identificati i cinque meccanismi principali (vedi anche Fig. 1) si può scegliere l'approccio terapeutico migliore in rapporto ai meccanismi d'azione terapeutici (vedi Tabella II) evitando di associare farmaci o tecniche ad eguale meccanismo d'azione. In caso di deafferentazione è fuori luogo somministrare farmaci che agiscono

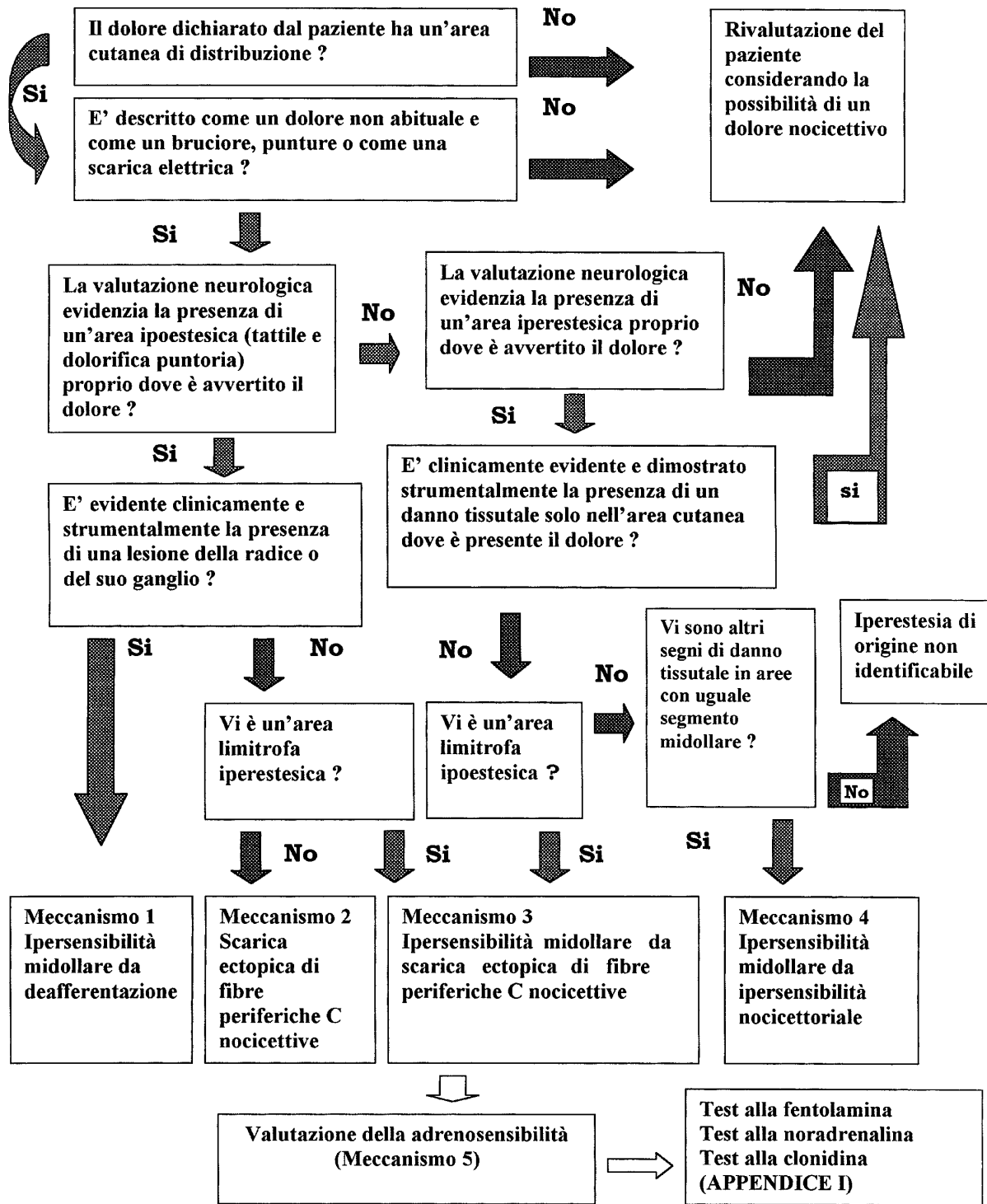


Figura 1. Modello di valutazione dei meccanismi patogenetici da applicare alla prima visita e ad ogni controllo successivo soprattutto se si osserva una modificazione dei sintomi e dei segni

a livello del primo neurone che, anche se teoricamente ancora attivo, è completamente isolato dal secondo neurone spinale (Bonezzi e Demartini 99).

**Farmaci che riducono la genesi ectopica di impulsi nocicettivi**

*Anestetici locali/antiaritmici*

La lidocaina può essere somministrata per via endovenosa al dosaggio compreso tra 2 e 5mg/kg in infusione del-

la durata di 30 min. Con questo tipo di somministrazione si ottengono dosaggi plasmatici tra 1 e 3 mcg/ml. Il risultato antalgico ottenuto a seguito di somministrazione endovenosa di lidocaina è solitamente immediato ma di breve durata, anche se sono stati riportati casi in cui l'effetto è continuato per settimane. In caso di risposta positiva al test d'infusione di lidocaina è indicato il proseguimento per via orale con mexiletina (Galer 95). La mexiletina è stata dimostrata efficace in numerose patologie con dolore neuropatico; il dosaggio giornaliero viene aumentato pro-

Tabella II. Suggestimenti per una terapia basata sui meccanismi patogenetici

Farmaci che riducono l'ipersensibilità midollare agendo sul secondo neurone	Farmaci che riducono la scarica ectopica di fibre periferiche	Farmaci che riducono la scarica ectopica di fibre periferiche	Farmaci che riducono l'ipersensibilità nocicettoriale	Farmaci anti-adrenergici
Triciclici Clonazepam Oppioidi  <i>Tecniche antalgiche:</i> Oppioidi spinali Clonidina spinale	Carbamazepina Lidocaina e.v Triciclici	Carbamazepina Lidocaina e.v. Triciclici	FANS Corticosterodi Oppioidi periferici	Guanetidina Clonidina topica
		<b>Farmaci che riducono l'ipersensibilità midollare</b>	<b>Farmaci che riducono l'ipersensibilità midollare</b>	
		<i>Farmaci sistemici</i> Gabapentin Triciclici Clonazepam Baclofen Lamotrigina Oppioidi Destrometorfano Ketamina  <i>Tecniche antalgiche</i> SCS Oppioidi spinali Clonidina spinale	<i>Farmaci sistemici</i> Gabapentin Triciclici Clonazepam Baclofen Lamotrigina Oppioidi Destrometorfano Ketamina  <i>Tecniche antalgiche</i> SCS (?) Oppioidi spinali Clonidina spinale	

gressivamente, partendo con 200 mg, sino ad ottenere effetto antalgico o effetti collaterali (nausea - minore se il farmaco è assunto durante i pasti - tremore, vertigini, nervosismo, cefalea, aggravamento di aritmie) (Chabal et al.92, Deijgaard et al 88, Attal 00).

#### Antiepilettici

Il meccanismo d'azione dei farmaci antiepilettici sembra espletarsi attraverso un prolungamento della inattivazione dei canali del sodio. Il farmaco più noto, ampiamente riconosciuto come efficace, è la carbamazepina che tra le indicazioni ufficiali prevede la nevralgia trigeminale. La lamotrigina è stata studiata sia su pazienti con dolore neuropatico centrale che periferico con risultati discordanti. Alcuni Autori ne ipotizzano l'uso soprattutto in caso di dolore da lesione periferica del sistema nervoso (Galer 95) per il potente effetto di blocco dei canali del sodio, mentre altri (Canavero e Bonicalzi 96) ne sostengono l'efficacia nel dolore neuropatico centrale. L'effetto centrale della lamotrigina sembra essere correlato al blocco, diretto o indiretto, dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) (per una review sull'utilizzo degli antiepilettici in terapia antalgica vedi Buonocore e Bonezzi 99).

#### Cortisonici

I farmaci cortisonici hanno un noto effetto di stabilizzazione di membrana, spesso sfruttato inconsapevolmente in molti casi di dolore neuropatico, soprattutto se iniettati in prossimità del nervo o della radice (Abram 00).

#### Antidepressivi triciclici

Anche gli antidepressivi triciclici sembrano agire sui canali del sodio, bloccandone l'attività in sede di generazione ectopica di impulsi (Attal 00).

#### Farmaci che riducono l'ipersensibilità dei neuroni nocicettivi centrali

##### Antidepressivi

Sono ormai molto numerosi gli studi controllati che dimostrano l'efficacia dei triciclici (amitriptilina, nortriptilina) in diversi tipi di dolore neuropatico, soprattutto sulla componente urente continua, sul dolore sordo, ma anche sul dolore lancinante (Watson e Babul 82, Gomez-Perez et al. 85). L'effetto degli antidepressivi sul dolore neuropatico sembrerebbe mediato dall'inibizione del reuptake delle monoamine (noradrenalina e serotonina) a livello del sistema nervoso centrale con conseguente aumento dell'attivazione delle vie discendenti di modulazione del dolore. Studi clinici sull'uso di antidepressivi selettivi per il reuptake della serotonina (fluoxetina) hanno dimostrato una minore efficacia di questi farmaci nel controllo del dolore neuropatico (Max et al. 1992).

Interessante il lavoro di Bowsher del 1997 in cui si dimostra l'efficacia dell'amitriptilina, somministrata precocemente nella fase acuta dell'herpes zoster a basso dosaggio, nella prevenzione della neuropatia postherpetica (Bowsher 97).

### Antiepilettici

Gli antiepilettici maggiormente utilizzati in terapia antalgica sono già stati elencati precedentemente e agiscono, attraverso il blocco dei canali del sodio, sulla eccitabilità ectopica del nervo lesionato. Questi possono agire anche sui neuroni centrali sensibilizzati ed ipereccitabili mediante azione diretta o indiretta sulla liberazione dei aminoacidi eccitatori e sui canali neuronali del calcio, aumentando l'azione inibitoria della trasmissione mediata dall'acido gamma amino butirrico (GABA). Questa categoria farmacologica viene annoverata in questa sede per la sua duplice azione di rallentamento di conduzione lungo la fibra e aumento dell'inibizione sinaptica nella trasmissione nocicettiva. Questa azione è stata evidenziata in particolare per l'acido valproico, la fenitoina e il gabapentin (Backonja 00). La lamotrigina sembra invece espletare un'azione di blocco sui recettori NMDA (Canavero e Bonicalzi 96). Il clonazepam è una benzodiazepina con azione mediata dai recettori GABA-A e conseguente aumento della conduttanza al cloro, che crea iperpolarizzazione cellulare e quindi riduzione dell'eccitabilità. Benché i lavori pubblicati presentino casi aneddotici ed utilizzo soprattutto in caso di dolore lancinante o a scarica (Bartusch et al. 96), nella nostra pratica clinica il clonazepam si è rivelato efficace, con scarsi effetti collaterali, in pazienti con dolore continuo, urente, di origine centrale o periferica. Un antiepilettico di recente introduzione, il gabapentin, è stato ampiamente studiato negli ultimi anni nella terapia del dolore neuropatico e sono recentemente apparsi studi controllati sulla sua efficacia nel dolore da neuropatia diabetica e nella neuropatia postherpetica (Backonja et al. 98, Rowbotham et al. 98). La sua azione prevalentemente correlata al blocco di particolari canali del calcio (Taylor et al. 1998) con possibilità di riduzione dei fenomeni di sensibilizzazione dei neuroni nocicettivi centrali (per una review sull'utilizzo degli antiepilettici in terapia antalgica vedi Buonocore e Bonezzi 99).

### Alfa2 agonisti

L'attivazione dei recettori alfa2, espletata dalla clonidina a livello del midollo spinale, riduce la trasmissione dell'informazione nocicettiva tramite meccanismi inibitori pre- e postsinaptici. L'effetto antalgico è stato dimostrato a seguito di somministrazione orale (singola dose di 0,2 mg) ma la maggior parte delle pubblicazioni riguardanti l'uso di clonidina nel trattamento del dolore neuropatico si riferiscono a somministrazioni peridurali o subaracnoidee (Siddall et al. 00, Bennet et al. 00). In somministrazione subaracnoidea continua il farmaco viene spesso associato a morfina o ad altri oppioidi (Hassenbusch e Portenoy 00).

### Antagonisti NMDA

L'infusione sottocutanea di ketamina è stata dimostrata efficace sul dolore spontaneo e sull'allodinia ma in sede di somministrazione sono stati riferiti prurito ed indurimento cutaneo fastidioso. In alcuni casi sono stati ottenuti risultati soddisfacenti tramite somministrazione orale di questo farmaco (Broadley et al. 96, Nikolajsen et al. 97).

Il destrometorfano (non in commercio in Italia), altro NMDA antagonista si è dimostrato efficace in alcuni pa-

zienti con dolore da polineuropatia diabetica e neuropatia postherpetica (Nelson et al. 97).

### Miorilassanti

Il baclofen è stato introdotto in commercio per terapia della spasticità di origine centrale. La sua azione si espleta tramite l'attivazione dei recettori GABA-B spinali. Nella terapia del dolore è considerato un farmaco di seconda scelta nella nevralgia trigeminale ed è stato studiato su diverse patologie con dolore neuropatico con risultati discordanti. Nella nostra esperienza, la terapia con baclofen per via orale si è rivelata efficace in caso di dolore radicolare e/o spinale accompagnato da crampi e/o ipertono muscolare come segnalato anche da altri autori (Herman et al. 92) (per una review sull'uso dei farmaci miorilassanti in terapia antalgica vedi Buonocore 1998).

Quando ci si trova di fronte ad un meccanismo patogenetico midollare si deve sempre considerare la possibilità di una deafferentazione dei neuroni spinali per lesione delle radici e dei loro gangli. Le scelte terapeutiche devono interessare i meccanismi della trasmissione sinaptica nocicettiva, tenendo presente che l'obiettivo terapeutico è la struttura postsinaptica, ovvero il secondo neurone nocicettivo.

### Farmaci che riducono la ipereccitabilità dei nocicettori

In questo capitolo sono compresi tantissimi farmaci che espletano il loro effetto sulle sostanze algogene che si formano in aria lesionale. Tra gli altri vanno ricordati i vari FANS (Attal 00), i corticosteroidi (Abram 00), ma anche gli oppioidi iniettati in zone flogistiche (Stein et al. 99, Abram 00).

### Farmaci che riducono l'adrenosensibilità

L'alfa 2 agonista clonidina si è dimostrata efficace, per applicazione transdermica, in una elevata percentuale di pazienti con dolore correlato a neuropatia diabetica e a neuropatia postherpetica (Byas-Smith et al. 95, Abadir et al. 96). Gli sprouts periferici presenti in sede di lesione di un nervo possiedono una aumentata sensibilità alla noradrenalina, la cui liberazione dai terminali simpatici viene inibita dalla clonidina. È utile ricordare inoltre la guanetidina (non disponibile in Italia) iniettabile sia per via venosa retrograda dopo ischemia dell'arto (Hannington-Kiff 74), sia per via transdermica (Bonezzi et al. 94), nonché la fentolamina che trova il suo impiego come test (più o meno accreditato) di valutazione della adrenosensibilità (Arner 91, Raja et al. 96). I blocchi simpatici anestetici delle catene paravertebrali possono avere uno spazio terapeutico in quanto riducono le catecolamine liberate dalle vie efferenti (Abram 00). La neurolisi permanente delle stesse vie può invece causare una ipersensibilità da deafferentazione (Godden et al. 00).

### Farmaci e tecniche antalgiche con meccanismo meno specifico

#### Oppioidi

In passato gli oppioidi sono stati definiti scarsamente efficaci nel dolore neuropatico, ma studi più recenti su

nuove vie di somministrazione e su nuove molecole hanno indotto ad un ripensamento su questa affermazione. Il tramadolo, un farmaco di sintesi con azione sui recettori oppioidi ma anche con effetto noradrenergico e serotonergico, è stato dimostrato efficace in pazienti con dolore da neuropatia postherpetica (Gobel 97). Risultati analoghi sono stati ottenuti con l'ossicodone (Watson et al. 98). Nell'esperienza clinica risulta difficile impostare una terapia con morfina in pazienti con dolore neuropatico perché gli effetti collaterali, frequentemente intollerabili, compaiono spesso prima del risultato antalgico. A questa difficoltà contribuiscono anche le formulazioni del farmaco in commercio che risultano troppo elevate all'inizio della terapia. L'esperienza con la somministrazione spinale continua di morfina insegna che, quando l'effetto recettoriale spinale è liberato dagli effetti collaterali mediati dai recettori cerebrali, questo farmaco risulta efficace anche in alcuni casi di dolore neuropatico.

#### *La terapia di neurostimolazione spinale*

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione della neurostimolazione nel dolore neuropatico è stata dimostrata l'azione sui meccanismi spinali da parte della neurostimolazione (Linderoth e Foreman 99). Come ciò possa avvenire rimane nell'ambito delle ipotesi. Modificazioni biochimiche a livello delle corna posteriori, azione di interneuroni spinali o attività inibitorie discendenti possono singolarmente o insieme costituire una possibile spiegazione. Se si osservano gli eventi da un punto di vista neurochimico e si prendono in considerazione i meccanismi sinaptici spinali, o meglio i sistemi inibitori presinaptici (basati sulla liberazione di sostanze interneuroniche come gli oppiacei, la serotonina, il GABA), la neurostimolazione spinale sembra indurre un significativo incremento della concentrazione di GABA spinale (Stiller et al. 96). Questo rilascio è maggiore subito dopo l'inizio della stimolazione riducendosi poi gradualmente e sembra sottostare alla necessità di attivazione di un neurotrasmettitore primario che potrebbe essere la serotonina. Diversi lavori hanno dimostrato che, in animali con lesioni nervose periferiche, i livelli di GABA nel corno dorsale sono molto ridotti (Stiller et al. 96).

La neurostimolazione è indicata nei pazienti con dolore dovuto a lesioni traumatiche dei nervi periferici, intervento chirurgico, intrappolamento del nervo (Gybels et al. 98). I risultati osservati sembrano positivi nei confronti del dolore spontaneo, ma anche dell'allodinia e delle disestesie (Gybels et al. 98).

#### **Aspetti riabilitativi**

Il dolore neuropatico è una delle cause più frequenti di dolore cronico (Loeser 00, Mannion e Woolf 00) e pertanto su di esso vanno attuati tutti gli approcci riabilitativi utilizzati per i pazienti con dolore cronico. Questi sono difficili da trattare e pertanto sono spesso visti come indesiderabili (Grabois 88). Ciò probabilmente è dovuto al fatto che il trattamento di tali pazienti necessita di un approccio

al malato che sia allo stesso tempo completo e multidisciplinare (Portenoy 96, Bloodworth et al 00). Nella nostra esperienza la maggior parte dei pazienti con dolore neuropatico giunge in ambulatorio dopo aver consultato numerosi specialisti, compresi gli specialisti in medicina fisica e riabilitativa. Eppure quasi nessun paziente è inserito in un programma riabilitativo.

La letteratura sull'argomento è molto povera ed è fatta prevalentemente da rassegne retrospettive. Inoltre i pochi lavori esistenti hanno frequentemente dei limiti nel disegno sperimentale (mancanza di gruppi di controllo, deboli significatività statistiche, ecc.) (Bloodworth et al 00). Ciononostante sembra esistere una chiara evidenza di come l'inserimento dei pazienti con dolore cronico in programmi riabilitativi multidisciplinari permetta di ottenere migliori risultati terapeutici e di ridurre i costi legati alle croniche disabilità di tali pazienti (Turk 95, Steig et al. 86, Simmons et al. 88).

#### **Esercizio terapeutico**

I pazienti con dolore cronico tendono a ridurre la loro attività fisica a causa della paura del dolore o della possibilità di creare un possibile danno. Ne consegue la possibile insorgenza di rigidità articolare, ipotrofia muscolare ed ipostenia. In tali pazienti l'utilizzo dell'esercizio terapeutico permette di migliorare le condizioni fisiche e le capacità funzionali agendo indirettamente e positivamente sia sul dolore che sulla qualità di vita (Bloodworth et al. 00).

#### **Interventi psicologici**

L'associazione di interventi psicologici in associazione alle terapie fisiche e farmacologiche è in grado di aumentare l'efficacia del trattamento del dolore cronico (Bloodworth et al. 00). Gli interventi psicologici sui pazienti con dolore cronico includono la psicoterapia, il biofeedback e le tecniche di rilassamento. Sia i trattamenti individuali (Turk e Melzack 92) che di gruppo (Kanfer e Karoly 82) sono stati utilizzati, all'interno di precisi programmi riabilitativi, per migliorare le capacità funzionali del paziente.

#### **Reinserimento professionale**

In una rassegna di lavori sull'argomento emerge come il 67% dei pazienti con dolore cronico trattati con un approccio multidisciplinare ritorna al lavoro, contro il 24% dei pazienti non sottoposti ad un simile trattamento (Turk 95).

In ogni paziente con dolore cronico in età lavorativa vanno sempre considerate la storia lavorativa, le sue capacità professionali e la motivazione al ritorno al lavoro. In tale ambito il ritorno al lavoro rappresenta uno dei bersagli più importanti del trattamento riabilitativo (Bloodworth et al. 00), nonché un'importante componente delle possibilità di intervento psicologico. Il reinserimento professionale appare in grado di aumentare l'autostima e facilitare i rapporti sociali, contribuendo pertanto significativamente al raggiungimento del più alto livello possibile di riabilitazione del paziente con dolore cronico.

## APPENDICE I

Per quanto riguarda la valutazione dell'adrenosensibilità ovvero del ruolo patogenetico dei recettori adrenergici sono disponibili tre metodi:

1. Blocco recettoriale postsinaptico con fentolamina. La somministrazione endovenosa di fentolamina si basa sulla somministrazione endovenosa di 1mg/kg di fentolamina in pazienti monitorati. Perfusione endovenosa di liquidi e l'iniezione di propanololo (1-2 mg) prima del test sono utili per prevenire l'ipotensione e la tachicardia (Wesselmann e Raja 97).
2. Test di stimolazione con noradrenalina. La somministrazione sottocutanea di noradrenalina nel territorio algico si esegue iniettando tre diverse concentrazioni 0.1, 1 e 10 microM e valutando nei cinque minuti successivi il dolore evocato (Ali et al. 00).
3. Blocco recettoriale presinaptico della liberazione di noradrenalina con clonidina. Il test si basa sul posizionamento di un patch di clonidina (TTS1) nell'area interessata e nella valutazione dell'analgia ottenuta (Davis et al. 91).

Poiché non esiste una valutazione su vasta scala dei tests elencati ed esistono critiche rivolte a ciascuno di loro, non possiamo proporre uno in modo particolare. Tuttavia riteniamo che il test di stimolazione possa essere considerato prioritario.

## APPENDICE II

Consigli pratici:

Spiegare chiaramente al paziente durante la prima visita che, poiché esiste una notevole variabilità individuale per quanto riguarda sia l'efficacia antalgica che gli effetti collaterali, è necessaria un'accurata e talvolta protratta valutazione dei farmaci e della loro dose.

Far partecipare sempre attivamente il paziente alla terapia.

Iniziare con bassi dosaggi e successivamente aumentare ogni 3-4 giorni la dose per raggiungere la dose efficace riducendo gli effetti collaterali intollerabili.

Valutare un solo farmaco alla volta ed iniziare dal primo in elenco. In caso di necessità di politerapia aggiungere un farmaco con meccanismo d'azione differente.

Chiarire al paziente che i termini "antidepressivo" e "antiepilettico" con cui vengono indicati alcuni dei farmaci prescritti non vuol dire che sia presente una sindrome depressiva o un'epilessia.

Considerare la riabilitazione come un percorso terapeutico complementare che inizia contemporaneamente alle altre scelte terapeutiche.

## Bibliografia

- 1) Abadir AR, Krainack BJ, Maida J, Gintautas J. Postherpetic neuralgia: response to topical clonidine. *Proc West Pharmacol Soc* 1996; 39: 47-48.
- 2) Abram SE. Neural blockade for neuropathic pain. *The Clin J of Pain* 2000; 16: S56-S61.
- 3) Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA, Campbell JN. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 2000; 88: 161-168.
- 4) Arner S. Intravenous phenolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1991; 46: 17-22.
- 5) Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology* 1984; 34: 1587-1590.
- 6) Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *The Clin J of Pain* 2000; 16: S118-S130.
- 7) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwrtz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.
- 8) Backonja MM. Anticonvulsant (Antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. *The Clin J of Pain* 2000; 16: S67-S72.
- 9) Bartusch SL, Sanders BJ, D'Alessio JC, Jernigan JR. Clonazepam for the treatment of lancinating phantom limb pain. *The Clin J of Pain* 1996; 12: 59-62.
- 10) Bennet GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
- 11) Bennet GJ. Neuropathic pain. In Wall PD and Melzack R (Eds): *Textbook of pain*. Churchill Livingstone 1994; 201-224.
- 12) Bennet G, Deer T, Du Pen S, Rauck R, Yaksh T, Hassenbusch SJ. Future directions in the management of pain by intraspinal drug delivery. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: S44-50.
- 13) Bloodworth MD, Calvillo O, Smith K, Grabis M. Chronic Pain Syndromes. In Braddom RL (Ed): *Physical Medicine and Rehabilitation, II Edition*. Philadelphia, W. B Saunders Company 2000; 913-933.
- 14) Bonezzi C, Miotti D, Bettaglio R, Stephen R. Electromotive administration of guanethidine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a pilot study in eight patients. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 39-43.
- 15) Bonezzi C, Demartini L. Treatment options in postherpetic neuralgia. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: S25-S35.
- 16) Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 327-331.
- 17) Broadley KE, Kurowska A, Tookman A. Ketamine injection used orally. *Palliat Med* 1996; 10: 247-250.
- 18) Buonocore M. Uso dei miorilassanti in terapia antalgica. *Momento Medico, Salerno* 1998; 1-79.
- 19) Buonocore M, Bonezzi C. Uso dei farmaci antiepilettici in terapia antalgica. *Momento Medico, Salerno* 1999; 1-94.
- 20) Burchiel KJ. Spontaneous impulse generation in normal and denervated dorsal root ganglia: sensitivity to alpha adrenergic stimulation and hypoxia. *Exp Neurol* 1984; 85: 257-272.
- 21) Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage "enriched enrolment" design. *Pain* 1995; 60: 267-274.

- 22) Canavero S, Bonicalzi V. Lamotrigine control of central pain. *Pain* 1996; 68: 179-181.
- 23) Chabal C, Jacobson L, Mariano A et al. The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 1992; 76: 513-517.
- 24) Christenson BN, Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol* 1970; 33: 293-307.
- 25) Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991; 41: 309-317.
- 26) Deigaard A, Petersen P, Kastrop J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 2: 9-11.
- 27) Devor M, Wall PD. Effect of peripheral nerve injury on the receptive fields of cells in the cat's spinal cord. *J Comp Neurol* 1981; 199: 277-291.
- 28) Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology* 1995; 45: S17-S25.
- 29) Gobel H, Stadler T. Treatment of post-herpes zoster pain with tramadol. Results of an open pilot study versus chlorimipramine with or without levomepromazine. *Drugs* 1997; 53: 34-39.
- 30) Godden DR, Little R, Weston A, Greenstein A, Woodward RT. Catecholamine sensitivity in the rat femoral artery after microvascular anastomosis. *Microsurgery* 2000; 20: 217-220.
- 31) Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, et al. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: a double-blind cross-over study. *Pain* 1985; 23: 395-400.
- 32) Grabis M. Chronic Pain. Evaluation and treatment. In Goodgold J (Ed): *Rehabilitation Medicine*. St Louis, Mosby-Year Book 1988.
- 33) Gybels J et al. Neuromodulation of pain. *Eur J Pain* 1998; 2: 203-209.
- 34) Habler HJ, Janig W, Kolzenburg M. Activation of unmyelinated afferents in chronically lesioned nerves by adrenaline and excitation of sympathetic efferents in the cat. *Neurosci Lett* 1987; 82: 35-40.
- 35) Hannington-Kiff JG. Intravenous regional sympathetic block with guanethidine. *Lancet* 1974; 1: 1019-1020.
- 36) Hassenbusch, Portenoy RK. Current practices in intraspinal therapy - a survey of clinical trends and decision making. *J of Pain and Symptom Manage* 2000; 20: S4-S11.
- 37) Herman RM, D'Luzansky SC, Ippolito R. Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. A pilot study. *Clin J Pain* 1992; 8: 338-345.
- 38) Kajander KC, Wakisaka S, Bennet GJ. Spontaneous discharges originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1992; 138: 225-228.
- 39) Kanfer FH, Karoly P. The psychological self-management: Abiding issues and tentative direction. In Karoly P, Kanfer FH (eds): *Self-Management and Behaviour Change*. Elmsford, New York, Pergamon Press 1982.
- 40) Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-363.
- 41) Koltzenburg M. Neural mechanisms of cutaneous nociceptive pain. *The Clin J Pain* 2000; 16: S131-S138.
- 42) Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. *Neuromodulation* 1999; 3: 150-164.
- 43) Loeser JD. Pain and suffering. *The Clin J Pain* 2000; 16: S2-S6.
- 44) Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *The Clin J Pain* 2000; 16: S144-S156.
- 45) Max MB, Lynch SA, Mair J, et al. Effects of disipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-1256.
- 46) Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of terms. IASP Press, Seattle 1994.
- 47) Michaelis M, Blenk KH, Janig W, Vogel C. Development of spontaneous activity and mechanosensitivity in axotomized afferent nerve fibers during the first hours after nerve transection in rats. *J Neurophysiol* 1995; 74: 1020-1027.
- 48) Michaelis M, Vogel C, Blenk KH, Janig W. Algesic excite axotomized afferent nerve fibres within the first hours following nerve transection in rat. *Pain* 1997; 72: 347-354.
- 49) Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997; 48: 1212-1218.
- 50) Nikolajsen L, Hansen PO, Jensen TS. Oral ketamine therapy in the treatment of post-amputation stump pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 329-331.
- 51) Nordin M, Nystrom Bo, Wallin U, Hagbarth K-E. Ectopic Sensory Discharges and Paresthesiae in Patients with Disorders of Peripheral Nerves, Dorsal Roots and Dorsal Columns. *Pain* 1984; 20: 231-245.
- 52) Portenoy RK. Neuropathic pain. In: Portenoy RK and Kanner RM (Eds): *Pain management: theory and practice*, FA Davis Company, Philadelphia 1996; 83-125.
- 53) Raja SN, Turnquist JL, Meleka S, Campbell JN. Monitoring adequacy of alfa-adrenoceptor blockade following systemic phentolamine administration. *Pain* 1996; 64: 197-204.
- 54) Rowbotham M, Harden H, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L (for the Gabapentin Postherpetic Neuralgia Study Group). Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
- 55) Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991; 251: 1608-1610.
- 56) Scadding JW. Development of ongoing activity, mechanosensitivity, and adrenaline sensitivity in severed peripheral nerve axons. *Exp Neurol* 1981; 73: 345-364.
- 57) Siddal PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000; 91: 1493-1498.
- 58) Simmons JW, Avant WS, Dermiski D, Parisher D. Determining successful pain clinic treatment through validation of effectiveness. *Spine* 1988; 13: 342-344.
- 59) Steig RL, Williams RC, Timmerman-Williams H et al. Cost benefits of interdisciplinary, chronic pain treatment. *The Clin J Pain* 1986; 1: 189-193.
- 60) Stein A, Yassouridis A, Szopka C, Helmke K, Stein C. Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. *Pain* 1999; 83: 525-532.
- 61) Stein C, Millian MJ, Herz A. Unilateral inflammation of the hindpaw in rats as a model of prolonged noxious stimulation: alterations in behavior and nociceptive thresholds. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 31: 445-451.
- 62) Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderoth B. Release of GABA in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 1996; 39: 367-375.
- 63) Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233-249.
- 64) Turk DC, Melzack R. *Handbook of pain assessment*. New York, Guilford 1992.
- 65) Turk DC. *Multidisciplinary Pain Centers: Foibles, Fallacies and Facts*. SPS News 1995; 6-8.
- 66) Wall PD, Gutnick M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 1974; 248: 740-743.
- 67) Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671-673.
- 68) Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
- 69) Wessellmann U, Raja SN. Reflex sympathetic dystrophy/causalgia. *Anesth Clin North Am* 1997; 15: 407-427.
- 70) Woolf CJ, Fitzgerald M. The properties of neurons recorded in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord. *J Comp Neurol* 1983; 221: 313-328.
- 71) Woolf CJ. The dorsal horn: state-depending sensory processing and the generation of pain. In: Wall PD and Melzack R (Eds). *Textbook of pain*. Churchill Livingstone 1994; 101-112.
- 72) Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet* 1999; 353: 1959-1964.