



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di *Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari*

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI
INDIRIZZO: NEUROSCIENZE
CICLO XXV

**VARIAZIONI NELLA PERCEZIONE E TOLLERANZA AL DOLORE ATTRAVERSO
L'ESERCIZIO FISICO**

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Gaetano Thiene
Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Elena Pegoraro
Supervisore :Ch.mo Prof Carlo Reggiani

Dottorando : Alessandro Grainer

SOMMARIO

ABSTRACT	2
1 INTRODUZIONE	5
1.1 Il dolore.....	6
1.2 La nocicezione.....	8
1.3 La modulazione del dolore.....	14
1.4 Il ruolo dell'esercizio fisico.....	21
1.5 Analgesia post esercizio e patologie.....	30
1.6 La psicofisica.....	31
2 SCOPO DELLO STUDIO	36
3 MATERIALI E METODI	38
3.1 primo esperimento.....	38
3.2 secondo esperimento.....	41
3.3 terzo esperimento.....	44
4 RISULTATI	46
5 DISCUSSIONE	58
6 CONCLUSIONI	66
7 BIBLIOGRAFIA	67

Abstract

I dolori articolari o muscolari sono la maggior parte dei dolori trattati dai farmaci “commerciali”.

All'attività fisica viene attribuita, oltre ad altri innumerevoli benefici, anche quello di diminuire la percezione del dolore. La definizione di “analgesia post-exercise” è nota da anni nella letteratura scientifica. Questa caratteristica viene però meno divulgata, forse perché non esistono ancora riscontri certi su quelli che possono essere gli effetti una volta recuperata la fase acuta.

Questa tesi intende approfondire l'argomento, cercando di capire come reagisce il soggetto immediatamente dopo l'esercizio e dopo il recupero, rispetto alla percezione e alla tolleranza a uno stimolo doloroso. Sono stati valutati, sostanzialmente, le risposte a seguito di due tipi di esercizio fisico: a) esercizio fisico strenuo e breve; b) esercizio fisico elevato e prolungato nel tempo

La prima parte dello studio tratta un gruppo di 30 soggetti, 15 ciclisti e 15 soggetti in buona forma fisica ma non ciclisti e valuta la loro percezione al dolore immediatamente dopo e dopo il recupero da un esercizio ad esaurimento al cicloergometro, con due differenti tipi di stimolo dolorifico e tecniche di rilevazione della sua percezione e tolleranza

Nella seconda parte della tesi si intende valutare la percezione e tolleranza ad uno stimolo dolorifico di un gruppo di atleti ultramaratoneti prima e dopo (immediatamente e dopo breve recupero) una gara lunga 80km con 5.500 metri di dislivello positivo.

I risultati dei primi due esperimenti mostrano una tendenza al ritorno ai valori basali dopo il recupero da un esercizio a esaurimento per i soggetti più allenati, mentre per i meno allenati la tendenza è quella di un'iperalgia post-recupero. Appena terminato il test per entrambi i gruppi abbiamo notato un innalzamento della soglia di percezione al dolore .

I risultati del terzo esperimento evidenziano, con una significatività molto alta, una marcata iperalgesia post esercizio, che permane anche dopo il recupero.

Per arrivare a prescrizioni di esercizio fisico con l'obiettivo di trattare il dolore cronico con un abbinamento fra trattamento farmacologico e non farmacologico, sarà necessario approfondire gli studi su intensità e durata dell'esercizio con l'obiettivo di allungare il tempo di analgesia.

Musculoskeletal pain is the gold standard in “commercial” pharmacological treatment.

Physical activity is supposed to decrease pain perception, with other specific benefits. In scientific literature, the term “analgesia post exercise” is very common since the early 80's.

However, there are no absolute certainties about the true effects of exercise in pain treatment after recovery.

Our work wants to examine this topic, and will try to understand how healthy volunteers respond to a noxious stimulus after exercise and after recovery from exercise of various intensity and duration.

We evaluated the responses to two types of exercise: a) strong and short exercise, and b) medium and very long exercise.

The first part of the study analyses a group of 30 athletes: 15 cyclists and 15 volunteers coming from other sports: we evaluated pain perception and tolerance thresholds with two different kind of noxious stimuli.

In the second part we evaluated pain perception and tolerance in a group of 27 ultratrailers, before, after and after 15 min recovery from a running race of 80km and 5.500m of positive slope.

Results of the first two experiments, show a return to basal values after recovery for cyclists group and for the control group we notice the tendency to an hyperalgesia post-recovery. Both groups, immediately after having finished the test, show an analgesic response to pain test.

Third test gave us a hyperalgesic response in both after and after recovery test.

The use of exercise in treatment of chronic pain, combined to pharmacologic treatment has to be more investigated, taking into account intensity and time of exercise, with the goal of lengthen the time of analgesia.

1 Introduzione

Sono molte le implicazioni che può avere un esercizio fisico. Fra le più importanti, oltre all'allenamento, ci sono il miglioramento dell'umore e la prevenzione di malattie come il diabete di tipo 2 o l'infarto del miocardio, l'obesità, l'arteriosclerosi, la depressione.

Attraverso l'esercizio anche la percezione del dolore è alterata e, partendo da questo, molte sono le idee che suggeriscono di sperimentare l'attività fisica per il trattamento del dolore cronico da un punto di vista non farmacologico.

I trattamenti non farmacologici non riscuotono lo stesso successo mediatico che possono avere i trattamenti farmacologici, per l'effetto delle campagne milionarie sui benefici di un trattamento piuttosto che di un altro. Il termine "non farmacologico" spesso rischia di significare "non chiaro" o spesso è rappresentato come qualcosa del quale non si capisce bene l'efficacia, anche se il rapporto costo-benefico è sicuramente a favore di quest'ultimo. (Hasset, Williams, 2011).

Spesso è proprio la combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici a dare il risultato migliore (Hasset, Williams, 2011).

Charles Darwin descrisse il dolore come "un'emozione omeostatica, indispensabile per la sopravvivenza della specie." Molto più recentemente è emerso il concetto che i substrati neurali che mediano il dolore sono plastici, che siano quindi modificabili (Kuner, 2010).

In effetti, il dolore è un segnale di un danno tissutale, una sorta di campanello di allarme che ci segnala quando evitare certi comportamenti o atti motori potenzialmente dannosi.

Il dolore spesso non si manifesta più una volta rimosso lo stimolo o una volta che il corpo è, in un certo senso, guarito. Altre volte però il dolore può manifestarsi anche in assenza di stimoli o con stimoli che in altre circostanze non susciterebbero reazioni.

Ci sono casi in cui il dolore non si manifesta, ad esempio nella patologia dell'insensibilità congenita al dolore, che è molto pericolosa perchè non conoscendo lo stimolo il paziente

non ha consapevolezza dei limiti del proprio corpo e lo potrebbe sottoporre in ogni momento a rischi elevatissimi.

Il dolore non può essere descritto semplicemente dal punto di vista sensoriale, ma deve essere considerato da più elementi. Principalmente potremmo valutarne due aspetti:

1. Un aspetto percettivo (nociceittivo) che costituisce la modalità sensoriale che permette la ricezione ed il trasporto al sistema nervoso centrale di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo. Inoltre comprende anche l'elaborazione a livello cerebrale dell'informazione nocicettiva, cioè la componente sensoriale-discriminativa del dolore (riguardante ad esempio la valutazione della sede, della durata e della intensità della sensazione dolorosa).
2. Una parte esperienziale (quindi del tutto soggettiva e privata, la vera e propria esperienza del dolore) che è lo stato psichico collegato alla percezione di una sensazione spiacevole. L'esperienza del dolore è molto variabile sia interindividualmente che intraindividualmente ed è la somma di fattori come dimensione affettiva e cognitiva, esperienze passate, struttura psichica, fattori socioculturali.

1.1 Il dolore

Classificazione del dolore

Secondo la definizione della IASP (International Association for the Study of Pain): Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno (IASP Taxonomy, 2011)

Questa definizione evidenzia come il dolore non sia solo una spiacevole sensazione percettiva, ma sia, più in generale, un percorso emotivo negativo. Possiamo classificare il dolore in base a questi criteri (Merskey H & Bogduk, 1994):

Durata

Il dolore normalmente è transitorio e dura fino alla rimozione dello stimolo nocivo o alla fine della patologia. Alcune condizioni dolorose possono però persistere per anni. Il dolore che dura da molto tempo si definisce dolore cronico, mentre il dolore che insorge e si risolve in fretta si definisce dolore acuto. Molti marcatori temporali sono stati utilizzati per segnare il passaggio tra dolore acuto e dolore cronico. I più recenti suddividono il dolore acuto quando dura meno di 30 giorni, subacuto tra un mese e sei mesi, cronico quando dura più di sei mesi.

Localizzazione

In base all'origine, il dolore può essere suddiviso in viscerale, somatico profondo e somatico superficiale. Il dolore viscerale origina da una sofferenza degli organi ed è spesso estremamente difficile da localizzare perché, data l'organizzazione anatomica delle fibre viscerali e cutanee, l'attivazione dei recettori viscerali viene percepita spesso come sensazione cutanea (dolore riferito). Il dolore somatico profondo è dato dalla stimolazione dei nocicettori di legamenti, tendini, vasi sanguigni, fasce e muscoli. È un dolore sordo e non ha una localizzazione precisa, come in una distorsione o una frattura. Il dolore somatico superficiale è causato dall'attivazione dei nocicettori della pelle o di altri tessuti superficiali. È ben definito, pungente e chiaramente individuabile.

Tipologia

Per quanto riguarda le modalità di insorgenza del dolore possiamo parlare di: dolore nocicettivo, dolore neuropatico e dolore psicogeno. Il dolore nocicettivo è causato dalla stimolazione dall'esterno, delle fibre nervose periferiche che rispondono a stimoli che superano la soglia della "benignità" e possono diventare dannosi. Le categorie più comuni di dolore nocicettivo sono: dolore meccanico, termico e chimico. Il dolore neuropatico è causato da un danno o una disfunzione che colpisce qualsiasi parte del sistema somatosensoriale. Causa sensazioni anomale come disestesia, ipereccitabilità dei neuroni nocicettivi, bruciori, formicolii e intorpidimento. Può essere periferico, dovuto

ad una lesione dei nervi periferici, un'infezione batterica, carenze vitaminiche; oppure centrale, dove le principali cause sono: lesioni del midollo spinale, sclerosi multipla, fibromialgia e cancro (Paice, JA, 2003). Il dolore psicogeno è quella forma di dolore causato, aumentato o prolungato da fattori mentali, emotivi o comportamentali. Mal di testa, mal di stomaco o mal di schiena sono talvolta diagnosticati come psicogeni (CCHI, 2008)

Fondamentale è il concetto che la nocicezione ed il dolore sono due cose differenti: il dolore è la percezione di stimoli irritanti, urenti, pungiformi, proveniente da una parte del nostro corpo e la successiva elaborazioni in termini cognitivi ed emotivi. La nocicezione è il processo sensoriale che fornisce i segnali che poi caratterizzano e localizzano il dolore (Bear, Connors, Paradiso, 2007)

Il dolore viene suddiviso in due tipologie principali:

- dolore rapido: insorge circa un decimo di secondo dall'applicazione di uno stimolo meccanico (puntura di un ago) o termico (bruciatura acuta o shock elettrico) e non viene percepito nella gran parte dei tessuti profondi;
- dolore profondo: compare solo dopo un secondo e aumenta progressivamente in seguito a uno stimolo meccanico, termico o chimico. E' solitamente associato a distruzione dei tessuti e può essere causa di sofferenza prolungata e a volte insopportabile. In questo climax di sensazioni dannose vengono coinvolti i tessuti fino ai livelli più profondi (Guyton & Hall, 2002).

1.2 I nocicettori

I nocicettori sono i recettori specializzati nel trasdurre uno stimolo che può essere dannoso e trasmettere il segnale fino al cervello. Essi sono di vario tipo e sono attivati da stimoli e sostanze di vario genere (Bear, Connors, Paradiso, 2007). Sono costituiti da

terminazioni nervose periferiche di neuroni sensitivi primari distribuite negli strati superficiali della cute e in alcuni tessuti profondi. Questo tipo di recettori sono meno differenziati rispetto agli altri. Infatti, sono formati da terminazioni nervose libere, prive della capacità di trasdurre e filtrare le informazioni contenute negli stimoli periferici. La localizzazione del dolore, quindi, non è così precisa. Il dolore profondo viene localizzato generalmente ad ampie regioni del corpo, non in zone specifiche. Il dolore superficiale, invece, viene localizzato con una precisione di molto superiore se abbinato ad una stimolazione tattile.

A differenza degli altri recettori sensitivi, i recettori dolorifici non si adattano allo stimolo. In questo modo, essi continuano a segnalare lo stimolo nocivo responsabile del dolore fino a quando persiste. Stimoli protratti nel tempo, quindi, aumentano la sensibilità dei nocicettori, dando iperalgesia. (Guyton & Hall, 2002). Esistono tre tipi di nocicettori: termici, meccanici e polimodali. I nocicettori termici e meccanici possiedono fibre A δ mielinizzate di piccolo diametro, che conducono il segnale a velocità di 5-30 m/s; i nocicettori polimodali, invece, sono attivati da stimoli meccanici ad alta intensità, da stimoli chimici e termici come calore intenso (>45°C) o freddo intenso (<5°C). Trasmettono il segnale dolorifico lungo fibre mieliniche di tipo C di piccolo diametro a velocità di 0,5-2 m/s. (Bear, Connors, Paradiso, 2007).

Dolore meccanico

Sono esempi concreti gli eventi che si verificano quando si appoggia il piede scalzo su una puntina da disegno. La membrana dei nocicettori si modifica piegandosi e si aprono i canali ionici che causano la depolarizzazione della cellula e la generazione dei potenziali d'azione. Inoltre le cellule danneggiate possono rilasciare sostanze (bradichinina, prostaglandine, etc.) che causano l'apertura dei canali ionici sulla membrana dei nocicettori provocando lo stesso risultato.

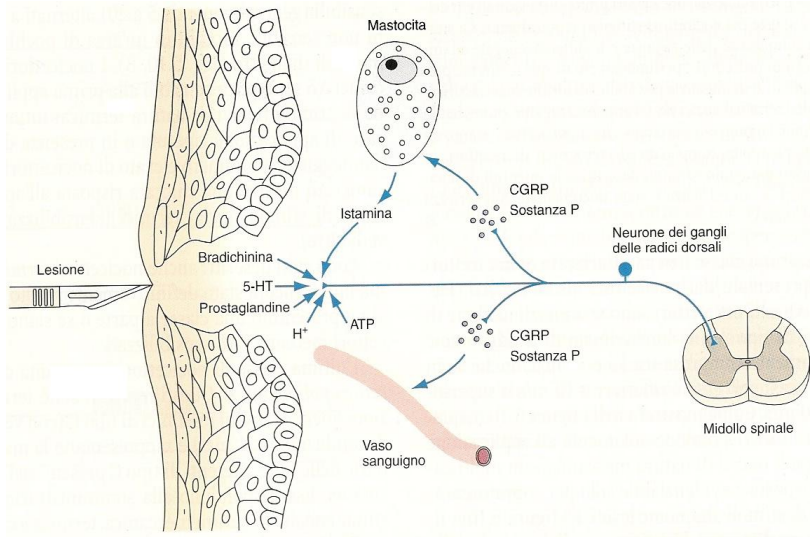
Dolore termico

Il calore sopra i 45°C brucia il tessuto e i canali dei nocicettori sensibili al calore si aprono a questa temperatura.

Dolore da affaticamento

Quando i livelli di ossigeno nei nostri tessuti non rispondono alla richiesta di ossigeno del nostro organismo, le nostre cellule utilizzano il metabolismo anaerobico per generare ATP. Una conseguenza è la formazione e l'accumulo di acido lattico che porta ad un eccesso di ioni H^+ nel liquido extracellulare, e questi ioni attivano sui nocicettori canali ionici selettivi per gli H^+ . Questo è un meccanismo che può alla fatica muscolare.

Dolore chimico



Trasduzione degli stimoli nocivi. Da "Fisiologia dell'uomo" 2002

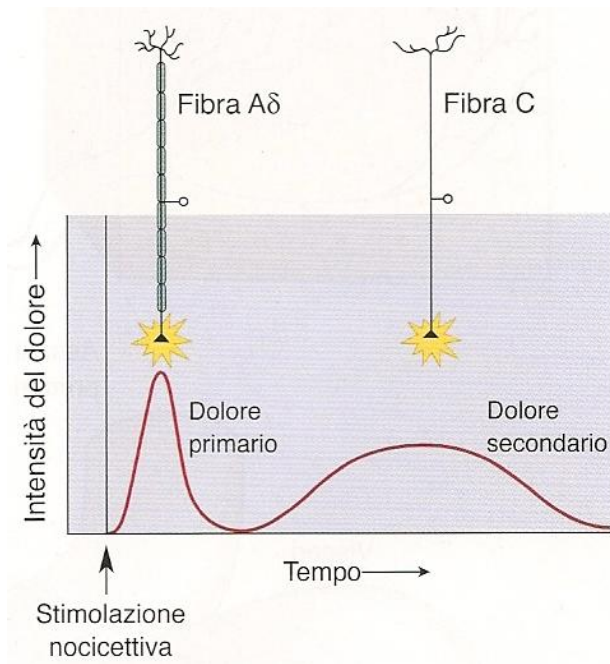
Entrando in contatto con una sostanza chimica nociva, (ad esempio il veleno di una vespa) si provoca, da parte dei nocicettori, la sintesi di un peptide chiamato sostanza P,

che causa vasodilatazione dei capillari sanguigni (aumenta così la quantità di sangue nel sito interessato e il numero di cellule predisposte a riparare la lesione e combattere eventuali infezioni) e stimola i mastociti a produrre istamina, che si lega a specifici recettori sulla superficie dei nocicettori e causa la depolarizzazione della loro membrana.

Tipi di nocicettori

La maggioranza dei nocicettori rispondono a stimoli meccanici, termici e chimici e sono quindi chiamati nocicettori polimodali. Tuttavia, esistono anche nocicettori che rispondono in modo selettivo a stimoli diversi. Così, ci sono nocicettori meccanici che mostrano una risposta selettiva ad una forte pressione, nocicettori termici che mostrano risposte al caldo o al freddo estremi, e nocicettori chimici che mostrano risposte all'istamina o altre sostanze chimiche.

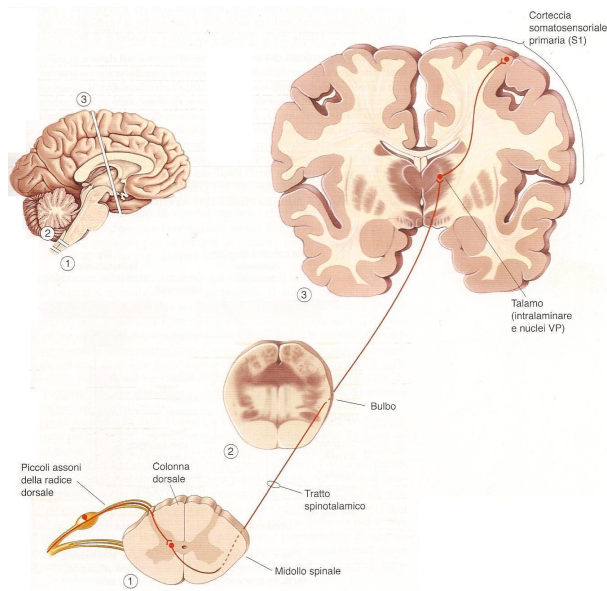
E' necessaria una distinzione sulle fibre che trasmettono il segnale al midollo spinale. Le fibre nervose associate ai nocicettori sono di due tipi: A δ e C. Le fibre A δ sono mielinizzate, quindi conducono più velocemente i potenziali d'azione. Le fibre C sono amieliniche e conducono il segnale in tempi più lunghi. A seguito di questa differenza, l'attivazione dei nocicettori della pelle produce due diverse sensazioni dolorifiche: il dolore primario, che è più acuto e pungente ed è mediato dalle fibre A δ ed il dolore secondario (o dolore urente), con insorgenza più tardiva e di lunga durata, mediato dalle fibre C. Per questo motivo, quando si subisce un urto, si avverte un dolore breve ed intenso istantaneamente, mentre un dolore meno intenso, ma più duraturo scaturisce qualche istante più tardi.



Dolore primario e secondario. Da "Neuroscienze" 2007

Le vie del dolore

Il tatto e la nocicezione sono due modalità somatosensoriali diverse, perchè differiscono riguardo alle terminazioni nervose presenti sulla pelle. Il tatto è provvisto di strutture specializzate e diversificate; la nocicezione si serve di neuroni con semplici terminazioni libere. In secondo luogo, si distinguono per il diametro dei loro assoni. La via del tatto è rapida e usa fibre $A\beta$ che hanno uno spesso strato di mielina; la via del dolore è lenta e usa fibre sottili: le $A\delta$, sottilmente mielinizzate e le C non mielinizzate. Essi si differiscono anche a causa delle diverse connessioni nel midollo spinale e alle diverse vie che seguono fino ad arrivare al cervello (Bear, Connors, Paradiso 2007). In Figura... il percorso del potenziale d'azione che parte da un nocicettore cutaneo ed arriva nell'encefalo



La via spinothalamica. Da "Neuroscienze" 2007

Le fibre A δ e C hanno il corpo cellulare nei gangli della radice dorsale. I loro assoni entrano nel midollo attraverso il corno dorsale, fanno sinapsi con neuroni il cui corpo cellulare è situato in una zona chiamata sostanza gelatinosa. La trasmissione dei potenziali d'azione di un neurone nocicettivo viene operata tramite glutammato. Questi neuroni, quindi, proiettano i loro assoni verso la zona centrale del midollo spinale, dove decussano prima di salire verso i centri superiori. In particolare, le fibre dei neuroni di proiezione ascendono lungo il tratto spinothalamico che corre lungo la superficie ventrale del midollo spinale. Come dice il nome, le fibre spinothalamiche attraversano il ponte, il bulbo ed il mesencefalo facendo sinapsi direttamente al talamo. Da qui l'informazione passa alla corteccia somatosensoriale primaria (S1) nel lobo parietale e si percepisce la sensazione di dolore. La via del dolore, quindi, ascende controlateralmente rispetto allo stimolo subito.

Le informazioni sul dolore che provengono dalla zona facciale seguono una via analoga a quella spinothalamica. Infatti le fibre del nervo trigeminale fanno sinapsi nel nucleo trigeminale e giungono al talamo attraverso il lemnisco trigeminale. Oltre alle vie spinothalamica e trigeminale, le vie connesse con il dolore e la temperatura inviano assoni a varie strutture che si trovano a tutti i livelli del tronco encefalico prima di raggiungere il talamo. Queste vie alternative possono essere alla base di sensazioni quali il dolore lento, bruciante o l'angoscia organica. A livello della corteccia, è

importante sottolineare che la via spinoalamica del dolore ha connessioni con un territorio corticale maggiore rispetto alla via del tatto.

La corteccia somatosensoriale primaria non è l'unica area corticale dove terminano le afferenze nocicettive. Altre aree come l'insula, l'ipotalamo, l'ippocampo, la corteccia prefrontale e strutture del lobo limbico quali l'amigdala e la corteccia cingolata anteriore sono sede di queste afferenze. Queste aree sono importanti soprattutto per la componente emotiva del dolore e per la modulazione del dolore in base al contesto, alle nostre aspettative e alle esperienze passate. Ad esempio aspettarsi o essere in ansia di provare dolore aumenta la percezione del dolore mediante l'attivazione di aree cerebrali correlate con le emozioni, inoltre disordini depressivi spesso causano uno stato di dolore cronico (Tracey & Mantyh, 2007).

Come vedremo più avanti la nocicezione e il dolore sono regolabili mediante il sistema degli oppioidi endogeni e questo è in parte controllato da aree della corteccia prefrontale. Inoltre queste aree sono importanti per l'elaborazione del dolore in base all'esperienza passata. Un altro esempio di come il contesto può influenzare la percezione del dolore è il cosiddetto effetto placebo. Il tipico modello di effetto placebo è quello che si attua quando si vuole studiare l'efficacia di un nuovo farmaco: si decide di somministrare ad un gruppo di soggetti il farmaco e ad un altro gruppo una sostanza neutra. Entrambi i gruppi di soggetti credono che sia dato loro il farmaco. Sorprendentemente, spesso si trova che la sostanza neutra ha l'effetto che i pazienti si aspettano dal farmaco. I placebo possono essere analgesici altamente efficaci. La maggioranza dei soggetti che soffrono di un dolore postoperatorio ottengono sollievo dopo una iniezione di soluzione salina sterile. Apparentemente, credere che la terapia analgesica funzionerà può essere una causa sufficiente dell'attivazione dei sistemi endogeni cerebrali in grado di liberarci del dolore (Benedetti et.al 2011). Questi esempi dimostrano come la percezione del dolore viene influenzata anche da aspetti neurocognitivi nel nostro cervello.

1.3 Modulazione del dolore

Si è accennato in precedenza alla grande variabilità interindividuale e intraindividuale che caratterizza la percezione del dolore. Nello stesso individuo, uno stimolo di intensità fissa può causare più o meno dolore se viene applicato in punti diversi del corpo, in momenti della giornata diversi o in condizioni fisiologiche diverse. Questo perché uno stesso livello di attività dei nocicettori può produrre più e meno dolore (Di Prampero, Veicstainas, 2002) Comprendere questa modulazione del dolore è importante perché può offrire nuove strategie per la terapia del dolore, in particolare del dolore cronico, uno stato che influenza circa il 20% della popolazione adulta (McBeth, Jones, 2002). Descriviamo ora brevemente i meccanismi che determinano aumento della percezione del dolore o diminuzione della percezione del dolore.

Aumento del dolore

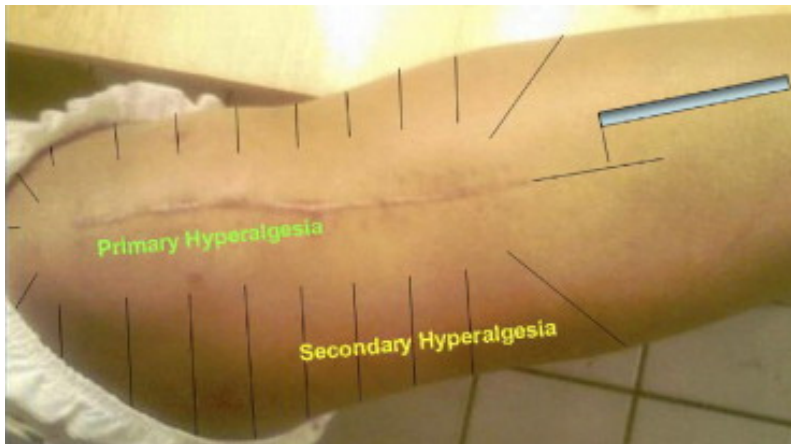
L'aumento di sensibilità al dolore origina da meccanismi periferici e centrali. Generalmente si crede che un'esposizione regolare a stimoli dolorifici incrementa la tolleranza al dolore: il corpo si abitua a provare dolore e con il tempo un dolore che risultava essere forte, lo si percepisce come meno acuto. In realtà non è così, anzi, fisiologicamente avviene il meccanismo opposto: una grande esposizione al dolore porta a percezioni del dolore ancora più forti. Questo avviene perché esposizioni ripetute bersagliano le sinapsi dei nocicettori con input ripetuti, incrementando la loro eccitabilità agli stimoli successivi, attraverso un processo simile all'apprendimento. In altre parole ripetendo le stimolazioni dolorifiche nel tempo, le sinapsi si consolidano e rispondono più efficientemente. Questo fenomeno è conosciuto come sensibilizzazione al dolore.

Ci sono due principali effetti della sensibilizzazione al dolore: l'iperalgia e l'allodinia.

Iperalgesia

I nocicettori rispondono normalmente solo quando gli stimoli sono abbastanza forti da danneggiare i tessuti. Si sa, però, che la pelle, le articolazioni o i muscoli che sono già stati danneggiati diventano molto sensibili. L'iperalgesia è l'aumento della sensibilità al dolore per stimoli nocivi lievi. Diversi meccanismi sembrano essere coinvolti nell'iperalgesia, alcuni dei quali avvengono nei recettori periferici, altri all'interno del sistema nervoso centrale. Cause dell'iperalgesia possono essere: un danno tissutale, ai nocicettori o ai nervi periferici, disordini psicologici, abuso di oppioidi, infiammazione o malattie specifiche quali la fibromialgia. Molte sostanze vengono rilasciate quando la pelle è danneggiata. Alcune di queste sostanze chimiche modulano l'eccitabilità dei nocicettori rendendoli più sensibili agli stimoli termici o meccanici, causando iperalgesia. L'iperalgesia indotta dall'uso o abuso di oppioidi è ricollegabile al meccanismo della assuefazione (che è il meccanismo per il quale bisogna aumentare costantemente la dose di un farmaco per conservarne l'effetto portando progressivamente al fenomeno della dipendenza). Si immagina un paziente che sta assumendo da tempo oppioidi per una condizione di dolore cronico. Ad un certo punto, non ottiene più un alleviamento del dolore nonostante l'aumento della dose di farmaco. In questo caso si parla di iperalgesia indotta dagli oppioidi e l'unico beneficio viene dalla completa sospensione del trattamento.(Lee et al., 2011). L'iperalgesia può essere primaria o secondaria. Si definisce iperalgesia primaria quella forma di iperalgesia che si osserva nella regione in cui è stato applicato lo stimolo nocivo e iperalgesia secondaria quella che si può osservare in regioni cutanee diverse da quelle in cui è stato applicato lo stimolo nocivo . All'iperalgesia primaria contribuiscono anche meccanismi centrali, che aumentano l'eccitabilità dei neuroni nel corno dorsale del midollo spinale. Anche per quanto riguarda l'iperalgesia secondaria ci sono meccanismi sia centrali che locali. La sostanza P rilasciata dopo una ferita causa la sensibilizzazione di altri nocicettori anche in zone non necessariamente limitrofe alla ferita stessa; inoltre il controllo centrale rende sensibili al dolore anche i meccanocettori A β (Di prampero, Veicsteinas, 202). Questo meccanismo

si basa quindi su un'interazione tra le vie del tatto e del dolore.



Iperalgesia primaria e secondaria.

Da Vilaro, 2011

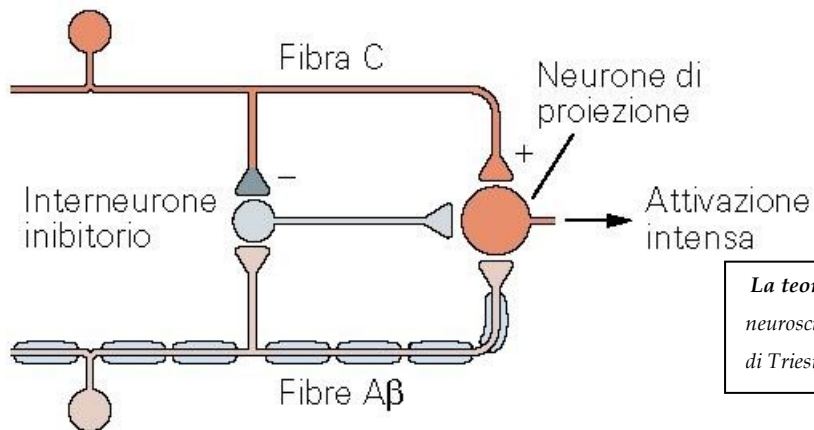
Allodinia

L'allodinia è una reazione di dolore a uno stimolo che non dovrebbe provocare nessuna reazione. Dalla reazione allodinica nel dolore cutaneo da lesione tissutale dove il tatto evoca dolore si arriva a quella nel dolore centrale dove questa prerogativa è talmente esasperata che, in presenza di un apparato dolorifico alterato, non solo il tatto ma anche l'udito e la vista evocano dolore. Il termine allodinia fu introdotto per distinguere l'ipersensibilità cutanea nel dolore tissutale (iperalgesia) da quella nel dolore neuropatico (allodinia). Alla luce delle recenti precisazioni semantiche, non ci si deve più lasciare suggestionare dall'idea che l'iperlgesia riguardi il dolore tissutale e l'allodinia quello neuropatico. Quel che caratterizza l'allodinia è che il dolore è prodotto da uno stimolo che normalmente non lo evoca.(www.winalgos.com). L'allodinia può essere quindi riscontrata sia nel dolore tissutale che in quello neuropatico. Infatti, è esperienza

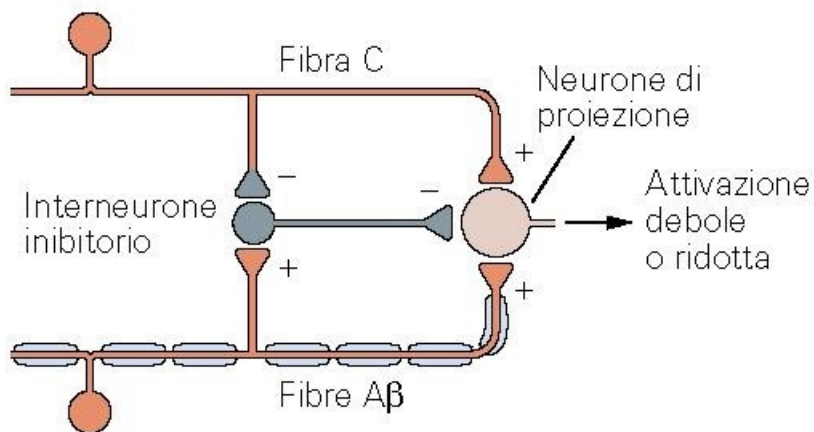
comune che lo sfioramento della cute affetta da un banale eritema solare sia doloroso: in questo caso si ha un dolore provocato da uno stimolo (tattile) che normalmente non evoca dolore e la condizione può definirsi allodinia. Sulla stessa linea di pensiero sono espressioni allodiniche anche alcune dispercezioni sensoriali come la fotofobia e la fonofobia.

Diminuzione del dolore

La letteratura riporta casi di soldati che pur feriti in battaglia non sentivano dolore (Beecher HK, 1946), o di atleti che, pur infortunati, continuavano la gara fino alla fine della gara, senza dare importanza al loro infortunio. Forti emozioni, stress o grande determinazione possono produrre una buona soppressione delle sensazioni di dolore. A livello centrale agisce un sistema di vie inibitorie discendenti che sono implicate nella soppressione del dolore. A livello spinale la trasmissione degli impulsi nervosi dalle fibre afferenti ai neuroni di proiezione, è modulata da un meccanismo spinale di controllo all'ingresso nel corno dorsale chiamato cancello del dolore. Questo meccanismo è stato descritto negli anni sessanta del secolo scorso da Ronald Melzack e Patrick Wall attraverso la teoria del cancello (Gate Control Theory). Essa sostiene che certi neuroni nel corno dorsale del midollo spinale sono eccitati sia da assoni sensoriali, tattili, di largo diametro che da assoni non mielinizzati che fanno parte della via del dolore. Il neurone di proiezione è inibito da un interneurone, il quale a sua volta è sia eccitato dall'assone A β sensoriale sia inibito dall'assone C dei nocicettori. Questo vuol dire che se prevalgono i segnali dolorifici l'interneurone inibitore non si attiva e i segnali nocicettivi giungono al cervello; se prevalgono i segnali tattili, invece, si attiva l'interneurone e sopprime i segnali nocicettivi. Questa scoperta spiega perché si prova una sensazione di benessere massaggiando la pelle dopo una contusione e il funzionamento della terapia elettrica per il dolore per la quale questo viene soppresso dall'accensione di elettrodi che stimolano gli assoni dei neuroni sensoriali di largo diametro (Melzack & Wall, 1965)



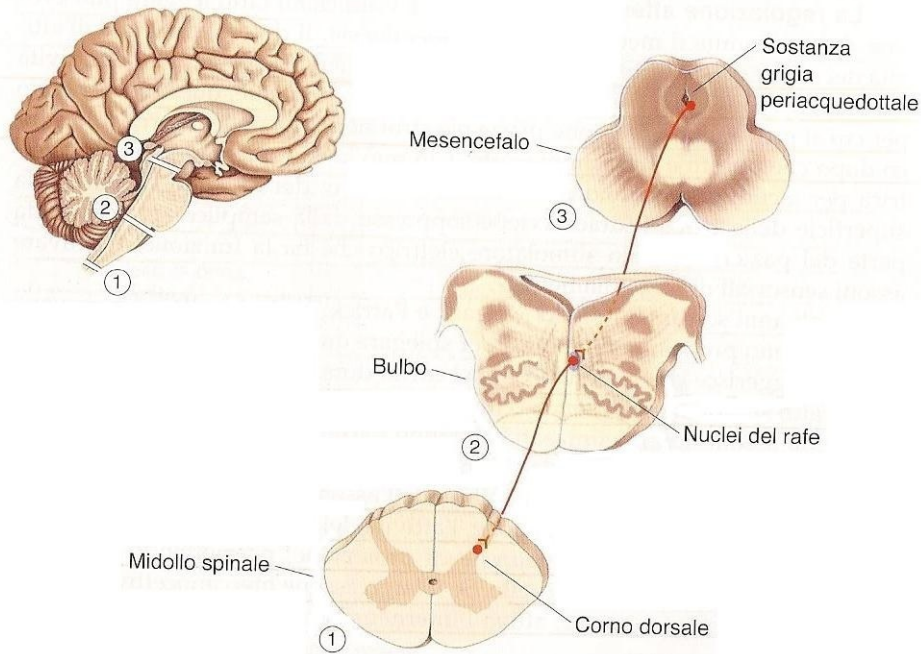
La teoria del cancello. Da "Schemi di neuroscienze: dolore" P.P. Bataglioni Università di Trieste



Regolazione discendente del dolore

Oltre al controllo da parte delle afferenze periferiche esiste anche un controllo centrale. Diverse aree del cervello sono implicate nella soppressione del dolore. Una di queste è la zona dei neuroni del mesencefalo chiamata sostanza grigia periaquedottale. La stimolazione elettrica di questa regione del cervello causa analgesia profonda. La sostanza grigia periaquedottale riceve input da varie aree cerebrali e invia assoni discendenti in varie aree del bulbo, in particolare nei nuclei del Rafe. Questi neuroni bulbari, a loro volta, proiettano assoni inferiormente verso il midollo spinale, deprimendo

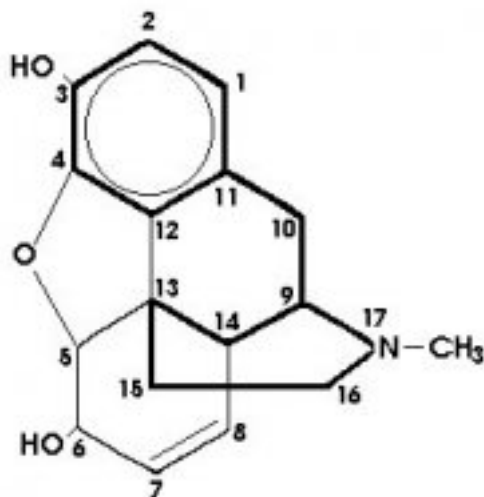
efficacemente l'attività dei neuroni nocicettivi (Bear, Connors, Paradiso, 2007)



La regolazione discendente del dolore. Da "Neuroscienze" 2007

L'esistenza di potenti e selettivi meccanismi endogeni antinocicettivi dimostra l'importanza dei sistemi di controllo discendente sul flusso di informazioni afferenti. Nel caso della modulazione delle afferenze nocicettive, questi sistemi rivestono un fondamentale significato adattativo, perché permettono all'organismo di escludere afferenze che imporrebbero risposte potenzialmente dannose per la sopravvivenza. Si pensi ad esempio al caso di un animale ferito inseguito da un predatore. Se non esistesse questo sistema inibitorio discendente, l'animale sentirebbe molto più dolore e sarebbe impossibilitato a correre e a sopravvivere. I neurotrasmettitori di questo sistema sono: la noradrenalina, la serotonina e in particolar modo le endorfine.

((Negli anni settanta venne dimostrato che gli oppiacei agiscono legandosi strettamente e specificamente con vari tipi di recettori oppiacei nel cervello (μ , δ , κ) e che il cervello stesso produce sostanze endogene simili alla morfina, ovvero peptidi relativamente piccoli, chiamati oppioidi endogeni. Di questa famiglia fanno parte le endorfine. Le endorfine e i loro recettori sono estremamente distribuite nel sistema nervoso centrale, ma sono concentrate soprattutto in aree che elaborano o modulano informazioni nocicettive (Bear, Connors, Paradiso, 2007) Piccole dosi di endorfine iniettate nella sostanza grigia periacquedottale, nei nuclei del rafe o nel corno dorsale causano analgesia. A livello cellulare, le endorfine esercitano molteplici effetti: ad esempio non permettono che il glutammato sia liberato dai terminali presinaptici e inibiscono i neuroni, iperpolarizzando le loro membrane postsinaptiche. Come si vedrà più avanti, le endorfine hanno un ruolo centrale nella modulazione del dolore durante l'esercizio fisico.))



Struttura chimica delle endorfine

1.4 Ruolo dell'esercizio fisico nelle variazioni della percezione e tolleranza al dolore

La sensibilità al dolore è alterata dopo l'esercizio fisico. Molti studi riportano una diminuzione della percezione del dolore durante e dopo l'esercizio (Koltyn, 2006). Tuttavia, al momento non si conosce un'intensità specifica alla quale bisogna essere sottoposti durante un esercizio per avere un effetto ipoalgesico nell'organismo, anche se gli studi di Koltyn (2002) supportano la teoria che l'esercizio possa trattare stessa: in soggetti sani, un esercizio aerobico di sufficiente intensità (70% VO_{2max}) può attivare l'inibizione del dolore per più di 30 minuti post esercizio. Anche un esercizio di resistance training attiva il sistema dell'analgia endogena, ma i risultati durano per non più di un paio di minuti.

Esercizi aerobici quali corsa e ciclismo sono stati i più spesso studiati in quest'ambito, con diversi protocolli di esercizio, ma la modulazione della percezione del dolore è stata esaminata anche durante esercizi di resistenza e in esercizi isometrici. In generale un effetto ipoalgesico è stato riscontrato in esercizi aerobici di intensità medio - elevata o di lunga durata; per quanto riguarda gli esercizi di resistenza, è stata effettuata poca ricerca, ma sembra che anche in questo caso si verifichi un effetto ipoalgesico; negli esercizi isometrici si sono trovati risultati contrastanti: in alcuni casi si riscontrava ipoalgesia, in altri iperalgesia.

Il ruolo delle endorfine

Molti studi dimostrano che l'esercizio fisico mette in condizioni di stress tali da permettere all'organismo di secernere oppioidi endogeni. Questo è stato dimostrato sia in animali da laboratorio (Debruille et al. 1999; Mazzardo-Martins et al. 2010) che negli esseri umani (Howlett et al. 1984; Thoren et al. 1990; Grossmann & Sutton, 1985; Harber & Sutton, 1984). Si sa che l'aumento della concentrazione periferica di β -

endorfina provocato dall'esercizio è associato a rallentamento della ventilazione polmonare, cambiamenti nella percezione del dolore e nell'umore, in particolare può causare quello stato mentale chiamato euforia indotta dall'esercizio fisico (Schwarz & Kindermann, 1992). Le endorfine sono secrete in esercizi di lunga durata quando il livello di difficoltà è tra il medio e l'elevato e la respirazione inizia ad essere più difficoltosa. La loro funzione è quella di percepire meno dolore, aumentare la tolleranza al lattato (Cunha et al. 2008) e rendere la respirazione più regolare ed efficiente. Anche per questo motivo gli atleti di alto livello sono in grado di correre ad alte intensità, nonostante il dolore e la fatica, superando i propri limiti fisiologici. Questo effetto è conosciuto in America con il nome di *Runner's high*.

Per studiare il rilascio delle endorfine durante l'esercizio fisico si è usato il *naloxone*, un antagonista non selettivo dei recettori degli oppioidi. Se iniettato il naloxone nell'organismo prima dell'esercizio fisico, l'effetto analgesico non si presenta (Galdino et al. 2010) e viene inibita la capacità delle endorfine di stimolare la secrezione di ormoni dello stress come il cortisolo (Grossmann & Sutton, 1985). Schwartz e Kindermann (1992) hanno dimostrato che:

1. Esercizi anaerobici incrementali di breve durata portano un aumento dei livelli di β -endorfine proporzionale all'aumento di concentrazione del lattato. L'inizio di accumulo degli oppioidi endogeni coincide con il superamento della soglia anaerobica.
2. In esercizi di resistenza a stato stazionario dove la produzione e l'assorbimento del lattato si equivalgono, i livelli di β -endorfine nel sangue iniziano a salire solo dopo almeno un ora di esercizio.
3. Negli esercizi di tipo prevalentemente aerobico il comportamento delle β -endorfine dipende soprattutto dal grado di richiesta metabolica suggerendo un'influenza degli oppioidi endogeni sulla capacità anaerobica e sulla tolleranza al lattato.

Oltre alle endorfine il nostro cervello secerne altri oppioidi endogeni durante l'esercizio:

le *encefaline*. Esse sono secrete oltre che dal cervello, anche dalla midollare del surrene in caso di stress. Anche le encefaline servono a sopprimere il dolore, ma agiscono con finalità diversa: l'obiettivo della soppressione del dolore è quello di consentire all'organismo di affrontare lo stress dolorifico, rimanendo concentrati e vigili, piuttosto che consentire alla percezione del dolore di inondare il sistema e provocare panico, angoscia e confusione. È stato dimostrato che le encefaline vengono rilasciate da un soggetto non allenato mentre svolge attività fisica ad intensità elevata (Howlett et al. 1984). In questo studio sono state analizzate le concentrazioni di β -endorfina e met-encefalina in soggetti non allenati all'inizio (T1), a metà (T2) e alla fine (T3) di un programma di allenamento di otto settimane. Il sangue veniva prelevato durante un test aerobico sul treadmill. Come si vede in Figura l'aumento della concentrazione di β -endorfina non è influenzata dal grado di allenamento, mentre la secrezione di met-encefalina diminuisce man mano che il soggetto raggiunge un grado di allenamento più elevato.

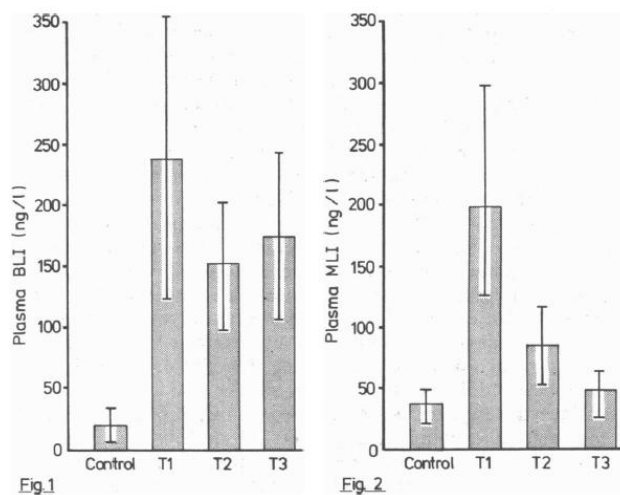
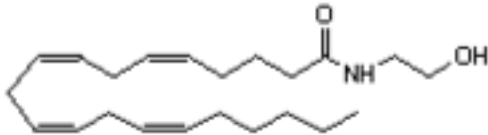


FIG 1—Peak plasma β -endorphin-like immunoreactivity (BLI) during three treadmill runs compared with control day.

FIG 2—Peak plasma met-enkephalin-like immunoreactivity (MLI) during three treadmill runs compared with control day.

Variazioni plasmatiche di β -endorfina e met-encefaline dopo l'esercizio. Da "Release of beta-endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women: response to training" Howlett TA 1984

Probabile esistenza di un sistema endocannabinoide



Struttura chimica dell'Anandamide

L'anandamide (arachidonoiletanolammide), è un neurotrasmettitore che mima gli effetti dei composti psicoattivi presenti nella cannabis e fu scoperto nel 1992 nel cervello dei suini (Devane et al. 1992). Studi sugli animali hanno dimostrato che intensità e durata dello stress influisce non solo sulla potenza dell'effetto, ma anche sul meccanismo neurogeno analgesico: per esempio, Lewis e altri (1980) hanno osservato che uno shock elettrico usato per un escape test, per 20 minuti su topi, produceva una analgesia sensibile al naloxone, mentre una stimolazione intorno ai 3', portava ad una analgesia insensibile allo stesso antagonista degli oppioidi. Si arrivò ad affermare, perciò, l'esistenza di due tipi di S.I.A. : (1) analgesia mediata da un sistema oppioide; (2) analgesia mediata da un sistema non propriamente oppioide;

L'attivazione di un sistema endocannabinoide sembra possa giocare un ruolo fondamentale nella riduzione del dolore (Richardson, 2000) e nell'alterazione dei processi cognitivi ed emotivi (Chaperon, 1999). Questo potrebbe spiegare alcuni degli effetti psicologici che accompagnano l'esercizio. Infatti, la presenza di recettori per gli endocannabinoidi in vari livelli (muscoli, cellule endoteliali, cute e polmoni) (Calignano A., 2000; Di Marzo V., 2002), suggerisce un possibile ruolo di questo sistema analgesico alternativo nella mediazione delle risposte fisiologiche all'esercizio che non si possono

spiegare con l'intervento del sistema endogeno oppioide (Dietrich, McDaniel, 2004). Dati recenti hanno mostrato che un esercizio di endurance di 50' al 70-80% della FCmax aumenti drasticamente le concentrazioni di anandamide (AEA) nel plasma sanguigno (Sparling et al., 2003), attivando, quindi, il sistema endocannabinoide. Dietrich e McDaniel hanno testato un gruppo allenato di soggetti maschi al cicloergometro e al treadmill per 50' di attività ad una intensità compresa tra il 70% e 80% della FCmax. I risultati hanno evidenziato un netto aumento nella concentrazione plasmatica di anandamide. (Dietrich, McDaniel, 2004). Questa sostanza è un derivato di una piccola famiglia di acidi grassi e, assieme al palmitoiletanolamide (PEA), rappresentano i cannabinoidi endogeni che si legano rispettivamente ai recettori CB1 e CB2. Recentemente è stato individuato anche un altro cannabinoide endogeno, chiamato 2-Arachidonilglicerolo (2-AG), (Mechoulam et al., 1995) che si lega al recettore CB2. Il recettore CB1 è presente nel SNC e in particolare si trova nelle membrane dei neuroni della corteccia, ippocampo, gangli della base, amigdala, ipotalamo e cervelletto (Glass, 1997; Pertwee RG, 2001). Il recettore CB2, invece, è localizzato soprattutto nel tessuto periferico. L'anandamide ha effetto analgesico ed è presente in neuroni del grigio periacqueduttale e in altre aree implicate nel dolore; la PEA agisce prettamente in periferia, aumentando gli effetti analgesici dall'anandamide. (Ganong, 2011)

Heyman e altri, nel 2012, hanno cercato di dimostrare se un tipo di esercizio fisico prolungato a intensità diverse, possa avere un effetto sui livelli di anandamide (AEA) e di palmitoiletanolamide (PEA), e di provare un loro possibile collegamento con il BDNF circolante. Il BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor, fa parte della famiglia delle neurotrofine ed è la molecola più accreditata per il fenomeno della plasticità cerebrale indotta dall'esercizio. Questo potrebbe spiegare gli effetti antidepressivi dell'esercizio fisico, e quindi del sistema endocannabinoide.

Il protocollo di esercizio proposto in questo studio si rivolgeva a 11 ciclisti maschi che devono svolgere 60' al 55% del VO2max, seguiti da 30' al 75% del VO2max. I risultati

mostrano:

1. aumento BDNF plasmatico durante l'esercizio e una sua diminuzione nei 15' di recupero;
2. l'aumento di AEA per unità di tempo è maggiore nei 15' di recupero rispetto alle fasi di esercizio moderato e intenso;
3. le β -endorfine aumentano solo quando l'intensità dell'attività è alta e diminuiscono nel recupero;
4. la PEA rimane stabile durante l'esercizio e nel recupero;
5. i livelli di cortisolo plasmatico aumentano durante esercizio intenso e continuano ad accrescere nel recupero.

Barocettori, pressione sanguigna e effetti ipoalgesci

Nella parete delle grandi arterie sono localizzati recettori capaci di misurare la pressione arteriosa. I più importanti recettori per la pressione si chiamano *barocettori* e sono localizzati nell'arco dell'aorta (barocettori arteriosi) e nei seni carotidei (barocettori carotidei). I recettori sono formati da terminazioni nervose che si diramano nella tonaca avventizia e portano informazioni al tronco encefalico. Oltre ai recettori di pressione dislocati nelle grandi arterie, altri barocettori sono presenti nel cuore. Dal punto di vista funzionale i barocettori sono meccano-recettori sensibili allo stiramento della parete dell'arteria causato dall'aumento della pressione del sangue che vi scorre. La stimolazione dei barocettori induce per via riflessa risposte che coinvolgono l'attività cardiaca e il tono della muscolatura liscia dei vasi sanguigni.

La ricerca suggerisce che ci sono delle interazioni tra il sistema cardiovascolare e i meccanismi di modulazione del dolore. Studi sperimentali effettuati su animali, dimostrano che ratti ai quali è stato provocato uno stato di ipertensione, oppure che sono geneticamente predisposti ad avere una pressione sanguigna più elevata,

percepiscono meno dolore dei soggetti normali (Zamir et al. 1986). Queste osservazioni probabilmente valgono anche per l'uomo.

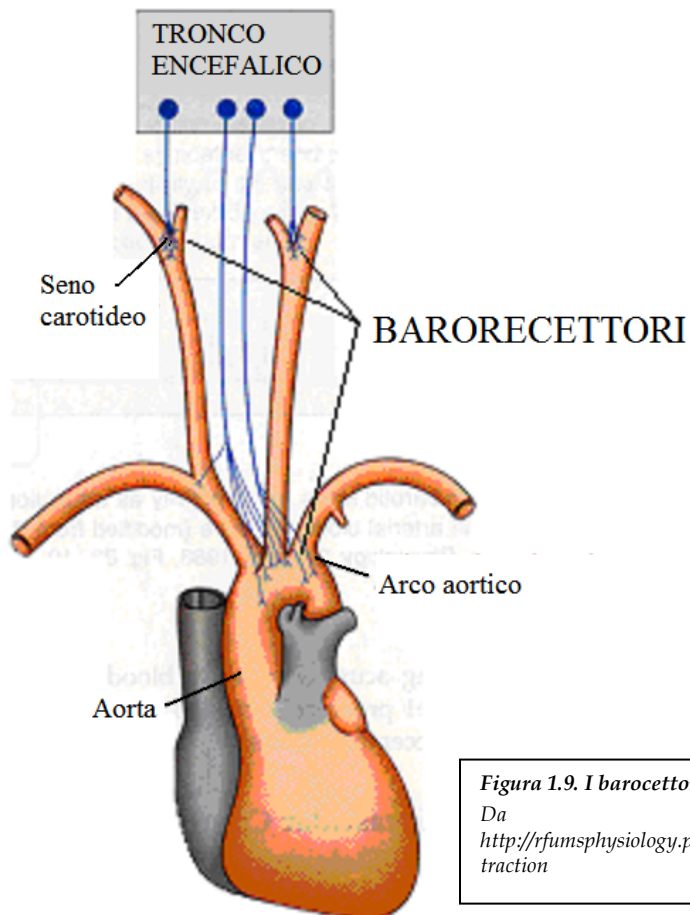


Figura 1.9. I barocettori arteriosi e carotidei.
Da
<http://rfumsp physiology.pbworks.com/Regulation%20of%20Cardiac%20Contraction>

La stimolazione del riflesso barocettivo nei barocettori carotidei e la stimolazione dei barocettori cardiopolmonari tramite l'elevazione passiva degli arti inferiori, entrambe provocano ipoalgesia (D'Antono et al. 2000). L'attivazione dei barocettori stimola nel cervello centri coinvolti nella modulazione del dolore e ci sono prove che indicano una stretta interazione tra questi centri e quelli che regolano il sistema cardiovascolare. Inoltre, la somministrazione di farmaci che elevano la pressione sanguigna riduce la sensibilità a stimoli nocicettivi (Ghione, 1996). La pressione sanguigna è di solito elevata durante l'esercizio a causa delle richieste fisiologiche dell'attività. Alcuni studi hanno esaminato la relazione tra esercizio fisico, pressione sanguigna e ipoalgesia (Kelli et al. 2006). Tutti riportavano un aumento delle soglie del dolore in correlazione con l'aumento

della pressione. I meccanismi alla base della relazione tra percezione del dolore e pressione sanguigna non sono ancora del tutto chiari. È stato proposto che quando la pressione sanguigna supera una certa soglia, sia per stimoli fisiologici, che per stati patologici, la stimolazione da parte dei barocettori del tronco encefalico attivi il sistema degli oppioidi endogeni (Bruehl & Chung, 2004). Si suppone che sia per questo motivo che individui che soffrono di ipertensione hanno livelli più alti di endorfine nel sangue (Guasti et al. 1996). Le prove scientifiche dimostrano quindi una correlazione tra l'esercizio, l'aumento della pressione sanguigna, l'attivazione dei barocettori e l'ipoalgesia.

L'aumento della pressione indotta dall'esercizio, attiva i barocettori delle arterie, (Koltyn & Umeda, 2006; Ghione, 1996) che a loro volta attivano i centri cerebrali coinvolti nella modulazione del dolore. Hoffmann e Thoren, nel 1988, hanno scoperto che quando la pressione arteriosa esce dal suo range, sia per condizioni fisiologiche che per condizioni patofisiologiche, attiva il sistema degli oppioidi endogeni. L'esercizio quindi attiva il rilascio di β -endorfine dalla pituitaria (in periferia) e dall'ipotalamo (centralmente) che provoca analgesia attivando i recettori μ degli oppioidi sia a livello periferico che centrale (Bender et al. 2007). L'ipotalamo, attraverso le sue proiezioni sulla sostanza grigia periacqueduttale, attiva i meccanismi inibitori del sistema nocicettivo discendente. Da studi su modelli animali è evidente che esistono molti modelli di analgesia (oppioidi e non oppioidi) e le proprietà dell'esercizio stesso sono importanti per capire quale tipo di meccanismo è attivato rispetto al tipo di esercizio che si utilizza. È stato dimostrato che manipolando i parametri dell'esercizio è possibile evocare sia analgesia reversibile dal naloxone che non reversibile dal naloxone (Koltyn, 2000; 2007).

I fattori di crescita

Il ruolo dei fattori di crescita coinvolti nell'analgesia post esercizio non è chiaro: alcuni autori ipotizzano che l'ormone della crescita, attraverso l'insulin like growth factor e il nerve growth factor, siano coinvolti nell'analgesia post esercizio (Miura et al. 2011;

Murase et al. 2010), ma uno studio di Kempainen e altri del 1986, spiegava che l'analgesia non viene inibita, sopprimendo farmacologicamente il rilascio dell'ormone della crescita.

β -endorfine e GH sono secreti oltre un certo limite di esercizio, quando il lattato sta portando all'acidosi muscolare (Kraemer & Ratamess, 2005; Godfrey et al. 2003).

Le Catecolamine

Anche le catecolamine esercitano un ruolo analgesico diretto. Le principali azioni inibitorie sul corno posteriore sono noradrenergiche. Nel corno posteriore la norepinefrina, attraverso l'azione degli adrenorecettori α -2A sopprimono il rilascio di trasmettitori eccitatori dai terminali centrali dei nocicettori afferenti primari.

L'attenzione

Un'altra possibile spiegazione dell'analgesia post esercizio sia un'aumentata percezione delle sensazioni provato dopo l'esercizio. Un'attenzione più profonda verso, per esempio, il sudore o le pulsazioni del cuore più percepibili, potrebbero distogliere attenzione verso lo stimolo doloroso. La distrazione può alterare la percezione del dolore (Fillingim et al. 1989). Anche la "competizione" fra i tradizionali controlli delle afferenze, dovute alla pelle o ai muscoli, con quelle nocicettive del corno dorsale, potrebbero avere un ruolo nell'analgesia indotta dall'esercizio

1.5 Analgesia post esercizio e patologie

Dolore muscoloscheletrico e attività anaerobica

Un lavoro statico, con tempi lunghi e intensità bassa è un riconosciuto fattore di rischio per lo sviluppo di malattie professionali come le mialgie e le contrazioni statiche aumentano l'intensità del dolore in pazienti con mialgia e fibromialgia (Lannersten & Kosek, 2010; Kadetoff & Kosek, 2007).

Sudi su animali hanno dimostrato che l'ischemia muscolare può essere una causa della sensibilizzazione dei meccanocettori periferici, facendo diventare una pressione intramuscolare causata dalla contrazione, uno stimolo nocicettivo (Mense, 2003). Se confrontati con dei controlli sani, pazienti con mialgia della spalla o fibromialgia, hanno evidenziato un ridotto flusso sanguigno durante le contrazioni statiche e questo potrebbe far pensare a una sensibilizzazione dei meccanocettori periferici. Ciò spiegherebbe l'aumento della sensibilità al dolore in questi pazienti.

In accordo con quest'ultima affermazione, l'aumento della sensibilità al dolore pressorio ai muscoli oggetto dell'esercizio, viene riportato in pazienti con fibromialgia, dopo una serie di contrazioni statiche (Kosek et al. 1995, 1996), suggerendo per questi una analgesia post esercizio disfunzionale. Dall'altra parte, volontari sani mostravano una sensibilità al dolore ridotta, facendo pensare che i meccanismi inibitori del dolore fossero attivati.

Staud et al. (2005) fecero esercitare un gruppo di pazienti con mialgia della spalla, un gruppo di pazienti con fibromialgia e un gruppo di controllo con soggetti sani. Propose loro di eseguire delle contrazioni isometriche del quadricipite femorale e dell'infraspinato, per capire se poteva esserci un nesso fra il testare il dolore con pressione sul muscolo realmente affaticato oppure se questa disfunzionalità nell'analgesia post esercizio potesse essere generalizzata. I tet del dolore furono eseguiti sul muscolo che aveva eseguito l'esercizio, sul muscolo controlaterale a riposo e sul muscolo lontano dall'esercizio (nel caso della contrazione del quadricipite l'infraspinato e viceversa). La

soglia di percezione del dolore aumentò in tutti i siti del test per tutti i soggetti di controllo, mentre per tutti i pazienti non solo non ci fu l'aumento della soglia, ma ci fu un'aumentata sensibilità al dolore. Gli autori conclusero che l'input nocicettivo dei muscoli doloranti induca una sensibilizzazione centrale e attivi i meccanismi discendenti facilitatori del dolore. I meccanismi facilitatori potrebbero annullare l'azione inibitoria indotta dalle contrazioni dei muscoli interessati e questo potrebbe spiegare l'aumento della sensibilità al dolore nei pazienti con fibromialgia.

Uno studio pilota su pazienti con artrite reumatoide, indica una normale analgesia post esercizio durante contrazioni isometriche e i risultati preliminari indicherebbero una normale modulazione di questi meccanismi in pazienti con osteoartriti del ginocchio e dell'anca (Nijs et al. 2012). Questi risultati sono in accordo con quanto riportato in precedenza (Ageberg et al. 2010; Hurkmans et al. 2009).

Dolore muscoloscheletrico e attività aerobica

Whiteside et al. (2004), per primi sperimentarono delle anomalie fra dei controlli sani e dei pazienti con fibromialgia nella modulazione della percezione al dolore dopo un esercizio submassimale al treadmill. Mentre i controlli, dopo alcuni steps di cinque minuti a 5km/h costanti e con la pendenza che cambiava di 5° ogni 5 minuti vedevano aumentare la propria soglia di percezione al dolore, i paziente mostravano una diminuzione della stessa.

Altri studi, più tardi, replicarono l'esperimento, seppure con alcune differenze nei protocolli (Meeus et al. 2010; Van Oosterwijk et al. 2010), ma nessuno di questi riuscì ad attivare l'analgesia post esercizio in pazienti con sindrome da fatica cronica/fibromialgia. Questo in parte potrebbe spiegare i sintomi ricorrenti di dolore diffuso dopo l'esercizio, in pazienti che soffrono di sindrome da fatica cronica.

Simili anomalie nell'analgesia post esercizio ricorrono anche in pazienti che soffrono di disordini associati al colpo di frusta (Van Oosterwijk et al. 2012), che potrebbe far pensare a una caratteristica da sensibilizzazione a livello centrale. Questi pazienti sono

stati sottoposti a un test submassimale incrementale al cicloergometro che arrivava fino al 75% della massima frequenza cardiaca teorica (220-età).

Molti di questi studi, però (Meeus et al. 2010; Van Oosterwijk et al. 2012; Whiteside et al. 2004), hanno visto analgesia post esercizio paragonabile a quella di soggetti di controllo sani, in pazienti che soffrivano di lombalgia cronica. Quindi, possiamo affermare che, visto anche un altro studio di Hoffmann et al. (2005), pazienti con lombalgia cronica rispondono bene a trattamenti per il dolore attraverso l'esercizio fisico.

1.6 La psicofisica

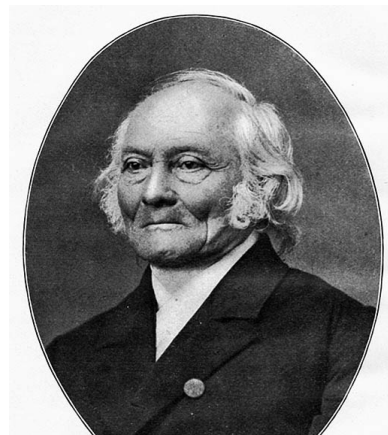
La psicofisica è un ramo della psicologia che studia, con metodo sperimentale, i rapporti che legano i fenomeni psichici ai fenomeni fisiologici.

Essa studia le relazioni tra stimoli fisici, definiti e misurabili, e le risposte, come sensazioni e percezioni che da questi vengono causate. I metodi psicofisici possono essere applicati allo studio della percezione del dolore. Le basi teoriche della psicofisica sono state formulate nel 1860, da Gustav Theodor Fechner, che pubblicò "Elementi di Psicofisica". Egli descrisse la psicofisica come "*ricerca relativa agli stimoli fisici ed al modo con cui sono percepiti*" (Fechner, 1860), elaborò la maggior parte delle tecniche classiche e pose le basi per i fondamenti psicologici di questo campo. Fechner sviluppò una teoria che si proponeva di descrivere la relazione che c'è tra il mondo fisico e il modo in cui l'uomo lo percepisce. Per arrivare a questo obiettivo trovò la collaborazione di Ernst Heinrich Weber, un famoso fisiologo tedesco. Possiamo affermare che, con la psicofisica, Fechner fece in modo che la psicologia diventasse una scienza.



Gustav Theodor Fechner

Da <http://www.psy.herts.ac.uk/fechner06/>



Ernst Heinrich Weber

Da http://it.wikipedia.org/wiki/Ernst_Weber

Le soglie

In psicofisica si utilizzano stimoli sperimentali che possono essere misurati oggettivamente come luci che variano in luminosità o suoni di diversa intensità. Tutti i sensi sono stati studiati: vista, udito, tatto, gusto, olfatto. Una soglia (o limen), è il punto di intensità in cui un soggetto può rilevare la presenza di uno stimolo o evidenziare un cambiamento nello stimolo. Stimoli con intensità al di sotto della soglia non sono rilevabili (e quindi sub-liminali). Ci sono due tipi di soglie principalmente studiati in psicofisica: la *soglia assoluta* e la *soglia differenziale* (Gescheider, 1997).

Per soglia assoluta intendiamo il livello di intensità per il quale si è in grado di rilevare la presenza di uno stimolo. Ad esempio il minimo numero di decibel udibili a una certa distanza, o la minima quantità di zucchero disciolto in acqua che può essere percepito dalla papille gustative, o ancora la minima pressione sulla cute che può causare dolore. Con il termine soglia differenziale ci si riferisce alla minima differenza di intensità percepibile tra due stimoli. Ad esempio qual è la minima differenza di peso necessaria a discriminare due oggetti di peso diverso. Ovviamente queste soglie possono variare anche di molto tra soggetto e soggetto per le diverse caratteristiche anatomiche interpersonali.

Metodi generali

Gli esperimenti psicofisici usano tradizionalmente tre metodi per testare la percezione di uno stimolo o la differenza tra due stimoli (Gescheider, 1997):

1. Metodo dei limiti

Al soggetto sono presentate ripetutamente diverse serie di stimoli. Alcune partono da valori infraliminari (al di sotto della soglia) e hanno ordine ascendente nell'intensità fino a quando si raggiunge un livello idoneo per suscitare la sensazione. Altre partono da stimoli sovra liminari (al di sopra della soglia) e hanno ordine discendente finché si

giunge allo stimolo che non produce più la relativa sensazione. Le due serie di stimoli sono combinate casualmente tra loro. Il valore soglia assoluta corrisponde allo stimolo avvertito dal soggetto nel 50% dei casi.

2. Metodo dell'aggiustamento

Si richiede al soggetto di *aggiustare* attraverso una manopola o un cursore il livello di intensità di uno stimolo finché sia in grado di suscitare in lui una risposta, partendo da stimoli infraliminari.

3. Metodo degli stimoli costanti

Viene presentato al soggetto un certo numero di stimoli in ordine casuale, alcuni sovraliminari altri infraliminari. Ogni volta si invita il soggetto a riferire se ha avvertito o no una sensazione. Lo stimolo che ottiene il 50% delle risposte corrisponde al valore soglia.

La psicofisica nello studio del dolore

La psicofisica è un'importante risorsa nel campo del dolore principalmente per due motivi. Da un lato, fornisce preziose risorse per comprendere come e quando si diventa coscienti di uno stimolo nocivo; d'altra parte offre un quadro per capire il dolore come emozione. La maggior parte dei medici pensano al dolore come una sensazione spiacevole che origina nei tessuti traumatizzati, ma il dolore è molto di più che un'informazione sensoriale sulle condizioni del corpo. In psicofisica si identificano due soglie per il dolore: la *soglia di percezione del dolore* e la *soglia di tolleranza del dolore*.

La soglia di percezione del dolore è l'intensità con cui uno stimolo comincia a evocare il dolore. Si tratta di un fenomeno del tutto soggettivo. Rappresenta il passaggio dalla percezione tattile o termica a quella nocicettiva. Prendiamo ad esempio come stimolo la

temperatura. I termocettori scaricano ad una frequenza standard (2-5 volte al secondo) quando la temperatura della cute è ai suoi valori fisiologici. L'aumento della temperatura aumenta la frequenza di scarica dei termocettori per il caldo e riduce quella dei termocettori per il freddo, e viceversa. La massima frequenza di scarica dei recettori per il freddo si osserva ad una temperatura di circa 25°C, quella dei termocettori per il caldo è intorno ai 45°C. È fondamentale notare che temperature inferiori o superiori a questi limiti riducono fino ad abolire la scarica delle fibre termocettive e attivano i nocicettori (Di Prampero, Veicsteinas, 2002).

La soglia di tolleranza è l'intensità massima di dolore che un individuo può sopportare. Anche questo aspetto del dolore è molto variabile. Uno studio su larga scala ha dimostrato che la tolleranza al dolore cutaneo incrementa con l'età, mentre quella al dolore profondo diminuisce. Inoltre gli individui di sesso maschile tollerano il dolore più delle donne e ci sono anche delle differenze in base alla razza: gli occidentali tollerano il dolore più degli orientali, mentre la popolazione di colore occupa una posizione intermedia (Kenneth et al. 1972).

2 Scopo dello studio

Scopo dello studio è valutare in diverse condizioni e con diversi tipi di misura le variazioni della percezione e della tolleranza al dolore.

La percezione e la tolleranza al dolore come possibili cause di calo di prestazione sportiva o di abbandono della competizione sono argomenti ancora molto dibattuti, ma che hanno portato a pochi risultati scientifici di rilievo e ad altrettanto poche pubblicazioni: la paura e l'aspettativa del dolore possono influenzare le decisioni rispetto all'attività fisica in pazienti con dolore cronico, ma è essenzialmente sconosciuta l'influenza di questa sulle persone in buona salute (Cook, 2006).

C'è un ruolo del sistema endogeno degli oppioidi o degli endocannabinoidi nella percezione e tolleranza al dolore rispetto all'esercizio fisico? Quali implicazioni ci sono riguardo alla sua durata e alla sua intensità?

Possiamo limitarci a dire che dopo l'esercizio fisico la percezione del dolore è attenuata? Cosa possiamo aspettarci una volta effettuato un recupero post-esercizio? C'è la possibilità che un determinato esercizio fisico non attenui, bensì aumenti la percezione del dolore?

Il programma sperimentale è stato organizzato in tre momenti:

1. Un esercizio ad esaurimento al cicloergometro, misurazione della percezione del dolore con stimolo meccanico prima, dopo e dopo il recupero, con il confronto della percezione fra soggetti sport-specifici e soggetti in ottima forma fisica ma non sport-specifici
2. Un esercizio ad esaurimento al cicloergometro, con misurazione della percezione e della tolleranza al dolore con stimolo termico prima, dopo e dopo il recupero, con il confronto della percezione fra soggetti sport-specifici e soggetti in ottima forma fisica ma non sport-specifici
3. Il confronto della percezione e della tolleranza al dolore prima della partenza, all'arrivo e dopo un breve recupero dall'arrivo in soggetti che partecipano a una competizione della durata media di 16 ore

Nel primo esperimento la questione che abbiamo cercato di affrontare è stata quella di capire fondamentalmente due cose: se veniva confermata un'analgia post esercizio, che numerosi studi in letteratura confermano (Koltyn, 2000) in due gruppi di soggetti che eseguivano un esercizio a esaurimento al cicloergometro e se dopo il recupero questa analgesia persisteva o aveva delle variazioni. Per fare questo abbiamo sottoposto a un test di percezione al dolore con uno stimolo meccanico due gruppi: un gruppo di 15 ciclisti (sport-specifici), che avessero percorso nei 365 giorni antecedenti il test almeno 10.000 km e un gruppo di 15 atleti di altre discipline sportive (non sport specifici) che si allenassero regolarmente almeno 4 volte la settimana nella loro specialità.

Durante il secondo esperimento l'obiettivo è stato quello di verificare i risultati del primo attraverso l'esecuzione dello stesso protocollo di lavoro, ma con un diverso sistema di misurazione riguardo alla percezione e tolleranza al dolore. Abbiamo quindi sottoposto a 15 ciclisti che rispondevano ai parametri del primo esperimento e a 15 sportivi praticanti che avessero le stesse caratteristiche dei 15 del primo esperimento a una prova di percezione del dolore attraverso uno stimolo termico (cold pressor). Abbiamo inoltre verificato le variazioni della tolleranza al dolore fra i due gruppi di soggetti.

Il terzo test che abbiamo effettuato lo abbiamo svolto sul campo: lo scopo di questo esperimento era la ricerca di un nesso fra percezione, tolleranza al dolore e durata dell'esercizio stesso. Grazie a un protocollo di collaborazione con l'organizzazione del campionato italiano di Ultra Trail 2012, abbiamo testato la percezione e la tolleranza al dolore, con uno stimolo meccanico prima della partenza, dopo l'arrivo e dopo 15 minuti di recupero passivo, 28 soggetti che hanno partecipato alla gara, gara che prevedeva la percorrenza di 80 km, con 5.500m di dislivello positivo e che per i 28 atleti testati ha avuto una durata che variava dalle 11 alle 20 ore.

3 Materiali e metodi

Tutti gli esperimenti svolti per questa ricerca hanno avuto un unico filo conduttore: la verifica delle variazioni nella percezione e nella tolleranza al dolore attraverso l'esercizio fisico. In tutte e tre le fasi, infatti, ai soggetti coinvolti sono stati somministrati dei test di percezione e di tolleranza, usando tecniche diverse di misurazione, ma con la medesima scansione temporale rispetto alla misura e con tempi e intensità diverse di esercizio.

Per tutti e tre gli esperimenti la scansione temporale delle misurazioni è stata la stessa. I soggetti, dopo essere stati accolti e fatti sedere per cinque minuti in modo da acclimatarsi, ciascun soggetto veniva sottoposto a visita medica e gli veniva spiegato il protocollo al quale sarebbero stati sottoposti. Esaurita questa prima parte i soggetti venivano sottoposti a un test di percezione e di tolleranza al dolore. Venivano poi preparati per il test a esaurimento o per la gara che dovevano affrontare. Immediatamente dopo il termine dell'esercizio venivano di nuovo sottoposti al test di percezione e tolleranza al dolore e ripetevano lo stesso test dopo quindici minuti di recupero.

Ogni esperimento, però, a parte la scansione temporale dei test del dolore, aveva sue peculiarità, sia per quanto riguarda i materiali usati per i test che per quanto riguarda i tempi dell'esercizio.

Per questo motivo verranno illustrati separatamente.

3.1 Primo esperimento

Le misure sono state eseguite nel laboratorio di fisiologia dell'esercizio fisico del Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche dell'Università degli Studi di Udine. Sono stati reclutati 30 volontari sani, di cui 15 ciclisti di età media 30 ± 7 anni, altezza $180 \pm$

7cm, peso 73 +/-7kg e 15 non ciclisti di età media 26 ± 10 anni, altezza 182 ± 6 cm e peso 80 ± 9 kg.

Per rilevare la soglia di percezione del dolore si è usato un *algometro a pressione* costruito appositamente, dotato di cella di carico per ricavare l'intensità di pressione meccanica sviluppata. Lo strumento esercitava pressione per mezzo di una punta di circa un millimetro di diametro che veniva azionata orizzontalmente da una barra filettata in modo che lo stimolo fosse continuo e crescente. Il segnale della cella di carico veniva amplificato e registrato con l'amplificatore *Biopac MP100* della Biopac Systems Inc, CA, USA collegato ad un computer portatile. Il software *AcqKnowledge 3.7*, (Biopac Systems Inc, CA, USA) è stato utilizzato per gestire l'acquisizione dei dati durante l'esecuzione del test e la loro successiva analisi.

- Test del dolore pre-esercizio (pre)

Il test consisteva in otto stimolazioni, a pressione costantemente crescente, per mezzo dell'algometro a pressione. Le stimolazioni venivano effettuate sul dorso della mano destra. I soggetti sono stati istruiti a dare un segnale ("stop") nel punto in cui, secondo loro, veniva raggiunta la soglia di percezione del dolore. Veniva detto loro, cioè, di fermare lo stimolo pressorio nel momento in cui la sensazione passava da tattile a dolorifica. La soglia di percezione del dolore a riposo di quel soggetto è stata calcolata con la media dei valori delle otto soglie registrate.

- Test del dolore post-esercizio (post)

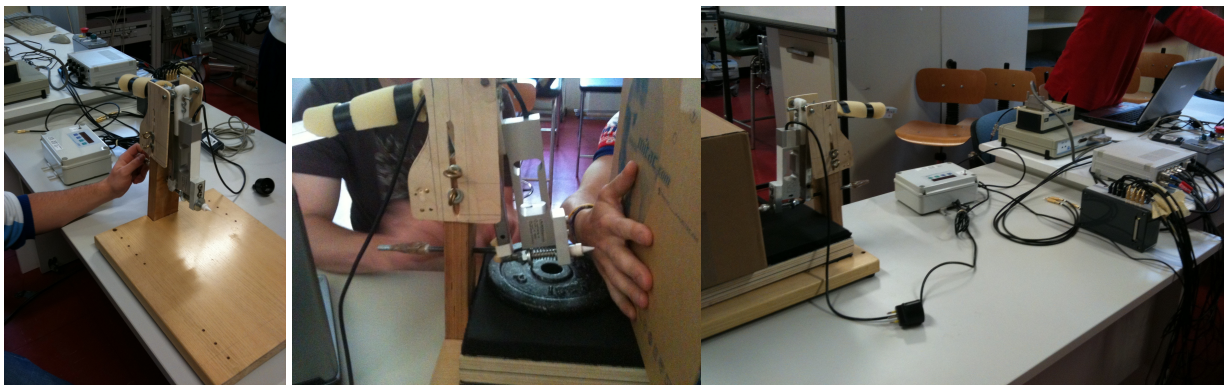
Veniva ripetuto il test del dolore con la stessa modalità, non appena il soggetto interrompeva la prova da sforzo. La stimolazione dolorifica avveniva nello stesso identico punto del dorso della mano, che era stato segnato con un pennarello, immediatamente dopo il primo test del dolore.

- Test del dolore dopo 15 minuti (post 15)

Il test del dolore veniva ripetuto anche 15 minuti dopo la fine dell'esercizio al cicloergometro. Durante questo tempo il soggetto era a riposo.

Test incrementale

Per il test da sforzo è stato usato un cicloergometro in modalità isometrica, cioè con la possibilità di scegliere l'intensità dell'esercizio (i watt della pedalata). I soggetti venivano collegati ad un metabolimetro "breath by breath", il *Quark b²* (COSMED Srl, Chicago, USA). Attraverso il metabolimetro, che è composto di: maschera, tubo di raccoglimento dei gas, analizzatore della composizione dei gas e ventolina per la misura dei volumi, si ottenevano valori di: consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$), consumo di anidride carbonica ($\dot{V}CO_2$), indice respiratorio (R), volume espirato (V_E), equivalente respiratorio per ossigeno e anidride carbonica ($V_E/\dot{V}O_2$; $V_E/\dot{V}CO_2$). Grazie ad un cardiofrequenzimetro, veniva contemporaneamente registrata la frequenza cardiaca. I soggetti sono stati sottoposti a un test incrementale massimale dopo essere stati dichiarati idonei dal medico e sotto la sua supervisione. Il test iniziava con tre minuti di riscaldamento a 100 Watt per i ciclisti e a 80 Watt per i soggetti allenati, ma non ciclisti, poi l'intensità cresceva di 20 Watt ogni minuto fino allo spontaneo esaurimento del soggetto. Ad entrambi i gruppi è stato chiesto di mantenere una cadenza di pedalata tra i 70 e gli 80 RPM (Rivoluzioni Per Minuto).



Algometro a pressione, primo esperimento

3.2 Secondo esperimento

Le misure sono state eseguite nel laboratorio di fisiologia dell'esercizio fisico del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università degli Studi di Padova. Sono stati reclutati 30 volontari sani, di cui 15 ciclisti e 15 non ciclisti. Per rilevare la soglia di percezione e tolleranza al dolore è stato usato il sistema "Cold Pressor System" (rif.....). Il cold pressor system induce lo stimolo nocicettivo in grado di attivare i nocicettori termici.

L'attrezzatura è costituita da una vasca riempita con una soluzione di ghiaccio, acqua e sale. L'aggiunta del sale grosso abbassa la temperatura di congelamento della miscela per cui il preparato raggiunge una temperatura di $-1^{\circ}\text{C} \pm 0,5$, misurato costantemente con una termocoppia interfacciata a un termometro digitale "Temp 3JKT" (Zetalab, Padova), mantenendo lo stato liquido.

Lo stato liquido aumenta la percezione al freddo per convezione, permettendo un rischio di ustioni minore per i tester, rispetto a un ipotetico "cold pressor" con il solo ghiaccio. Il cronometro ha permesso di misurare percezione e tolleranza al dolore dei soggetti in termini di secondi e decimi di secondo: ai soggetti veniva chiesto di segnalare il momento in cui la sensazione da "semplice freddo", diventava dolorosa e poi di mantenere la mano all'interno del contenitore per poi estrarla quando il dolore non era più sopportabile.

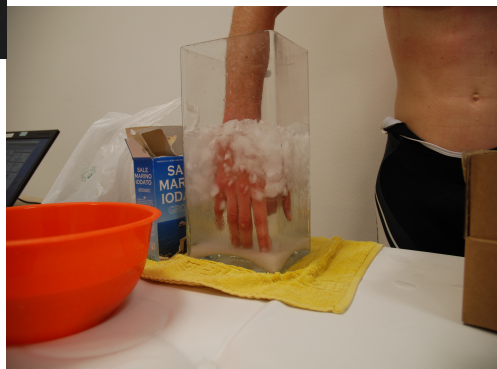
Il primo segnale dava il tempo della percezione del dolore, mentre l'estrazione della mano dava il tempo di tolleranza al dolore. Al secondo tempo si sottraeva il tempo che precedeva il primo segnale.

I soggetti sono stati sottoposti a un test a esaurimento su cicloergometro (non ciclisti, allenati) o utilizzando la propria bicicletta e il rullo "Elite Real Power", in dotazione al laboratorio. Questa differenziazione ha permesso da un lato di poter testare ciclisti professionisti, che non avrebbero partecipato al test senza il loro mezzo personale e

dall'altro di standardizzare i soggetti non ciclisti su un attrezzo di facile utilizzo e regolazione.



ruolo "Elite Real Power"



Cold pressor test



termometro digitale "Temp 3JKT"

I soggetti sono stati equipaggiati con un metabolimetro "breath by breath", il K4b² (COSMED Srl, Chicago, USA). Le funzioni del K4b² sono le stesse del metabolimetro usato per il primo esperimento, la differenza è solo nel fatto che questo è un attrezzo portatile, adatto a misurazioni in laboratorio, ma anche in ambiente naturale, ideale per la scienza applicata allo sport. I soggetti sono stati sottoposti a un test incrementale massimale dopo essere stati dichiarati idonei dal medico e sotto la sua supervisione. Il

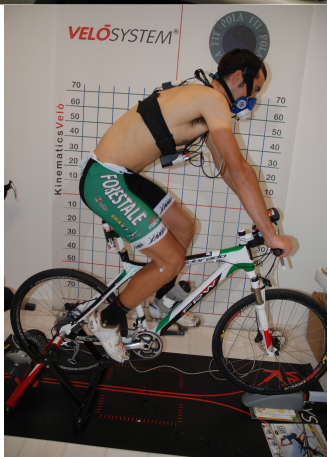
test iniziava con tre minuti di riscaldamento a 100 Watt per i ciclisti e a 80 Watt per i soggetti allenati, ma non ciclisti, poi l'intensità cresceva di 20 Watt ogni minuto fino allo spontaneo esaurimento del soggetto. Ad entrambi i gruppi è stato chiesto di mantenere una cadenza di pedalata tra i 70 e gli 80 RPM (Rivoluzioni Per Minuto).



Fascia cardio "polar®"



Metabolimetro portatile K4b² Cosmed®



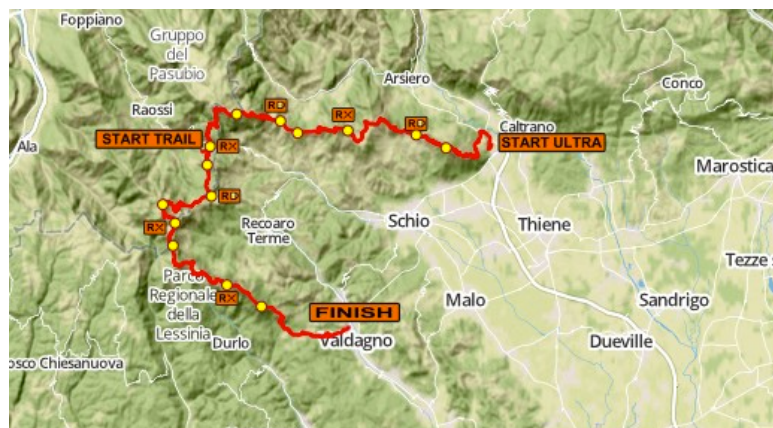
Sono stati testati un totale di 30 soggetti di sesso maschile, divisi in 2 gruppi:

1. gruppo di controllo: composto da 15 soggetti attivi, di età media 28 +/-6 anni, altezza 180 +/-6cm, peso 74 +/-10 kg;

2. gruppo di ciclisti: composto da 15 ciclisti agonisti di età media 36 +/-8 anni, altezza 178+/-6cm, peso 69 +/-5kg.

3.3 Terzo esperimento

Le misure sono state eseguite durante il campionato italiano di Ultra Trail “Trans d’Havet”, che si è svolto il 30 luglio 2012, lungo la dorsale delle Dolomiti Vicentine. Il percorso, lungo 80km, con 5.500m di dislivello positivo, è stato percorso dai soggetti che volontariamente hanno aderito allo studio, in un tempo che varia dalle 12 alle 20 ore circa.



Mappa e profilo altimetrico

Hanno partecipato allo studio 27 soggetti di sesso maschile, età media 43+/-7, altezza 177cm+/-5 e peso 71kg+/- 7, che sono stati accolti prima della partenza e all’arrivo della gara in un ambiente adeguato alle misure che dovevano essere svolte e che avevano compilato e spedito precedentemente il consenso informato e l’anamnesi personale.

Sono stati sottoposti a un test di percezione e tolleranza al dolore attraverso un algometro digitale a pressione "Force One FDIX" (Wagner Instruments, USA), con le stesse modalità usate per il primo esperimento: veniva esercitata per cinque ripetizioni una pressione in costante aumento sul dorso della mano destra. I soggetti sono stati istruiti a dare un segnale ("stop") nel punto in cui, secondo loro, veniva raggiunta la soglia di percezione del dolore. Veniva detto loro, cioè, di fermare lo stimolo pressorio nel momento in cui la sensazione passava da tattile a dolorifica. La soglia di percezione del dolore a riposo di quel soggetto è stata calcolata con la media dei valori delle cinque soglie registrate.

Alla sesta ripetizione il soggetto veniva invitato a fermare la stimolazione quando la stessa era diventata insopportabile dal punto di vista della tolleranza al dolore. I dati sono stati espressi in Newton/cm^2 .

Sono stati monitorati inoltre i battiti cardiaci a riposo, la saturazione dell'emoglobina e la pressione arteriosa.

4 Risultati

Primo esperimento: Riduzione della sensibilità dolorifica dopo esercizio a esaurimento studiata con stimolo meccanico

Nel primo esperimento abbiamo cercato la conferma dell'analgesia post esercizio e indagato sulla sua permanenza dopo la sospensione dell'esercizio, in due gruppi di soggetti che eseguivano un test a esaurimento al cicloergometro. Per fare questo abbiamo sottoposto a un test di percezione al dolore con uno stimolo meccanico due gruppi: un gruppo di 15 ciclisti (sport-specifici), che avessero percorso nei 365 giorni antecedenti il test almeno 10.000 km e un gruppo di 15 atleti di altre discipline sportive (non sport specifici) che si allenassero regolarmente almeno 4 volte la settimana nella loro specialità.

I dati relativi alla prima sessione di misure sono riassunti nella tabella seguente:

SOGG (cont.)	VO2max (ml/min/Kg)	Pre Kg/mm ²	Post Kg/mm ²	Post15 Kg/mm ²	SOGG (cycl)	VO2max (ml/min/Kg)	Pre Kg/mm ²	Post Kg/mm ²	Post15 Kg/mm ²
1	38,51	2,142857143	1,618571429	0,644285714	1	51,88	3,042857143	4,185714286	3,228571429
2	50,74	0,81	0,777142857	0,555714286	2	52,19	1,885714286	1,871428571	1,485714286
3	41,13	4,382857143	6,517142857	3,675714286	3	59,05	2,942857143	3,242857143	1,742857143
4	38,45	1,387142857	3,947142857	3,158571429	4	44,71	1,228571429	1,785714286	0,8
5	43,44	7,624285714	9,035714286	7,285714286	5	60,7	7,747142857	13,12857143	5,994285714
6	45,23	10,99285714	15,48428571	8,698571429	6	57,58	5,122857143	5,04	3,857142857
7	43,94	7,732857143	8,764285714	6,151428571	7	57,87	3,864285714	5,678571429	3,272857143
8	40,58	8,515714286	9,732857143	3,695714286	8	68,92	3,051428571	2,952857143	3,184285714
9	49,6	2,794285714	3,938571429	2,058571429	9	73,59	1,314285714	2,79	3,002857143
10	39,8	5,198571429	3,011428571	2,932857143	10	49,01	6,241428571	7,524285714	7,542857143
11	37,1	6,978571429	12,54428571	4,891428571	11	46,5	2,585714286	5,198571429	4,495714286
12	31,93	11,04714286	8,31	4,207142857	12	50,94	4,664285714	6,56	5,135714286
13	30,82	6,24	7,438571429	6,551428571	13	56,85	2,5	3,231428571	1,984285714
14	48,56	3,838571429	4,327142857	3,221428571	14	49,73	6,602857143	9,368571429	9,128571429
15	46,04	7,72	11,64142857	6,248571429	15	47,8	2,731428571	6,247142857	3,894285714

Tab.1

Sono elencati i dati relativi a tutti i soggetti del gruppo di controllo e del gruppo dei ciclisti, con i valori del massimo consumo di ossigeno in ml/min/kg e di soglia di percezione al dolore in Kg/mm².

Sono stati inseriti i dati di Vo^2_{max} e i dati concernenti la percezione basale, post esercizio e post recupero. Per primi sono stati considerati i controlli (dalla colonna 1 alla colonna 5 e poi, dalla colonna 6 alla 10, è stato preso in considerazione il gruppo dei ciclisti. Confrontando le medie del massimo consumo di ossigeno (Vo^2_{max}) che sono di 41,5 ml/min/kg per i controlli e di 55,2 ml/min/kg per i ciclisti, possiamo capire le differenze di livello di prestazione fra i due gruppi.

In figura 1 e in figura 2 vengono presentate le analisi dei dati relativi ai due gruppi: nel gruppo di controllo è evidente l'abbassamento della soglia di percezione del dolore appena concluso l'esercizio ($P < 0,05$); è altrettanto evidente l'aumento della soglia fra il basale e il recupero ($P < 0,05$) ed è estremamente significativa ($P < 0,001$) la differenza fra la conclusione dell'esercizio e il post recupero: questa differenza potrebbe far pensare a una iperalgesia post esercizio, perché la soglia di percezione aumenta oltre il basale.

Nel gruppo dei ciclisti l'andamento è simile, anche se è molto evidente l'aumento della soglia appena concluso l'esercizio ($P < 0,01$) ed è evidente una discesa a valori più bassi dopo il recupero ($P < 0,05$), anche se non c'è significatività nella variazione della soglia fra basale e post recupero.

È interessante notare come le soglie basali di percezione al dolore siano, seppure non significative al test statistico al quale sono state sottoposte, differenti. Potrebbe essere una questione dovuta all'allenamento dei soggetti o ai loro teorici valori pressori.

Pain perception Control Group session 1

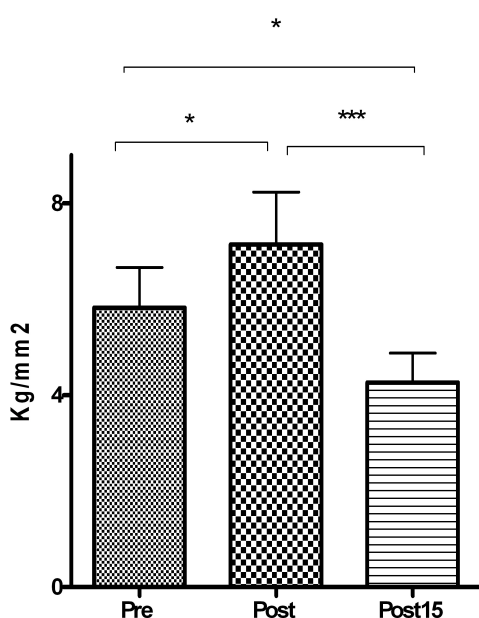


Fig. 1: soglia di percezione del dolore nel gruppo di controllo: è significativa ($P < 0,05$) la differenza fra la soglia prima dell'esercizio e la soglia appena concluso l'esercizio, così come la stessa con la soglia dopo il recupero. C'è un'elevata significatività ($P < 0,001$) fra la soglia post esercizio e la soglia post recupero.

Pain perception cyclists group session 1

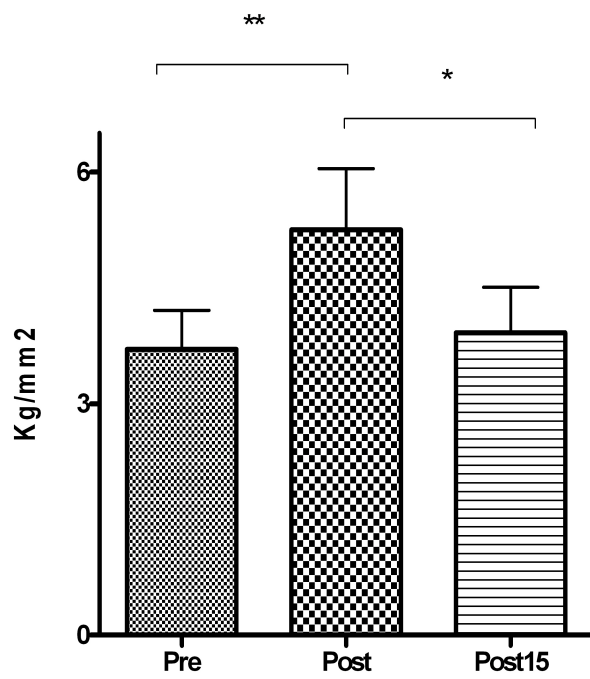


Fig.2: Soglia di percezione al dolore nel gruppo dei ciclisti: è molto significativa ($P < 0,01$) la differenza fra il basale e il post esercizio ed è significativa ($P < 0,05$) la differenza fra il post esercizio e il post recupero.

Secondo esperimento: Riduzione della sensibilità dolorifica dopo esercizio a esaurimento studiata con stimolo termico.

Nel secondo esperimento ci siamo proposti di validare i risultati del primo attraverso l'esecuzione dello stesso protocollo di lavoro massimale, ma con un diverso sistema di misurazione riguardo alla percezione e tolleranza al dolore. Abbiamo quindi sottoposto a 15 ciclisti che rispondevano ai parametri del primo esperimento e a 15 sportivi praticanti che avessero le stesse caratteristiche dei 15 del primo esperimento a una prova di percezione del dolore attraverso uno stimolo termico (cold pressor). Abbiamo inoltre verificato le variazioni della tolleranza al dolore dei due gruppi di soggetti. Anche per questa sessione di misure è stata redatta una tabella riassuntiva:

SOGG. (cycl.)	perception pre (s)	perception post (s)	perception post15 (s)	tolerance pre (s)	tolerance post (s)	tolerance post15 (s)
1	23,2	44,7	21,3	29,6	113,6	51,4
2	21,6	28,1	22,3	54,9	66,3	122,9
3	13,2	39,9	14,8	64,3	140,3	143,6
4	12,8	24,6	16,5	15,5	40,8	27,5
5	17,4	32,3	19,2	38,8	63,3	146,6
6	20,2	38,6	20,9	46,6	58,4	49,2
7	19,3	26,2	19,1	65,9	68,6	67,3
8	18,1	26,6	19,2	79,3	82,4	80,1
9	12,6	23,2	13,2	43,9	51,3	46,9
10	24,6	29,9	23,9	51,2	54,6	51,9
11	24,8	32,7	24,1	155,3	152,5	22,9
12	17,7	23,7	16,3	121,8	180,6	75,4
13	19,6	24,3	14,7	160,4	181,2	172,5
14	18,2	24,8	6,4	26,9	24,8	18,9
15	17,1	20,1	16,1	163	167,3	163,9
SOGG. (contr.)	perception pre (s)	perception post (s)	perception post15 (s)	tolerance pre (s)	tolerance post (s)	tolerance post15 (s)
1	16,3	21,2	16,4	59	62,3	66,2
2	21,9	32,3	21,6	60,7	72,9	58,6
3	30,6	31,3	28,2	79,2	87,9	82,3
4	42,6	46,9	41,8	58,4	63,2	61,6
5	20,9	23,3	21,3	49,7	54,2	51,9
6	33,6	39,4	36,2	103,9	121,3	111,4
7	19,3	20,1	20,6	32,2	38,6	34,1
8	56,2	59,3	55,9	126,5	132,2	129,4
9	38,6	46,9	42,3	58	63,4	59,3
10	12,6	17	11,6	74,9	159,4	76,1
11	27,4	28,3	15,4	75,2	79	63,5
12	28,7	41,8	22,9	47,3	74,8	34,1
13	5,3	5,1	4,2	28,1	26,1	32,7
14	29,4	51,5	29,7	27,8	21,9	82,2
15	7,8	13,7	13,3	185	174,1	65,6

Tab.2
Vengono evidenziati i valori della soglia di percezione e tolleranza al dolore in secondi, per soggetto. I dati sono stati rilevati prima dell'esercizio (pre), dopo l'esercizio (post) e dopo il recupero (post15)

In questa tabella, nella seconda colonna, di fianco al numero del soggetto, e nelle due colonne che la seguono, abbiamo i dati relativi alla percezione del dolore in secondi, rispetto al test del freddo, basale, post esercizio e post recupero. Nelle colonne

successive sono stati inseriti i dati relativi alla tolleranza al dolore, sempre nelle situazioni basale, post esercizio e post recupero.

Pain perception control group session2

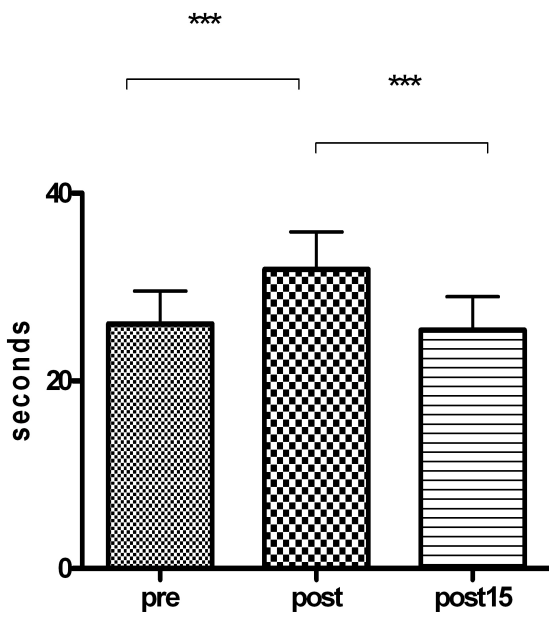


Fig. 3
Soglia di percezione al dolore nel gruppo di controllo: è altamente significativa ($P < 0,001$) la differenza fra il basale (pre) e il post esercizio (post), così come fra il post esercizio e il post recupero (post15). Non ci sono differenze fra basale (pre) e post recupero (post15)

Pain perception Cyclists group session 2

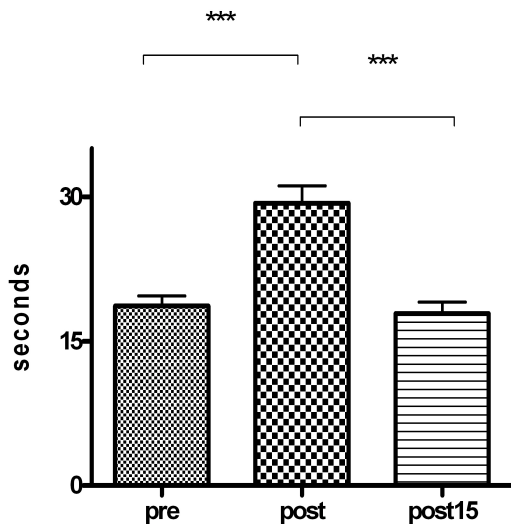


Fig. 4
Soglia di percezione al dolore nel gruppo dei ciclisti: è altamente significativa ($P < 0,001$) la differenza fra il basale (pre) e il post esercizio (post), così come fra il post esercizio e il post recupero (post15). Non ci sono differenze fra basale (pre) e post recupero (post15).

In figura 3 e in figura 4 possiamo vedere come la tendenza nell'andamento percezione al dolore sia simile a quella della prima sessione di prove: nel gruppo di controllo sono molto significative ($P < 0,001$) le differenze fra basale e post esercizio e fra post esercizio e post recupero, dove la tendenza è quella di un ritorno ai valori basali, dato confermato da una mancanza di differenze significative fra pre e post recupero. Nel gruppo dei ciclisti la situazione è speculare: differenze più marcate fra post e post e post e post recupero ($P < 0,001$), mentre nessuna differenza fra pre e post recupero.

Nelle figure 5 e 6 vengono mostrati ti risultati relativi alle misure di tolleranza al dolore della seconda sessione di misure. Nonostante la tendenza a un aumento della tolleranza post esercizio in entrambi i gruppi e a un suo ritorno al basale nei controlli, mentre sembrerebbe che una tolleranza al dolore leggermente superiore al basale si mantenga anche dopo il recupero nel gruppo dei ciclisti, in entrambi i gruppi, le differenze fra i vari momenti di misura non sono significativi.

Pain tolerance control group session 2

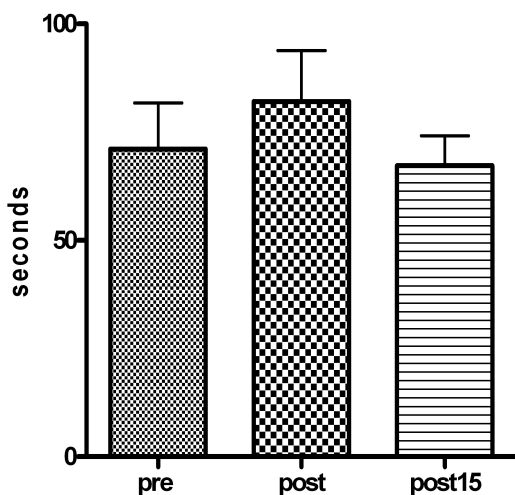


Fig. 5
Soglia di tolleranza al dolore nel gruppo di controllo: Non ci sono differenze significative fra i vari momenti di misure, anche se è possibile notare una tendenza all'aumento della tolleranza al dolore alla fine dell'esercizio (post) rispetto al basale (pre), con un ritorno a valori basali nel post recupero (post15)

Pain tolerance cyclists group session 2

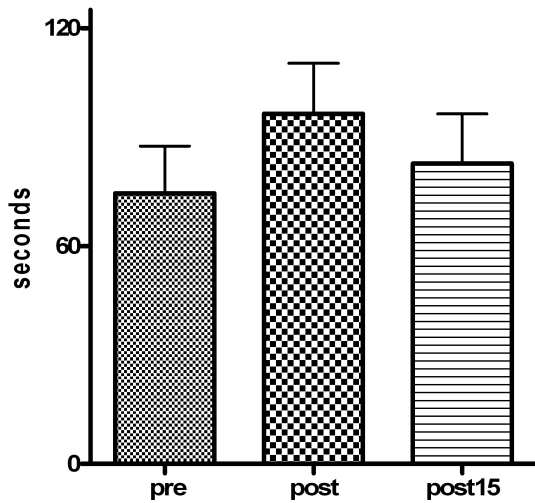


Fig. 6
Soglia di tolleranza al dolore nel gruppo dei ciclisti: Non ci sono differenze significative fra i vari momenti di misure, anche se è possibile notare una tendenza all'aumento della tolleranza al dolore alla fine dell'esercizio (post) rispetto al basale (pre), con un ritorno a valori basali nel post recupero (post15)

E' interessante confrontare la prestazione dei soggetti coinvolti nel primo e nel secondo esperimento, come mostrato nelle figure 7 e 8:

Load max first and second session

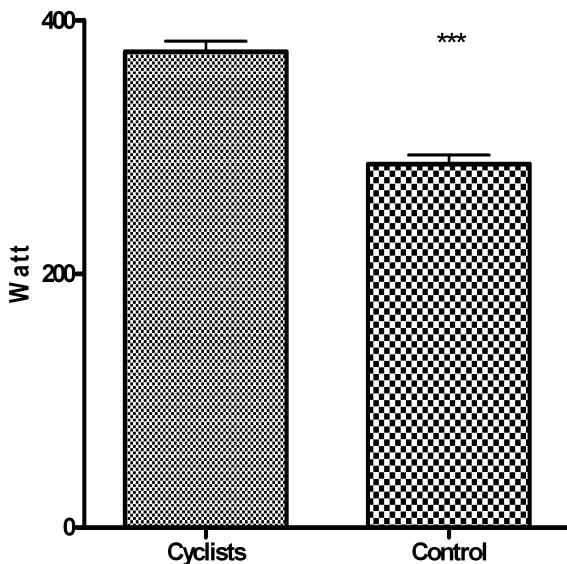


Fig. 7
Carico massimo in Watt durante l'esercizio a esaurimento (medie di entrambi gli esperimenti, divisi per gruppi): è altamente significativa ($P < 0,001$) la differenza di carico fra il gruppo dei ciclisti e il gruppo di controllo.

VO2 max first and second session

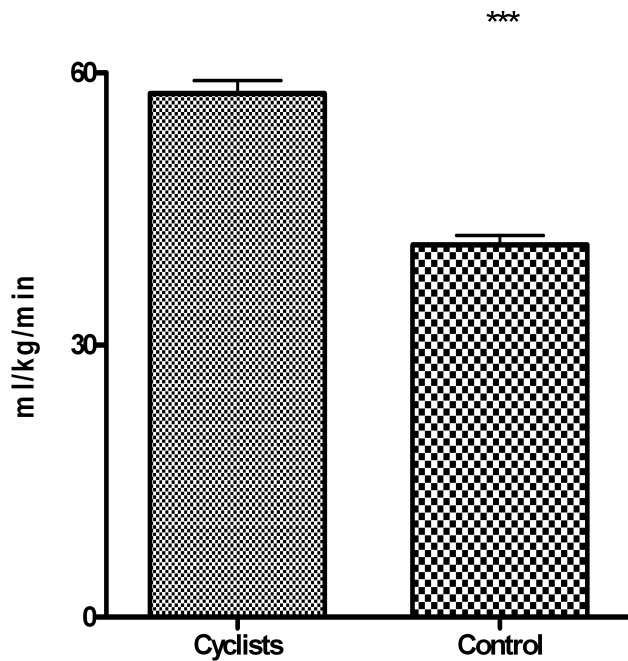


Fig. 8
Massimo consumo di ossigeno relativo all'esercizio ad esaurimento espresso in ml/min/kg: (medie di entrambi gli esperimenti, divisi per gruppi): è altamente significativa ($P < 0,001$) la differenza di carico fra il gruppo dei ciclisti e il gruppo di controllo.

In figura 7 e 8 mostriamo i risultati dell'analisi dei dati relative a massimo consumo di ossigeno in ml/min/kg (Vo^2max) e alle relative differenze fra i due gruppi, ricavati dalla somma dei dati di entrambi gli esperimenti con il test incrementale a esaurimento e i dati rappresentativi del massimo carico in Watt, raggiunto dai vari soggetti dei due gruppi durante i test incrementali a esaurimento. È altamente significativa ($P < 0,001$) la differenza fra il gruppo dei ciclisti, con valori molto alti sia di consumo di ossigeno che di carico massimo, e il gruppo di controllo che presenta un massimo consumo di ossigeno e un carico massimo minore. Questo valore conferma la differenza di prestazione al cicloergometro fra soggetti allenati e "sport specifici" e soggetti allenati, ma provenienti da altri sports.

Terzo esperimento: percezione e tolleranza al dolore prima e dopo una prova di ultraendurance

Nel terzo esperimento abbiamo studiato le variazioni della percezione e della tolleranza al dolore in relazione a una prestazione di elevato impegno e di lunga durata.

L'occasione è stata offerta dalla Trans d'havet, campionato italiano di Ultra Trail. I soggetti sono stati valutati prima e dopo la gara. Tenendo conto dell'impegno della prova, abbiamo ritenuto di dover accompagnare i dati relativi alla percezione e alla tolleranza del dolore con alcuni dati relativi alle condizioni fisiche dei soggetti coinvolti.

Nelle tabelle di seguito, sono riassunti i dati relativi alla pressione arteriosa e alla percezione e tolleranza al dolore dei vari soggetti coinvolti nello studio.

SOGG.	PA max pre mmHg	PA max post mmHg	PA max post15 mmHg	PA min pre mmHg	PA min post mmHg	PA min post15 mmHg
1	120	90	95	70	70	70
2	110	110	95	80	85	75
3	100	80	90	70	60	60
4	130	85	85	90	50	70
5	130	110	105	85	70	75
6	140	125	115	90	85	70
7	110	95	100	80	80	90
8	130	115	110	70	80	75
9	150	140	120	90	80	85
10	120	120	120	70	70	80
11	120	110	110	70	70	70
12	125	110	130	90	70	80
13	130	100	105	85	80	80
14	140	140	130	90	90	95
15	140	110	105	90	75	75
16	135	120	100	95	80	70
17	120	115	125	70	80	85
18	120	140	135	80	80	80
19	130	120	110	80	70	80
20	125	120	110	80	90	80
21	130	110	120	85	80	80
22	140	110	105	80	70	85
23	125	90	95	80	60	65
24	130	100	90	70	70	70
25	120	110	100	75	75	70
26	130	105	110	70	70	70
27	120	115	115	70	80	80

Tab. 3
Pressione arteriosa minima e massima in mmHg, prima della gara (pre) immediatamente dopo (post) e dopo il recupero (post15)

I dati in mmHg, si riferiscono alla pressione arteriosa massima e alla pressione arteriosa minima, rilevate prima della partenza della gara, immediatamente dopo l'arrivo e dopo 15 minuti di recupero.

Nelle figure 9 e 10, di seguito, si possono notare le significative differenze ($P < 0.001$) fra la pressione arteriosa massima rilevata prima della partenza e quelle rilevate dopo l'arrivo e dopo il recupero, mentre per la pressione minima la significatività delle differenze ci sono solo per la rilevazione relativa all'arrivo ($P < 0,05$). La pressione arteriosa, quindi tende a scendere rispetto alle misurazioni prima della partenza.

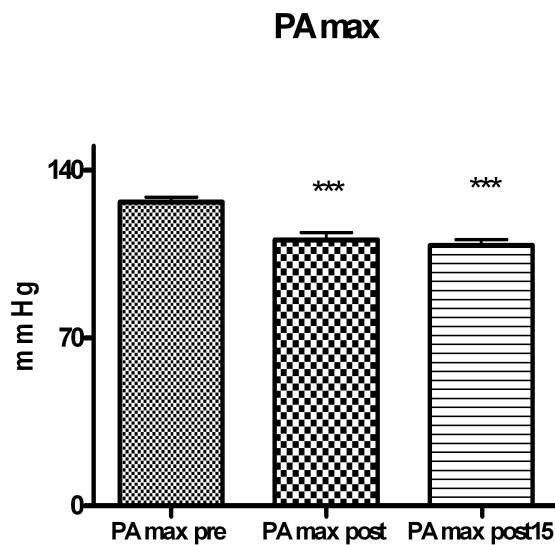


Fig. 9
Pressione arteriosa massima in mmHg rilevata prima della partenza (pre), immediatamente dopo l'arrivo (post) e dopo il recupero (post15)

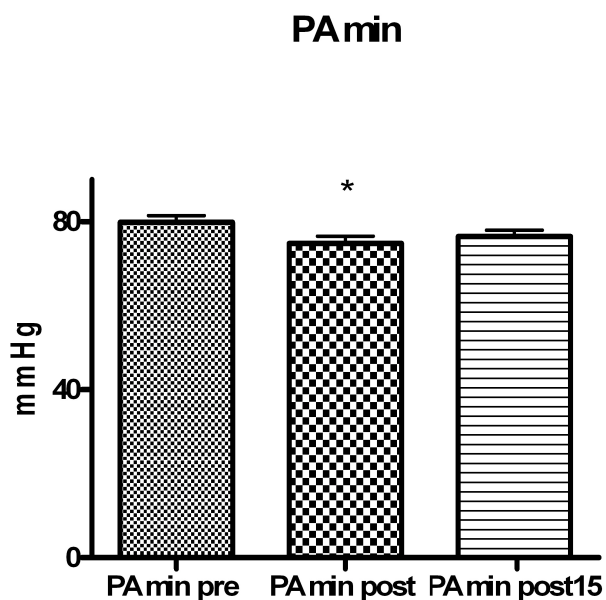


Fig. 10
Pressione arteriosa minima in mmHg rilevata prima della partenza (pre), immediatamente dopo l'arrivo (post) e dopo il recupero (post15).

In tabella 4 troviamo un elenco dei soggetti partecipanti allo studio, con a fianco i valori, espressi in Newton/cm², di soglia di percezione al dolore e di soglia di tolleranza al dolore prima della partenza (pre), appena dopo l'arrivo (post) e dopo il recupero (post15).

SOGG.	perception pre N/cm2	perception post N/cm2	perception post15 N/cm2	tolerance pre N/cm2	tolerance post N/cm2	tolerance post15 N/cm2
1	60,16	31,88	28,52	172,4	61,2	53,2
2	33,65	23,04	20,8	63,6	46,6	31,8
3	45,48	21,68	20,64	76,8	36	37,6
4	18	16,32	12	79,2	33	31,4
5	36,52	26,52	30,44	90,6	51,4	69,4
6	94,88	47	48,88	154,6	92	75
7	39,48	33,44	39,88	52,4	47	69,4
8	34,468	29,16	29,48	51,6	47,8	54
9	36,52	33,44	28,8	46,2	41,8	34,6
10	18	12,32	11,84	41,4	17,2	26,2
11	50,12	26,56	33,72	88,2	52,4	66,4
12	25	18,48	17,44	55,4	38,8	31,2
13	38,52	31,28	24,68	58,8	43,4	35,8
14	51,84	27,24	21,32	88,6	62	42,6
15	24,28	27,32	26,24	70,2	54,2	54,6
16	20,88	21,36	21,04	30,8	28,2	28,2
17	12,96	23,04	23,56	74	65	53,2
18	41,92	32,52	30,08	85,8	65	57,2
19	20,44	14,04	18,8	94,2	56	86,4
20	15,56	17,72	18,56	72,6	43,8	39,2
21	50,84	51,76	59,04	127,2	85	67,2
22	24	21,88	26,92	45,8	40,6	41,8
23	37,08	38,08	32,04	58,6	72	50,4
24	18,16	10,12	8	60,6	26,8	20,4
25	19,64	16,6	16,92	54	29,6	26,6
26	30,06	24,2	17,08	50,4	38,2	32,8
27	41,48	30,44	32,6	66,8	60,8	63,8

Tab.4

Variazioni della soglia di percezione e della soglia di tolleranza al dolore di tutti i soggetti, espresse in N/cm². Vengono mostrati i valori basali (pre), rilevati immediatamente dopo (post) e dopo il recupero (post15).

In figura 11 Notiamo che i dati relativi alla percezione del dolore relativi a un esercizio di intensità alta e prolungato nel tempo dimostrano differenze altamente significative ($P < 0,001$) per quanto riguarda la soglia di percezione del dolore che, sia nel post esercizio che nel post recupero aumenta in maniera evidente. Lo stesso si può notare nella figura 12, dove i dati sono speculari anche per la tolleranza al dolore, che diminuisce in maniera assai significativa ($P < 0,001$), sia nel post esercizio che nel post recupero.

Si è quindi sviluppata una evidente iperalgesia post-esercizio, a differenza dell'ipoalgesia trovata durante le prime due sessioni sperimentali che prevedevano un test a esaurimento di breve durata.

Pain perception trail run

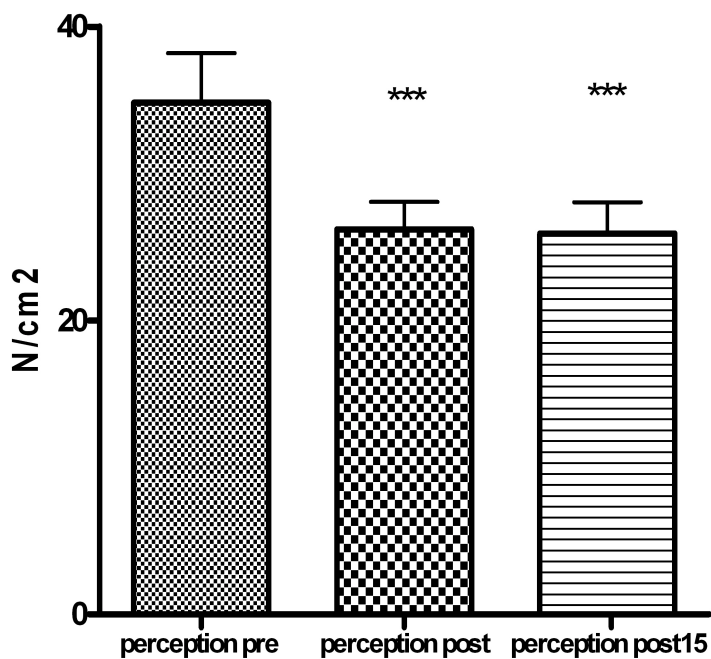


Fig. 10
Differenze nella soglia di percezione al dolore. È altamente significativa ($p < 0,001$) la differenza fra il dato basale (pre) e il dato rilevato all'arrivo (post), e fra il dato basale e quello rilevato dopo il recupero (post15)

Pain tolerance trail run

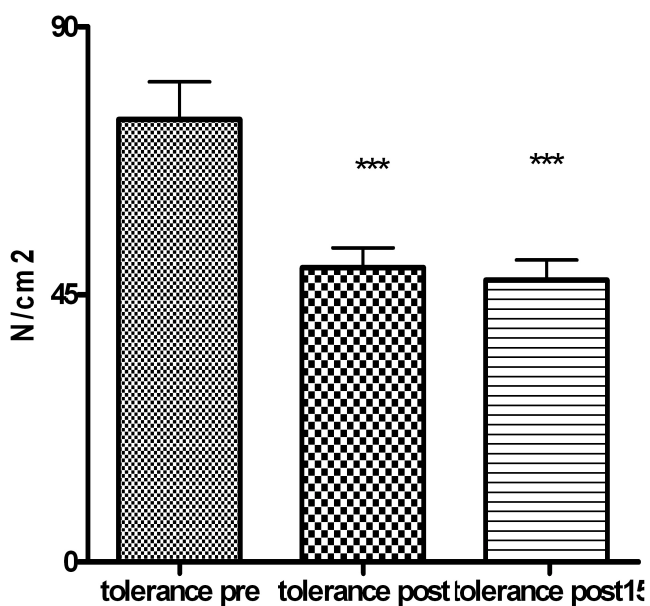


Fig. 11
Differenze nella soglia di tolleranza al dolore. È altamente significativa ($p < 0,001$) la differenza fra il dato basale (pre) e il dato rilevato all'arrivo (post), e fra il dato basale e quello rilevato dopo il recupero (post15)

5 Discussione

L'obiettivo della tesi era quello di studiare le variazioni della percezione del dolore causate dall'attività fisica. Il lavoro raccolto in questa tesi sostiene il concetto che l'attività fisica ha un ruolo fondamentale nel modulare il dolore. Gli esperimenti dimostrano che sia immediatamente dopo l'esercizio, e anche dopo il recupero, la percezione e la tolleranza al dolore subiscono delle variazioni significative. Per la prima volta, in questo studio, si portano solide evidenze che un esercizio stressante ed affaticante possa indurre l'organismo a provocare iperalgesia diffusa.

Primo e secondo esperimento:

Il confronto fra i valori medi di VO_{2max} fra gli atleti dei due gruppi e il confronto fra i valori medi di potenza massima espressa, mostra le differenze di prestazione fra il gruppo dei ciclisti e il gruppo di controllo. Le diversità di prestazione comunque vanno interpretate all'interno del test a esaurimento e considerando il mezzo utilizzato per ottenere le misure. Infatti, oltre alle differenze numeriche, esiste una differenza sostanziale rispetto all'attività eseguita: "sport specifica", nel caso dei ciclisti che sono a loro agio sia sul mezzo di valutazione (cicloergometro o propria bicicletta), rispetto al gruppo di controllo che allinea atleti provenienti da altri sport come il calcio, la pallacanestro o il rugby e quindi "non sport specifici". È anche da considerare che, proprio per la specificità della prestazione, i gruppi abbiano attitudini diverse: nel caso dei ciclisti prevalentemente aerobiche, vista la performance che viene loro richiesta in gara, mentre nel gruppo di controllo mista aerobica e anaerobica, visto che i loro sport (situazionali) hanno un modello di prestazione che prevede l'utilizzo misto dei due meccanismi energetici. Dall'altra parte, vista l'abitudine a prestazioni anaerobiche miste con aerobiche, sarebbe

stato normale aspettarsi che il gruppo di controllo avesse una capacità di recupero maggiore dopo la conclusione del test a esaurimento, anche dal punto di vista del ritorno a uno stato basale percezione e tolleranza al dolore.

I risultati ottenuti dimostrano che le soglie di percezione del dolore si sono innalzate in entrambi i gruppi alla fine dell'esercizio, in entrambe le sessioni di sperimentazione. Questo può essere attribuito alla attivazione di meccanismi di analgesia, in particolare rilascio di oppioidi endogeni ((Thoren et al. 1990), al rilascio di endocannabinoidi (J. M. Walker, et al. 1999), oltre che all'aumento della pressione arteriosa e quindi all'attivazione dei barocettori (Kelli et al. 2006) e ad altri meccanismi inibitori discendenti orchestrati dal sistema nervoso centrale. Ci sono studi in cui soggetti affetti da fibromialgia o sindrome da fatica cronica riportano soglie di percezione più basse dopo l'esercizio fisico (Meeus et al. 2010; White et al. 2004). Essendo queste patologie associate ad una disfunzione nel meccanismo centrale di modulazione della percezione del dolore, ne ricaviamo altri elementi per concludere che in soggetti sani, durante l'esercizio fisico, si attiva il sistema di regolazione discendente del dolore (Koltyn, 2000). L'iperalgia manifestatasi quindici minuti dopo la fine dell'esercizio potrebbe essere dovuta a un livello di stress molto alto, causato dal protocollo sperimentale che prevedeva un test a esaurimento, cioè massimale (il soggetto terminava l'esercizio quando non aveva più materialmente la possibilità di pedalare, per mancanza di energie). Non esistono in letteratura studi sull'uomo che riportino questa variazione nella percezione del dolore dopo l'esercizio. Altri studi su animali riscontrano un aumento della percezione del dolore: topi ai quali sono stati causati stress e fatica, con una corsa a esaurimento al treadmill riportano iperalgia e si ipotizza che questo sia dovuto all'alto stress causato dall'esercizio (Geisser et al. 2008). L'iperalgia può anche rappresentare un aumento adeguato della vigilanza per prevenire un danno potenziale. Anche se bisogna ancora determinare quali siano le variabili fisiologiche e ambientali che determinano se un particolare evento stressante sia associato ad analgesia o iperalgia, gli esperimenti attuali dimostrano che l'attivazione del circuito dello stress

nell'ipotalamo può attivare sia i neuroni del bulbo encefalico che producono analgesia, sia quelli che producono iperalgesia.

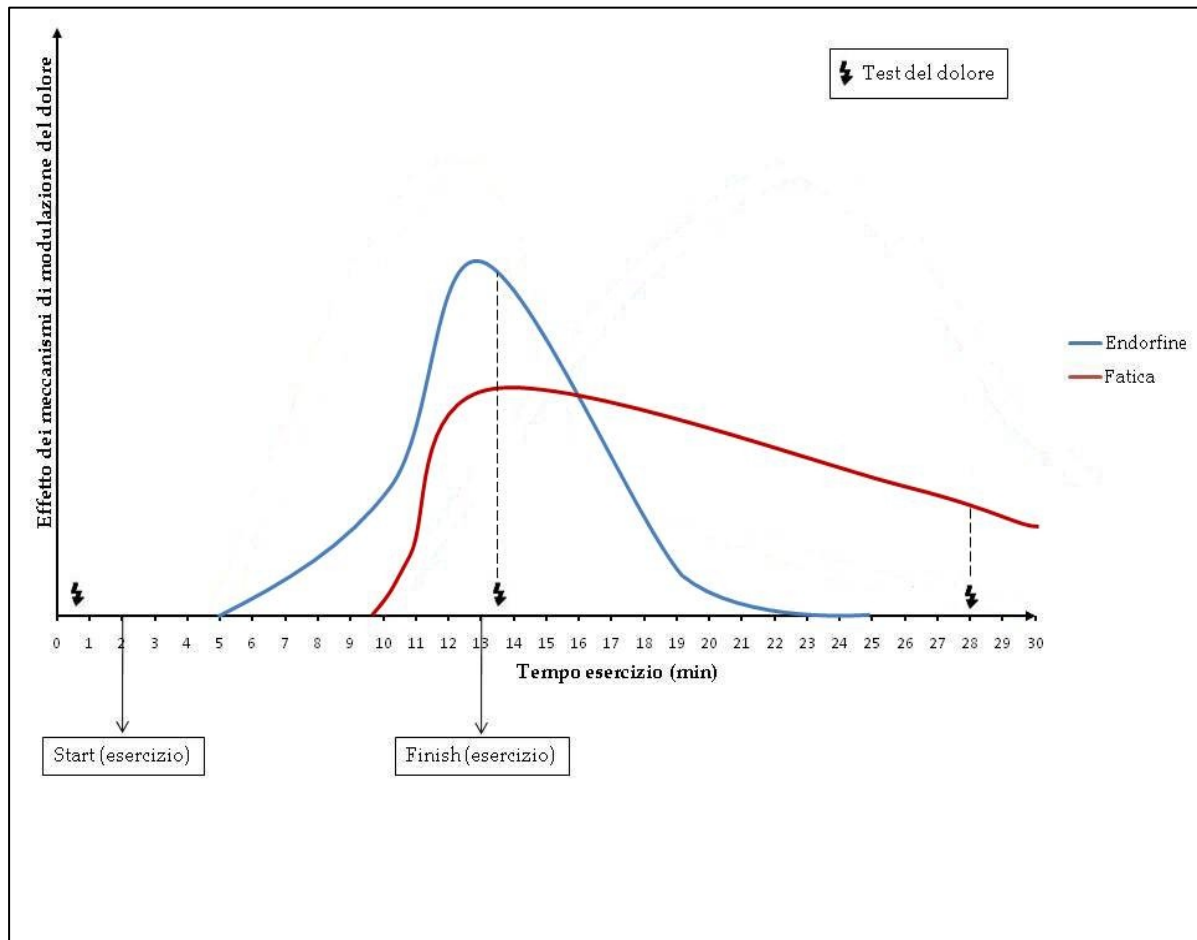


Figura 1: Andamento temporale dei meccanismi di modulazione del dolore. In blu notiamo il livello di azione antinocicettiva. Le endorfine e gli endocannabinoidi aumentano quando l'esercizio raggiunge la media intensità e diminuiscono rapidamente con la fine dell'esercizio. In rosso sono rappresentati i meccanismi di modulazione del dolore indotti da stress e fatica che hanno una durata molto maggiore nell'organismo

L'iperalgesia causata da un esercizio fisico affaticante ha una durata molto più lunga rispetto all'effetto degli oppioidi endogeni, degli endocannabinoidi e della regolazione discendente del dolore. Quintero e altri (2000) dimostrano che la sensibilità a stimoli nocicettivi termici e chimici rimane elevata anche a distanza di giorni dopo l'ultima sessione di esercizio fisico. Nella figura 1 cerchiamo di ricostruire un possibile modello di come e quando si sono attivati i diversi meccanismi di modulazione del dolore in risposta all'esercizio massimale.

Possiamo ipotizzare che:

1. L'esercizio a esaurimento abbia, per la sua durata e la sua intensità, attivato il sistema di regolazione discendente del dolore e il rilascio di oppioidi endogeni ed endocannabinoidi,, provocando ipoalgesia.
2. Essendo un test massimale molto intenso sono stati attivati anche i meccanismi dello stress, producendo iperalgesia.
3. L'effetto ipoalgesico è prevalso su quello iperalgesico alla fine dell'esercizio, ma è gradualmente diminuito in tempo breve lasciando posto all'iperalgesia che ha una durata maggiore.

Si presume che i livelli di endorfine aumentano quando l'intensità dell'esercizio comincia ad essere moderata e diminuiscono gradualmente alla fine dell'esercizio. L'effetto della fatica e dello stress (che può essere espresso dalla quantità di cortisolo nel sangue e dall'attivazione del meccanismo della fatica centrale), invece si innesca quando l'esercizio raggiunge un'intensità molto elevata, intorno al massimale, e si mantiene più a lungo, avendo una durata maggiore ed un abbassamento graduale più lento. Da questo modello si può immaginare l'andamento della variazione della soglia di percezione del dolore. Questa variazione è il risultato della somma dei meccanismi che producono analgesia o ipoalgesia con quelli che causano iperalgesia. Si suppone che questi meccanismi si sovrappongano durante e dopo l'esercizio e che l'andamento totale sia una sorta di media tra l'entità dell'effetto analgesico e l'entità dell'effetto iperalgesico: quando prevale il primo, la soglia di percezione sarà più alta della norma, quando prevale il secondo, la soglia di percezione sarà più bassa. (Figura 2)

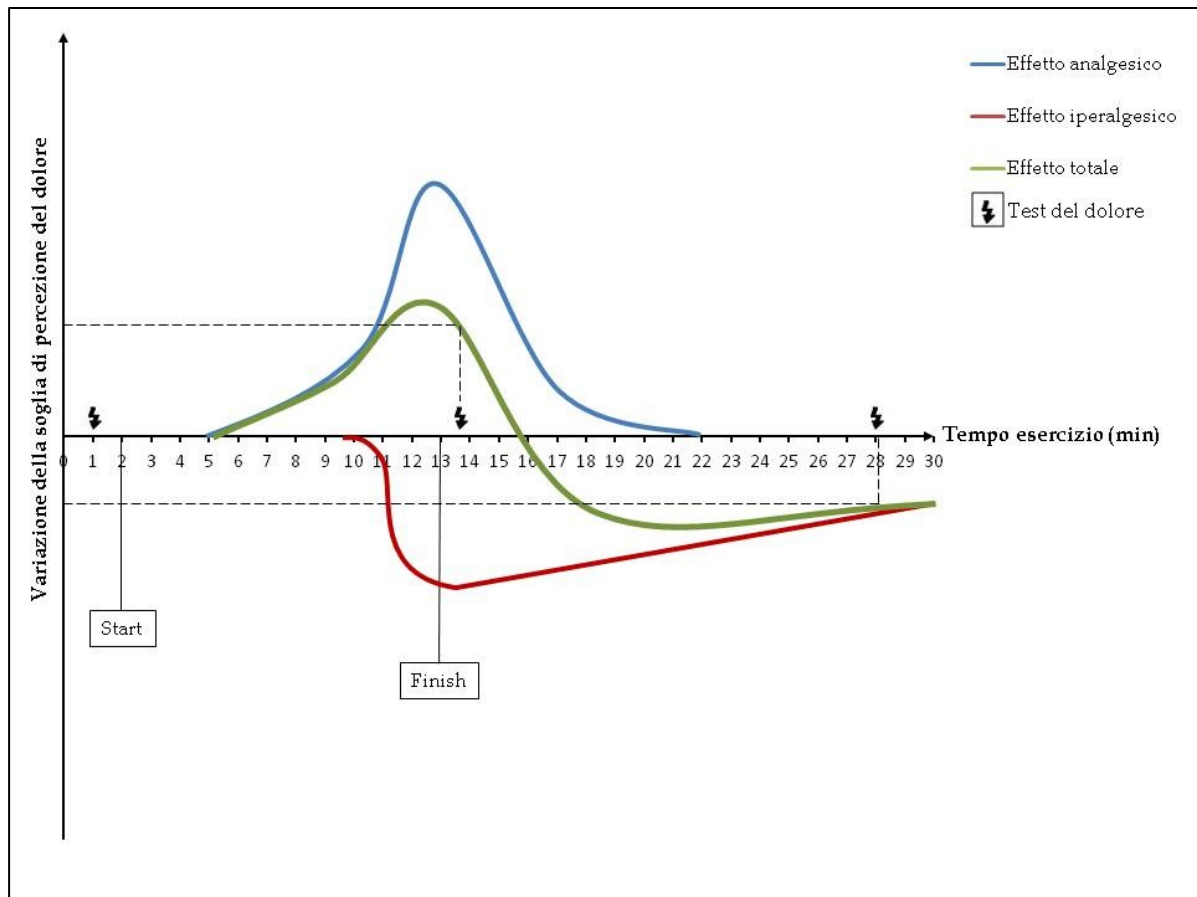


Figura 2: Ipotesi di variazione della soglia di percezione del dolore durante un esercizio incrementale massimale. L'effetto totale (in verde) è la somma della curva dell'effetto analgesico (blu) con l'effetto iperalgesico di stress e fatica (rosso).

Nel gruppo dei ciclisti l'analgesia dopo l'esercizio risulta più marcata. Questo potrebbe essere collegato al fatto che soggetti più allenati abbiano una maggior facilità nell'attivare il sistema inibitorio discendente e nel secernere endorfine durante l'esercizio fisico (Thoren et al. 1990). Inoltre la soglia di percezione nel terzo test del dolore si abbassa di più nel gruppo di controllo che nel gruppo dei ciclisti. Essendo i ciclisti più abituati a sopportare condizioni fisiche come la fatica muscolare agli arti inferiori, la monotonia dell'esercizio e il debito di ossigeno, si può supporre che per loro questo esercizio possa essere risultato meno stressante rispetto ai soggetti allenati ma non "sport specifici". La conseguenza può essere che nei ciclisti si siano attivati in quantità

minore i circuiti neurali che regolano la risposta alla fatica e allo stress, avendo come conseguenza una inferiore iperalgesia rispetto al gruppo di controllo.

I risultati sulle soglie di percezione al dolore sono sovrapponibili, anche se sono stati ottenuti con due tipi di stimolazione diversa: una meccanica e una termica. Questo potrebbe significare che indipendentemente dallo stimolo, i processi che sono alla base dell'analgesia post esercizio vengono coinvolti immediatamente dopo un esercizio molto stressante e di breve intensità. Inoltre i test dove è stato utilizzato il "cold pressor" test, ci fanno riconsiderare altri dati presenti in letteratura che non considerano attendibile questo tipo di misura dopo un esercizio fisico (Padaver & Levine 1992; Janal et al., 1984).

Le differenze fra le soglie di tolleranza al dolore del secondo esperimento, prima, immediatamente e dopo l'esercizio, misurate con il "coldpressor" test, dal punto di vista statistico non hanno dato risultati significativi, ma è possibile in ogni caso notare una tendenza simile all'andamento delle soglie di percezione misurate con lo stesso test.

La tolleranza al dolore presuppone però che oltre a fattori fisiologici, ci possano essere una serie di componenti psicologiche che vanno considerate, come la motivazione, la fatica centrale e l'attenzione, che devono quindi essere sommate alle componenti menzionate prima per la discussione sulle soglie di percezione.

Oltretutto lo strumento del "cold pressor", per nostra scelta, non poteva avere intensità che risultassero dannose per i soggetti che si sottoponevano al test. Se il test avesse avuto intensità tali da produrre danno, trattandosi di un test a tempo, alcuni soggetti avrebbero potuto avere delle conseguenze spiacevoli da un esperimento al quale si erano sottoposti volontariamente.

Crediamo sia difficile valutare la soglia con precisione, se non con una serie di soggetti più ampia o con un tipo di stimolo che non possa essere o risultare dannoso per l'individuo.

Terzo esperimento

Abbiamo testato in questo esperimento 27 atleti che hanno partecipato a una competizione di ultramaratona in montagna, di 80km con 5.500 m di dislivello positivo.

Per misurare la loro soglia di percezione e tolleranza al dolore ci siamo serviti di un algometro a pressione e abbiamo misurato le soglie prima della partenza, all'arrivo e dopo 15 minuti di recupero.

I risultati mostrano una differenza statisticamente significativa fra il dato basale e il dato della seconda e della terza misurazione, evidenziando una marcata iperalgesia dopo l'esercizio, che persiste anche dopo il recupero, in contrasto con lo studio di Hoffman (2007), che trovava iperalgesia solo negli atleti meno veloci.

A differenza degli esperimenti fatti in precedenza, dove si poteva osservare una iperalgesia solamente dopo il recupero, spiegabile con i meccanismi dello stress che persistevano nel tempo oltre la durata dei meccanismi che producevano ipoalgesia, in questo esperimento la aumentata sensibilità agli stimoli dolorosi si trova anche immediatamente dopo l'esercizio, persiste dopo il recupero ed è evidente sia per quanto riguarda la percezione che per quanto riguarda la tolleranza al dolore.

Inoltre i dati che riguardano la pressione arteriosa minima e massima, fanno vedere la significatività delle differenze fra il basale e il post e post15. In pratica i soggetti hanno valori pressori normali prima della partenza, ma significativamente più bassi all'arrivo e dopo il recupero. Questo potrebbe non aver attivato i meccanismi di regolazione del dolore governati dai barocettori.

È possibile che questo sia accaduto per una serie di motivi:

1. La durata della competizione, da un minimo di 12 a un massimo di 20 ore circa, non ha dato la possibilità agli atleti di percorrere lunghi tratti a un'intensità alta di esercizio. Questo potrebbe non aver fatto entrare in funzione a una serie di

meccanismi endogeni che provocano analgesia, che avrebbero bisogno di intensità mediamente alte (Koltyn, 2002)

2. I dati relativi alle variazioni di pressione arteriosa non mostrano un aumento della pressione, facendo pensare che i meccanismi dei barocettori non si siano attivati oppure si siano attivati per brevi periodi, nei momenti di sforzo intenso, per poi tornare a uno stato basale. Quindi la regolazione del sistema inibitorio discendente potrebbe non aver portato alla modulazione della percezione del dolore, per mancanza di stimoli sufficienti.
3. Ritornando sulla durata dell'esercizio, è sicuramente vero che non c'è stata un'intensità alta della prestazione generale, ma è altresì innegabile che ci sia in una competizione come questa un impegno notevole dal punto di vista metabolico e muscolare. Potrebbe essere quindi che i soggetti, dopo una così grande quantità di sforzi prolungati nel tempo, siano in qualche modo entrati in una condizione quasi patologica, che abbia in un certo modo fatto funzionare in maniera anomala i meccanismi discendenti antinocicettivi o li abbia portati a esaurimento, o ancora abbia sovra-attivato le vie discendenti, aumentando la trasmissione nocicettiva, rendendoli più sensibili allo stimolo doloroso (Yunus, 2007; Meyer, 1995).

6 CONCLUSIONI

Lo studio esposto nella presente tesi di dottorato ha evidenziato che l'esercizio fisico determina una modificazione (in senso positivo o negativo) della percezione del dolore a breve e a lungo termine dopo l'esercizio stesso.

Abbiamo avanzato nella discussione delle ipotesi causali alla base di questa osservazione fenomenologica.

Sviluppi futuri della ricerca riguarderanno un'analisi più specifica delle cause/concause fisiologiche alla base dell'alterata percezione al dolore dopo esercizio, attraverso indagini biochimiche come prelievi e analisi ematiche o prelievi e analisi salivari, indagini neurofisiologiche con l'utilizzo di sistemi di induzione al dolore più specifici, registrazioni e analisi dell'attività corticali, analisi dei movimenti oculari e dei diametri pupillari e altri tipi di analisi.

Dal punto di vista applicativo, invece, si possono considerare i possibili utilizzi pratici dei dati ottenuti nella ricerca:

Riguardo a persone sane (atleti allenati), si dovranno utilizzare i dati per stabilire protocolli per la fase di recupero o di mantenimento durante un periodo di riposo. Nel caso in cui un atleta dovesse essere costretto a sedute di allenamento ridotte e leggere, dovute a una rachialgia o in fase post infortunio o post operatoria, conoscere l'intensità e la durata di un esercizio aerobico che attivasse i meccanismi analgesici facendo durare l'effetto nel tempo sarebbe molto utile

Per quel che riguarda persone sane e con ridotta motricità, come anziani o persone che da molto tempo non svolgono attività motoria o persone ammalate con patologie neuromuscolari e non, i dati potrebbero essere utilizzati per la determinazione protocolli di avvicinamento all'esercizio graduale, senza il rischio di aumentare la sensibilità al dolore che potrebbe pregiudicare l'adesione costante al programma.

7 BIBLIOGRAFIA

Bartholomew JB, Lewis BP, Linder DE, Cook DB (1996) Post-exercise analgesia: replication and extension. *J Sports Sci* 14:329-334. doi:10.1080/02640419608727718

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA *Neuroscienze* 2002 Masson

Beecher HK (1946) Pain in Men Wounded in Battle. *Ann Surg* 123:96-105

Bender T, Nagy G, Barna I, Tefner I, Kadas E, Geher P (2007) The effect of physical therapy on beta-endorphin levels. *Eur J Appl Physiol* 100:371-82. doi:10.1007/s00421-007-0469-9

Benedetti F, Carlino E, Pollo A (2011) How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology* 36:339-54. doi:10.1038/npp.2010.81; 10.1038/npp.2010.81

Chaperon F, Thiebot MH (1999) Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Crit Rev Neurobiol* 13:243-81

Cunha GS, Ribeiro JL, Oliveira AR (2008) Levels of beta-endorphin in response to exercise and overtraining. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 52:589-98

D'Antono B, Ditto B, Sita A, Miller SB (2000) Cardiopulmonary baroreflex stimulation and blood pressure-related hypoalgesia. *Biol Psychol* 53:217-31

Debrulle C, Luyckx M, Ballester L et al (1999) Serum opioid activity after physical exercise in rats. *Physiol Res* 48:129-33

Devane WA, Hanus L, Breuer A et al (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258:1946-9

Di Marzo V, De Petrocellis L, Fezza F, Ligresti A, Bisogno T (2002) Anandamide receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66:377-91. doi:10.1054/plef.2001.0349

Dietrich A, McDaniel WF (2004) Endocannabinoids and exercise. *Br J Sports Med* 38:536-41. doi:10.1136/bjism.2004.011718

Di Prampero Veicsteinas *Fisiologia dell'Uomo* (2002) Edi Ermes

Dworkin BR, Elbert T, Rau H et al (1994) Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:6329-33

Fedele F, Benedetti G, Vizza CD et al (1991) Role of endogenous opioids on nociceptive threshold in patients with exercise-induced myocardial ischemia. *Cardiologia* 36:207-211

Fillingim RB, Roth DL, Haley WE (1989) The effects of distraction on the perception of exercise-induced symptoms. *J Psychosom Res* 33:241-8

Fuentes CJP, Armijo-Olivo S, Magee DJ, Gross DP (2011) Effects of exercise therapy on endogenous pain-relieving peptides in musculoskeletal pain: a systematic review. *Clin J Pain* 27:365-74. doi:10.1097/AJP.0b013e31820d99c8; 10.1097/AJP.0b013e31820d99c8

Galdino GS, Duarte ID, Perez AC (2010) Participation of endogenous opioids in the antinociception induced by resistance exercise in rats. *Braz J Med Biol Res* 43:906-9

- Geisser ME, Wang W, Smuck M, Koch LG, Britton SL, Lydic R (2008) Nociception before and after exercise in rats bred for high and low aerobic capacity. *Neurosci Lett* 443:37-40. doi:10.1016/j.neulet.2008.07.040
- Ghione S\ (1996) Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, \ pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences.\. *Hypertension* 28\:494-504\
- Glass M\, Brotchie JM\, Maneuf YP\ (1997) Modulation of neurotransmission by cannabinoids in the basal ganglia.\. *Eur J Neurosci* 9\:199-203\
- Godfrey RJ\, Madgwick Z\, Whyte GP\ (2003) The exercise-induced growth hormone response in athletes.\. *Sports Med* 33\:599-613\
- Greiwe JS, Hickner RC, Shah SD, Cryer PE, Holloszy JO (1999) Norepinephrine response to exercise at the same relative intensity before and after endurance exercise training. *J Appl Physiol* 86:531-535
- Grossman A\, Sutton JR\ (1985) Endorphins: what are they? How are they measured? What is their role in exercise?\. *Med Sci Sports Exerc* 17\:74-81\
- Gurevich M, Kohn PM, Davis C (1994) Exercise-induced analgesia and the role of reactivity in pain sensitivity. *J Sports Sci* 12:549-559. doi:10.1080/02640419408732205
- Guyton & Hall\ *Fisiologia Medica*\ 2002\ EdiSES
- Harber VJ\, Sutton JR\ (1984) Endorphins and exercise.\. *Sports Med* 1\:154-71\
- Hassett AL\, Williams DA\ (2011) Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain.\. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25\:299-309\.
doi:10.1016/j.berh.2011.01.005; 10.1016/j.berh.2011.01.005
- Heyman E\, Gamelin FX\, Goekint M\ et al (2012) Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in\ humans--possible implications for reward and depression.\. *Psychoneuroendocrinology* 37\:844-51\.
doi:10.1016/j.psyneuen.2011.09.017; 10.1016/j.psyneuen.2011.09.017
- Hoeger Bement MK, Weyer A, Hartley S, Drewek B, Harkins AL, Hunter SK (2011) Pain perception after isometric exercise in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 92:89-95. doi:10.1016/j.apmr.2010.10.006
- Hoeger Bement MK, Weyer A, Hartley S, Yoon T, Hunter SK (2009) Fatiguing exercise attenuates pain-induced corticomotor excitability. *Neurosci Lett* 452:209-213. doi:10.1016/j.neulet.2009.01.038
- Hoeger Bement MK, Dicapo J, Rasiarmos R, Hunter SK (2008) Dose response of isometric contractions on pain perception in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 40:1880-1889. doi:10.1249/MSS.0b013e31817eecc
- Hoffman MD, Hoffman DR (2007) Does aerobic exercise improve pain perception and mood? A review of the evidence related to healthy and chronic pain subjects. *Curr Pain Headache Rep* 11:93-97
- Hoffman MD, Lee J, Zhao H, Tsodikov A (2007) Pain perception after running a 100-mile ultramarathon. *Arch Phys Med Rehabil* 88:1042-1048. doi:10.1016/j.apmr.2007.05.004
- Hoffman MD, Shepanski MA, Mackenzie SP, Clifford PS (2005) Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. *J Rehabil Res Dev* 42:183-190

Hoffmann P\, Thoren P\ (1988) Electric muscle stimulation in the hind leg of the spontaneously hypertensive rat\ induces a long-lasting fall in blood pressure.\. *Acta Physiol Scand* 133\:211-9\

Howlett TA\, Tomlin S\, Nghafoong L\ et al (1984) Release of beta endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women:\ response to training.\. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288\:1950-2\

Hurkmans E\, van der Giesen FJ\, Vliet Vlieland TP\, Schoones J\, Van den Ende EC\ (2009) Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in\ patients with rheumatoid arthritis.\. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD006853. doi:CD006853\.
doi:10.1002/14651858.CD006853.pub2; 10.1002/14651858.CD006853.pub2

Jacob C, Zouhal H, Prioux J, Gratas-Delamarche A, Bentue-Ferrer D, Delamarche P (2004) Effect of the intensity of training on catecholamine responses to supramaximal exercise in endurance-trained men. *Eur J Appl Physiol* 91:35-40. doi:10.1007/s00421-003-1002-4

Janal MN\, Colt EW\, Clark WC\, Glusman M\ (1984) Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance\ running: effects of naloxone.\. *Pain* 19\:13-25\

Kadetoff D, Kosek E (2007) The effects of static muscular contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 11:39-47. doi:10.1016/j.ejpain.2005.12.013

Kemppainen P\, Pertovaara A\, Huopaniemi T\, Johansson G\ (1986) Elevation of dental pain threshold induced in man by physical exercise is not\ reversed by cyproheptadine-mediated suppression of growth hormone release.\. *Neurosci Lett* 70\:388-92\

Koltyn KF, Umeda M (2007) Contralateral attenuation of pain after short-duration submaximal isometric exercise. *J Pain* 8:887-892. doi:10.1016/j.jpain.2007.06.003

Koltyn KF, Umeda M (2006) Exercise, hypoalgesia and blood pressure. *Sports Med* 36:207-214

Koltyn KF, Trine MR, Stegner AJ, Tobar DA (2001) Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 33:282-290

Koltyn KF, Arbogast RW (1998) Perception of pain after resistance exercise. *Br J Sports Med* 32:20-24

Koltyn KF, Garvin AW, Gardiner RL, Nelson TF (1996) Perception of pain following aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 28:1418-1421

Koltyn KF\ (2002) Exercise-induced hypoalgesia and intensity of exercise.\. *Sports Med* 32\:477-87\

Koltyn KF\ (2000) Analgesia following exercise: a review.\. *Sports Med* 29\:85-98\

Kosek E, Lundberg L (2003) Segmental and plurisegmental modulation of pressure pain thresholds during static muscle contractions in healthy individuals. *Eur J Pain* 7:251-258. doi:10.1016/S1090-3801(02)00124-6

Kosek E, Ekholm J (1995) Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction. *Pain* 61:481-486

Kraemer WJ\, Ratamess NA\ (2005) Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training.\. *Sports Med* 35\:339-61\

Kuner R\ (2010) Central mechanisms of pathological pain.\. *Nat Med* 16\:1258-66\.
doi:10.1038/nm.2231; 10.1038/nm.2231

- Lannersten L, Kosek E (2010) Dysfunction of endogenous pain inhibition during exercise with painful muscles in patients with shoulder myalgia and fibromyalgia. *Pain* 151:77-86. doi:10.1016/j.pain.2010.06.021; 10.1016/j.pain.2010.06.021
- Lewis VA, Liles IC (1980) The effect of morphine, pimozide and naloxone on discrimination by rats in a shock escape test. *Life Sci* 27:2649-54
- Mazzardo-Martins L, Martins DF, Marcon R et al (2010) High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. *J Pain* 11:1384-93. doi:10.1016/j.jpain.2010.03.015; 10.1016/j.jpain.2010.03.015
- McBeth J, Jones K (2007) Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:403-25. doi:10.1016/j.berh.2007.03.003
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L et al (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 50:83-90
- Meeus M, Roussel NA, Truijen S, Nijs J (2010) Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med* 42:884-890. doi:10.2340/16501977-0595; 10.2340/16501977-0595
- Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971-9
- Mense S (2003) The pathogenesis of muscle pain. *Curr Pain Headache Rep* 7:419-25
- Miura M, Sasaki M, Mizukoshi K et al (2011) Peripheral sensitization caused by insulin-like growth factor 1 contributes to pain hypersensitivity after tissue injury. *Pain* 152:888-95. doi:10.1016/j.pain.2011.01.004; 10.1016/j.pain.2011.01.004
- Morimoto A, Winaga H, Sakurai H et al (2012) Treadmill running and static stretching improve long-lasting hyperalgesia, joint limitation, and muscle atrophy induced by cast immobilization in rats. *Neurosci Lett*. doi:10.1016/j.neulet.2012.11.009; 10.1016/j.neulet.2012.11.009
- Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL 3 (2012) A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *J Pain* 13:1139-50. doi:10.1016/j.jpain.2012.09.006; 10.1016/j.jpain.2012.09.006
- Newcomb LW, Koltyn KF, Morgan WP, Cook DB (2011) Influence of preferred versus prescribed exercise on pain in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc* 43:1106-1113. doi:10.1249/MSS.0b013e3182061b49
- Padawer WJ, Levine FM (1992) Exercise-induced analgesia: fact or artifact?. *Pain* 48:131-5
- Paice JA (2003) Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. *J Support Oncol* 1:107-20
- Parikh D, Hamid A, Friedman TC et al (2011) Stress-induced analgesia and endogenous opioid peptides: the importance of stress duration. *Eur J Pharmacol* 650:563-567. doi:10.1016/j.ejphar.2010.10.050
- Pertwee RG (2001) Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 63:569-611
- Schwarz L, Kindermann W (1992) Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med* 13:25-36
- Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Roskopf L, Dietrich A (2003) Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport* 14:2209-11. doi:10.1097/01.wnr.0000097048.56589.47

Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM et al (2011) Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology* 114:940-948. doi:10.1097/ALN.0b013e318210f880

Staud R, Robinson ME, Price DD (2005) Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 118:176-84. doi:10.1016/j.pain.2005.08.007

Thoren P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR (1990) Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc* 22:417-28

Tracey I, Mantyh PW (2007) The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55:377-91. doi:10.1016/j.neuron.2007.07.012

Umeda M, Newcomb LW, Ellingson LD, Koltyn KF (2010) Examination of the dose-response relationship between pain perception and blood pressure elevations induced by isometric exercise in men and women. *Biol Psychol* 85:90-96. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.05.008

Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Van Loo M, Paul L (2012) Lack of endogenous pain inhibition during exercise in people with chronic whiplash associated disorders: an experimental study. *J Pain* 13:242-254. doi:10.1016/j.jpain.2011.11.006; 10.1016/j.jpain.2011.11.006

Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M et al (2010) Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an experimental study. *J Intern Med* 268:265-278. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02228.x; 10.1111/j.1365-2796.2010.02228.x

Vilardo L, Shah M (2011) Chronic pain after hip and knee replacement. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 15:110-115. doi:10.1053/j.trap.2011.09.002

Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sanudo-Pena MC (1999) Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:12198-203

Whiteside A, Hansen S, Chaudhuri A (2004) Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. *Pain* 109:497-9. doi:10.1016/j.pain.2004.02.029

Yarushkina NI (2008) The role of hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system hormones in controlling pain sensitivity. *Neurosci Behav Physiol* 38:759-66. doi:10.1007/s11055-008-9044-z; 10.1007/s11055-008-9044-z

Yunus MB (2007) Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 36:339-56. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.12.009

Zamir N, Maixner W (1986) The relationship between cardiovascular and pain regulatory systems. *Ann N Y Acad Sci* 467:371-84

