



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA**

Dipartimento di Scienze Cognitive, Psicologiche, Pedagogiche e degli Studi Culturali

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE COGNITIVE  
XXX CICLO

---

**ETOLOGIA DEL DOLORE.  
UNA VISIONE COMPARATIVA**

**Dottoranda:**

Marta Maria Battello

**Coordinatore del dottorato:**

Prof. Antonino Pennisi

**Tutor e Supervisore di Tesi:**

Prof. Antonino Pennisi

S.S.D  
M-FIL05

---

Anno Accademico 2016 - 2017

## INTRODUZIONE

Il concetto di dolore è stato oggetto di numerosi studi scientifici che hanno tentato di definirne i differenti aspetti e le peculiari caratteristiche, secondo prospettive diverse dettate dalle scienze che lo indagavano.

La ricerca alla base di questa tesi, si inserisce in questo contesto di ricerche e ha quale fulcro centrale l'analisi comparativa ed etologica del dolore studiato in tutti suoi aspetti.

Sono state date varie definizioni del dolore, condivise e accettate a livello internazionale e sposate in questa tesi. Nel 1979 dall'Associazione Internazionale per lo studio del dolore (IASP) diede una definizione che fu ritenuta molto innovativa poiché descriveva il dolore come un'esperienza sensitiva ed emozionale sgradevole, associata ad un danno tissutale attuale o potenziale o descritto in termini di danno. Nel 1988 la IASP definisce ulteriormente il dolore come un'esperienza individuale e soggettiva. Il dolore nel "The Bonica's Management of Pain" (Fishman et al., 2012) viene relazionato ad un'esperienza legata ad un danno vissuto su di sé o visto in altri, che consente di apprendere ed applicare l'esperienza di terzi alla propria vita.

Il dolore viene inteso, negli attuali percorsi di ricerca scientifica, come un'esperienza multidimensionale, cioè esso è il risultato di più componenti. La prima componente è l'algognosia, cioè la percezione corticale cosciente di uno stimolo doloroso causato da un danno reale o potenziale arrecato ad un tessuto che, grazie al sistema nervoso periferico, viene processato a livello della corteccia sensitiva e si caratterizza a tale livello, nella componente algotimica che identifica a livello soggettivo lo stimolo doloroso. Altre componenti del dolore sono il processamento vero e proprio della totalità delle sue componenti algiche e la componente cognitiva. Le risposte negative al dolore o alle esperienze cognitive ad esso collegate, quali paura, ansia, isolamento o depressione compongono la parte affettiva, motivazionale dell'algnesia che possono amplificare o inibire il processamento del dolore stesso (Zaki et al., 2016).

La prima classificazione del dolore è stata pubblicata nel 1986 dalla IASP ed è stata aggiornata nel

1994. Tra i concetti più importanti e significativi di questa classificazione si possono identificare diversi concetti: l'allodinia, termine che indica un dolore causato da un stimolo che normalmente non dovrebbe causare dolore; il termine analgesia che indica l'assenza di dolore in risposta a stimoli che generalmente vengono percepiti come dolorosi; la disestesia che si riferisce ad una sensazione anormale sgradevole e spontanea; l'ipoestesia che è la diminuita sensibilità allo stimolo doloroso. Altri concetti presenti nella classificazione della IASP sono quelli di "soglia del dolore" che indica l'esperienza di dolore più piccola che un soggetto può riconoscere come tale e quello di il concetto di "tolleranza al dolore", che si riferisce al livello massimo che può sopportare un individuo. Un altro importante concetto riferito alla classificazione del dolore è quello di "sofferenza" che determina lo stato di angoscia, associato o non associato al dolore che è connesso a situazioni o eventi che sono visti come minacce per l'integrità dell'individuo stesso. Il dolore, quindi, può essere classificato in base a differenti criteri e nel primo capitolo di questa tesi si elencano e classificano le varie tipologie di dolore dal punto di vista biologico, monodimensionale e secondo la classificazione in base all'origine del dolore stesso dal punto di vista fisiologico (centrale o periferico). Viene, inoltre, specificato il concetto di dolore neuropatico e sono proposte tutte le relative sottoclassificazioni, così come viene studiata la classificazione in base alla durata della sensazione algica, con la distinzione tra dolore acuto, persistente e cronico. Nella parte finale del primo capitolo sono fornite delle indicazioni sulle risposte riflesse al dolore che insorgono in seguito all'attivazione dell'apparato nocicettivo, esse sono alla base delle alterazioni endocrino-metaboliche, respiratorie, cardiocircolatorie e psicologiche che alterano lo stato dell'individuo che prova dolore.

Nel secondo capitolo sono state studiate le basi anatomo-fisiologiche e neurologiche che sostengono la percezione e l'elaborazione cerebrale del dolore. Esso si divide in due parti: la prima parte s'interessa a studiare le basi anatomo-fisiologiche degli animali umani, la seconda parte invece punterà il suo sguardo d'indagine sulle basi anatomo-fisiologiche degli animali non umani in una prospettiva comparativa, alla ricerca di una eventuale continuità evolutiva. Il

sistema algico degli umani è costituito da due differenti sezioni, l'apparato nocicettivo e l'apparato antinocicettivo (Kuner, 2010). La modulazione della percezione e dell'elaborazione dolorosa avviene grazie all'interazione tra queste due sezioni. Nella tesi vengono analizzate la via ascendente nocicettiva primaria che si suddivide in tre gruppi anatomici differenti: la via lemnisco spinale, il sistema extralemniscale, e le vie afferenti accessorie. Si passa, poi, alla definizione delle vie discendenti del sistema endogeno antinocicettivo, sistema che si divide in due altri sottoinsiemi, quelli che fanno uso di oppioidi endogeni e in quelli che, invece, non ne fanno uso. Si specificano, poi, i meccanismi endocrini che agiscono a livello presinaptico, specificando quali recettori sono coinvolti in questi processamenti e la loro modalità di azione e infine, verrà anche esaminata la conduzione assonale degli stimoli nocicettivi.

Nella seconda parte del capitolo si analizzano le basi anatomo-fisiologiche del dolore negli animali non umani e si evidenzia come il circuito del dolore negli animali non umani coinvolge diverse strutture anatomo-fisiologiche che nel corso dell'evoluzione si sono dimostrate un substrato filogeneticamente arcaico, identificabile sia nei pesci che negli anfibi. Del circuito del dolore animale fanno parte strutture anatomiche, condivise con gli umani, quali l'ipotalamo, l'amigdala, il talamo e i trasmettitori midollari. Come nell'uomo il sistema algico degli animali si distingue in due differenti apparati, quello nocicettivo e quello antinocicettivo. Nella parte conclusiva del capitolo si riportano alcuni studi comparativi dai quali risulta evidente e confermata l'ipotesi che negli animali umani esista e sia mantenuto pressoché inalterato il sistema algico dei non-umani e che tale condizione sia riconducibile al patrimonio genetico comune che l'uomo condivide già con i pesci, a sostegno dell'ipotesi di una continuità evolutiva a tale livello. Risulta, inoltre, evidente che più si scende nella scala evolutiva e il substrato neuronale differisce da quello umano e più vengono a mancare quelle che sono le regioni cerebrali specifiche coinvolte nella elaborazione cognitivo-emotiva e sociale del dolore che sembrano essere una "invenzione" del cervello più recente nella scala evolutiva.

Il terzo capitolo riguarda l'analisi comportamentale del dolore e di tutti i metodi che vengono utilizzati per studiare il comportamento nello stato algico. Anche questo capitolo è diviso in due parti, una dedicata allo studio dei sistemi di indagine comportamentale negli umani in grado di esprimersi verbalmente e di quelli che non hanno tale capacità e l'altra dedicata allo studio delle tecniche di valutazione del dolore negli animali non umani, sempre in una prospettiva comparativa.

Nella prima parte del capitolo dedicata agli animali umani si elencano e si approfondisce lo studio delle tecniche impiegate nella valutazione del dolore, quali le diverse scale in uso nella diagnostica. Negli umani la valutazione soggettiva (Jensen e Karoly, 1992) è ritenuta più funzionale perché evita la dimostrata sottostima derivante da una valutazione esterna che, invece, si ritiene indispensabile per i soggetti non in grado di esprimersi verbalmente in maniera coerente come neonati, bambini, disabili cognitivi mentali e anziani con patologie come la demenza.

Nella seconda parte del capitolo, dedicata alle metodologie di indagine comportamentale del dolore negli animali non umani, appare evidente come nelle sindromi algiche degli animali un'accurata indagine semeiologica assume particolare importanza. A differenza però di quanto accade nell'uomo, negli animali l'obiettiva valutazione del dolore risulta particolarmente difficile, sia per la mancanza di un linguaggio condiviso e sia perché gli animali a volte, spaventati dalla figura del ricercatore e dall'ambiente del laboratorio, non manifestano lo stato algico, oppure al contrario, lo enfatizzano presentando fenomeni quali ad esempio il *freezing*. Anche negli animali non umani la percezione algica è caratterizzata da uno specifico dinamismo e risente di molteplici influenze come ad esempio quelle ambientali, sociali e comportamentali (Mathews, 2000) risultando assai complessa e soggettiva. Nella parte finale del capitolo verranno descritti i comportamenti nel dolore in determinate specie animali quali, pesci, anfibi, rettili uccelli e alcune specie di mammiferi per un'attenta analisi dei comportamenti algici tipici nelle diverse specie.

Le ricerche hanno dimostrato che la sofferenza è considerata come una porzione della componente

sensitiva e affettiva del dolore. La rabbia, la paura, il piacere, l'affetto e le emozioni-sentimento come felicità, e tristezza, pianto e cordoglio, sono risposte chimiche e neurali che causano alterazioni dei centri neurali bulbo-mesencefalici e comportamenti specifici (lotta, fuga, *freezing*) e nello stesso tempo, in seguito a dolore, fame e sete, il riequilibrio delle omeostasi di tutto organismo. I sentimenti sono la rappresentazione mentale delle alterazioni fisiologiche determinate dagli stati emozionali (Damasio, 1999) e, inoltre, trovano substrato nell'attivazione corticale come IC, ACC, che sembrano essere causa, insieme ad altri fattori, di un crollo cognitivo con un procedimento top down.

Il quarto capitolo della tesi viene, dedicato allo studio e all'approfondimento del concetto di sofferenza, sia dal punto di vista ecologico, che dal punto di vista fisiopatologico e viene analizzata anche la situazione di stress. Nello specifico verranno descritte dettagliatamente dal punto di vista neurofisiologico e comportamentale, le sue diverse fasi quali, la reazione d' allarme, la fase di resistenza e la fase di esaurimento. Le reazioni immediate che si provano in seguito ad una situazione stressante, presentano differenti caratteristiche comuni: esse sono simili nella maggior parte delle specie viventi e su di esse non si riesce ad avere alcun controllo. È il sistema nervoso autonomo che gestisce determinate reazioni allo stress e tiene sotto controllo un insieme di importanti attività fisiologiche: la respirazione, l'alternarsi del ritmo sonno/veglia, l'eccitazione sessuale, la digestione e l'attenzione. Nel sistema Nervoso il sistema nervoso simpatico gestisce la componente eccitatoria delle attività organiche, come l'aumento del battito cardiaco e della respirazione, con conseguente dispendio energetico, il sistema parasimpatico, invece, gestisce le attività inibitorie, principalmente preposte al risparmio energetico. Una parte del capitolo è dedicato allo studio delle implicazioni dello stress sulla memoria e le difese immunitarie e vengono, inoltre, indagate sia la filogenesi che l'ontogenesi dello stress.

La parte conclusiva di questa tesi viene dedicata alla descrizione di una porzione degli studi che si sono occupati delle espressioni vocali del dolore, sia negli animali umani, che negli animali non umani. Il capitolo finale si sviluppa partendo da una delineazione delle vocalizzazioni verbali

umane con le loro caratteristiche e peculiarità nell'espressione del dolore. Si analizzano poi, le variabili che hanno un'importanza di rilievo nella produzione di tali vocalizzazioni e gli elementi che le costituiscono.

Come il dolore stesso, le sue manifestazioni sono varie e dipendono dalle circostanze, dalla personalità dell'individuo che prova dolore, dall'intensità e dalla tipologia del dolore, esse cioè, sono sottoposte ad un gran numero di variabili ecologiche, contesto dipendenti, che diversificano le varie risposte comportamentali date dagli individui, in quanto sottoposti ad uno stimolo doloroso sia esso acuto che cronico.

Quando si parla di vocalizzazioni umane ci si riferisce, inoltre, alle caratteristiche paralinguistiche, che a loro volta costituiscono il sistema prosodico soprasegmentale (Anolli, 1997). Lo studio delle vocalizzazioni umane, si può dividere in due rami: il ramo che processa l'encoding, dove s'indagano le modalità di codifica vocale delle espressioni emotive e un ramo che si occupa dello studio del processo di decoding che si occupa dell'indagine sulla comprensione di come avvenga il riconoscimento delle emozioni.

Un'altra importante area di studio, presentata in questa tesi, riguarda l'analisi del collegamento tra espressione linguistica, la tolleranza al dolore e la delineazione del concetto di dolore sociale.

La seconda parte del capitolo, invece, si concentrerà sull'analisi delle vocalizzazioni del dolore degli animali non umani. Le vocalizzazioni negli animali non umani sono un chiaro indice del loro stato di benessere e le espressioni acustiche giocano un ruolo molto importante nella comunicazione di molte specie animali. Le alterazioni fisiologiche, dovute alla percezione e all'elaborazione del dolore, possono essere misurate dalle vocalizzazioni, grazie al loro contenuto semantico. Alcuni suoni riflettono lo stato motivazionale della chiamata, i suoni più acuti sono da riferirsi a stati di paura, suoni bassi e duri sono, invece, da riferirsi ad emozioni più aggressive (Guilford and Dawkins, 1995). La validità delle attribuzioni di significato aumenta con l'aumentare dei parametri non vocalizzati che vengono considerati in parallelo (Kiley, 1972).

La ricerca alla base della tesi si è interessata, poi, dell'analisi tecnica delle vocalizzazioni soffermandosi sull'elaborazione dei dati bioacustici delle vocalizzazioni e tenendo in considerazione come il modo di vocalizzare può far comprendere e fare delle previsioni su come i parametri vocali dovrebbero variare in relazione all'intensità e alla valenza positiva o negativa dello stato emotivo.

Studiare le emozioni animali può rivelare la natura delle emozioni umane di base. Questo può aiutarci a comprendere come le emozioni si sono evolute e sviluppate per acquisire una conoscenza completa della loro natura (Adolphs, 2010), può darci anche chiavi di lettura precise su come il dolore si relaziona agli stati emotivi per avere la possibilità di controllarlo perché non amplifichi la sensazione dolorosa.

Lo scopo del mio lavoro di ricerca è stato quello di comparare etologicamente le componenti dello stato algico tra animali umani e non per identificare le basi evolutive comuni, per una comprensione delle sue componenti specifiche, in modo da avere informazioni utili al riconoscimento e trattamento pratico del dolore, sia negli animali umani che negli animali non umani.

La prospettiva d'indagine di questa tesi è quindi, quella di comparare i vari aspetti del dolore secondo una visione evoluzionistica per ottenere risvolti pratici nella cura del dolore umano e nel welfare animale.

Gli ambiti di ricerca sono molto ampi e molti altri studi, soprattutto nell'ambito della ricerca etologica teorica e sul campo, sarebbero necessari per confermare le ipotesi proposte in questa tesi e per attualizzarle nella pratica.



## Capitolo 1

### DEFINIZIONE DI DOLORE

It would be a great thing to understand pain in all its meanings.  
To understand it, first of all, in its largest or universal meaning;  
what it is in its own nature;  
how allied to the various morbid states and conditions in which it is found,  
how formed by them, how evolved from them.  
(Latham, 1862, p.677)

#### a) Introduzione

Lo scopo di questo capitolo è quello di dare una definizione per quanto possibile esaustiva del dolore, che deve essere inteso come un'esperienza multidimensionale (Melzack e Katz, 2013) e non una sensazione reale come avviene per quelle visive o olfattive, ma una percezione che coinvolge la sensibilità dei tessuti a stimoli che raggiungono una certa soglia e che sono interpretati come nocutori.

Il dolore è il risultato di più componenti quali la nocicezione (algognosia) dello stimolo doloroso iniziale, che si può riferire ad un danno reale o potenziale arrecato ad un tessuto che, attraverso i nocicettori sensoriali trasmette lo stimolo, grazie al sistema nervoso periferico, fino alla corteccia sensitiva e successivamente alla componente a livello soggettivo (algotimia) che processa gli stimoli nocicettivi come una sensazione dolorosa, quindi, come dolore vero e proprio.

Vi sono anche componenti sensoriali, cognitive, (esperienza passata, attenzione, reattività generale del soggetto) affettive, motivazionali e socioculturali che intervengono tra lo stimolo nocicettivo e l'esperienza soggettiva del dolore e possono amplificare o inibire tale sensazione (Zaki et al., 2016).

La risposta negativa al dolore o alle esperienze emotive ad esso collegate, quali paura, ansia, isolamento o depressione definiscono un'ulteriore componente della percezione dolorosa che viene indicata con il termine sofferenza. Infine, in reazione allo stato algico, si innescano dei comportamenti di risposta al dolore, che indicano ad un osservatore esterno che quell'individuo sta provando uno stato di sofferenza a causa di uno stimolo doloroso.

Una definizione esaustiva e completa del dolore deve considerare tutti questi aspetti e non fermarsi solo allo studio delle componenti anatomo-fisiologiche del dolore.

Nel primo capitolo si darà una classificazione delle diverse tipologie di dolore negli animali umani e negli animali non umani e una delineazione di quelle che sono definite come le risposte riflesse al dolore.

## **b) Definizione di dolore**

Nel 1979, l'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP), guidata dallo psichiatra canadese Merskey (1986), dà una definizione innovativa del dolore che viene definito come un'esperienza sensitiva ed emozionale sgradevole associata ad un danno tissutale attuale o potenziale o descritto in termini di danno. L'innovazione sta nell'affermare, che il dolore è un'esperienza emozionale, ma il concetto di dolore viene ancora relazionato ad un danno tissutale non tenendo in considerazione il dolore di tipo ideativo, non dovuto ad un danno fisico.

Il fisiologo Patrick Wall e lo psicologo Melzack, che nel 1965 formularono la “*gate theory*” (un modello esplicativo che in neurofisiologia elicitava le modalità di attivazione molecolare dei recettori cellulari, con minuzioso, ma non esclusivo, riferimento ai processi nocicettivi, in particolare il modello si basa sull'interazione tra le fibre nervose nocicettive e quelle non-nocicettive) poco più di vent'anni dopo affermarono che la natura dominante del dolore, con l'imperioso bisogno d'agire, si pone fuori dalle altre sensazioni (Melzack e Wall, 1988). Con tale affermazione non separarono il dolore dalla fisicità delle sensazioni, ma misero in evidenza la componente cognitiva, che lo distingueva dalle percezioni.

Nel 1988 la IASP (Vervest e Schimmel, 1988) definisce il dolore come un'esperienza individuale e soggettiva, nella quale convergono componenti puramente sensoriali (nocicezione) relative al trasferimento dello stimolo doloroso dalla periferia alle strutture centrali e componenti riferite all'esperienza affettiva, che modulano in maniera importante

quanto percepito, introducendo la componente affettiva all'interno della definizione di dolore.

La definizione di dolore viene ripetutamente rimodulata. Il dolore è sempre soggettivo. Esperienze legate ad un danno vissuto su di sé o visto in altri, consentono d'imparare fin dalla prima età ad applicarlo agli eventi della vita, sottolineando l'importanza dell'esperienza vissuta su di sé o vista in altri e di come anche il dolore, come altre forme comuni di comunicazione verbale, possa dare origine a false interpretazioni dei comportamenti legati al dolore. Nel 1994 (Merskey e Bogduk, 1994, pag. 210) la IASP aggiunge un'

integrazione della classificazione del dolore cronico (*Classification of Chronic Pain*) implementando alla precedente definizione il concetto che il dolore è soggettivo, è uno stato psicologico, è emozionale perché è spiacevole, ed anche che l'attività indotta nel nocicettore e nelle vie nervose ad esso collegate non è dolore. Il dolore, dunque, non è una semplice percezione, ma una complessa esperienza sensoriale che si concretizza in una "emozione". Si è ormai concordi nell'affermare che nello studio del dolore la prima distinzione da fare è quella tra dolore e nocicezione. La nocicezione è l'attività elettrica indotta nei recettori periferici e trasportata nelle fibre nervose ad essi collegate e indica la qualità dello stimolo in grado di eccitare la risposta allo stimolo nocutore. Il dolore, invece, deve essere considerato come la risposta psicologica alla nocicezione, elaborata nel sistema limbico e nel lobo frontale.

Alla base dei modelli più moderni del dolore, quelli definiti bio-psicologico-sociali, si ribadisce l'affermazione che la nocicezione non è ancora dolore, fino a che non interviene l'emozione che ne rappresenta l'aspetto soggettivo, inoltre, affermano che la nocicezione da sola non può essere considerata come dolore.

Secondo il modello dei cerchi concentrici identificati con il termine "*onion ring*" di Loeser (1982) al centro della sensazione di dolore c'è la nocicezione, inserita nell'esperienza del dolore, cioè l'aspetto soggettivo legato a chi prova il dolore, a sua volta inserito nella sfera della sofferenza,

inglobato, infine, nella cornice dei comportamenti correlati al dolore, visibili all'osservatore. Alcuni autori aggiungono come anello finale quello del contesto o dell'ambiente sociale che a sua volta, influenza la percezione dolorosa, sia inibendola che amplificandola. Ogni anello nel modello influenza gli altri e tutti hanno un'influenza sul livello di sofferenza e stress dell'individuo che prova dolore.

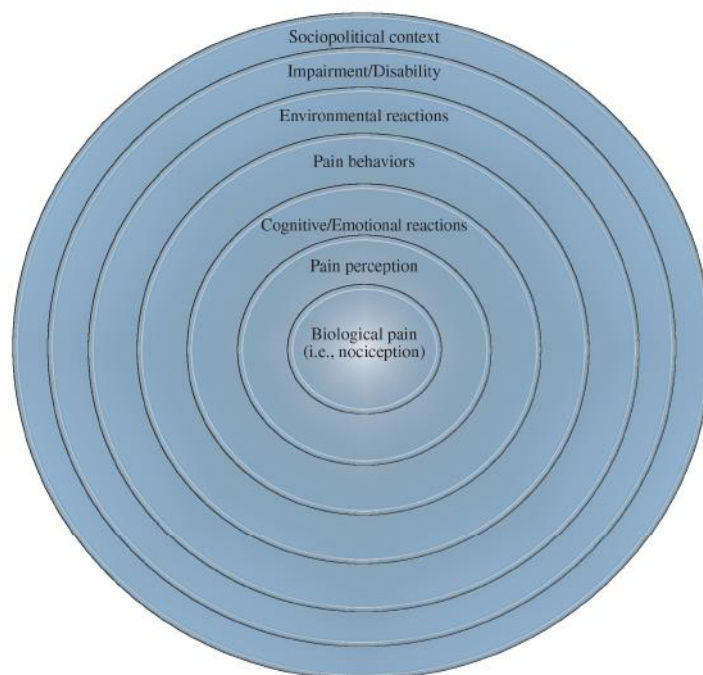


Immagine tratta da: J.D. Loeser (1980). *Perspectives on pain*. In P. Turner (Ed.), *Clinical pharmacology and therapeutics*. London, UK: Macmillan.

Nel contesto del modello di Loeser gli aspetti motivazionali non vengono tenuti in considerazione, cosa che invece avviene nei modelli biopsicosociali della comunicazione del dolore (Hadjistavropoulos et al., 2011).

Il modello di Hadjistavropoulos incorpora le influenze neurobiologiche, psicologiche e sociali in un contesto comunicativo in cui il dolore non è né solo nocicettivo, né solo esperienza soggettiva racchiusa nel soggetto, ma ha una dimensione sociale in cui si ha la comunicazione del dolore. Il modello considera la comunicazione come categorizzabile in tre tipi: la comunicazione come azione o espressione; la comunicazione come interazione e come transazione. Ognuna di queste categorie comunicative può essere usata dall'individuo che prova dolore. I processi al di sotto dell'esperienza interiore del dolore sono rappresentati da componenti cognitive, affettive, di

comportamento e motivazionali che sono influenzate da fattori contestuali come la cultura, le norme di comportamento familiari, le credenze sul significato del dolore.

Vi sono, inoltre, da tenere in considerazione, le influenze dettate dall'osservatore esterno al dolore e alla sua soggettività, oltre che dal contesto sociale e culturale da cui è forgiato; così come sono importanti le motivazioni che spingono alla comunicazione dello stato doloroso (Van Damme, 2010). Il dolore sarebbe il risultato di un complesso insieme sistematico d'interazioni la cui entità e le cui caratteristiche sono modulate da diversi fattori come quello ambientale, culturale, affettivo e fisico.

Nel processo psiconervoso che produce il dolore si devono distinguere una serie di fasi, che partono dallo stimolo nocicettivo e si differenziano in diverse componenti:

- la componente riflessa
- la componente percettiva
- la componente emotiva
- la componente razionale.

Il dolore, la sua elaborazione e la sua percezione hanno, quindi, tre diversi livelli di elaborazione:

- 1) discriminativo-sensoriale che fa sì che l'individuo riconduca, localizzi e discrimini il tipo di stimolo doloroso che sta percependo;
- 2) emotivo-relazionale che interferisce nelle dinamiche sociali della condivisione del dolore, essa riguarda anche l'insieme delle manifestazioni sia verbali che non-verbali che si possono osservare nell'individuo che soffre,
- 3) cognitivo che viene influenzato dalle esperienze pregresse degli umani e degli animali non umani e ne condiziona gli approcci futuri.

Se si vuole giungere ad una definizione esaustiva del dolore, si potrebbe affermare che il dolore è un'esperienza spiacevole correlata ad una lesione tissutale vera o potenziale e viene provocato dalla stimolazione di recettori specifici, viene percepito ed elaborato dal sistema nervoso creando lo stato algico che induce, a sua volta, risposte motorie non volontarie atte a proteggersi e

regolarizzare l'insorgere di specifiche risposte psicofisiologiche e/o comportamenti sociali adeguati.

Nello studio del dolore si riscontra comunque una difficoltà di metodo, proprio perché entrano in campo diverse implicazioni psicologiche e soggettive, difficilmente interpretabili oggettivamente. Non è difficile constatare che dolore-sintomo e dolore-lesione non sono necessariamente interconnessi. Molti percepiscono dolore senza che vi sia la presenza di lesioni ai tessuti o potenziali lesioni e l'origine del dolore, in quel caso, è di tipo psicologico-ideativo.

Inoltre, è funzionale specificare che gli studi sul dolore si servono di valutazioni del dolore stesso che negli animali umani si basano sia sulle modalità di espressione di tipo non verbale (ad esempio grida, urla, suoni inarticolati, smorfie del viso, sussulti del corpo, ritiro della parte dolorante dal contatto con lo stimolo doloroso) che di resoconti linguistici che possono avere come oggetto descrizioni del dolore stesso.

Invece, per quanto concerne la valutazione del dolore nel mondo animale, in cui l'apporto del linguaggio non è possibile, si fa riferimento alla continuità evolutiva tra animali umani e animali non umani, in una visione comparata, per stabilire uguaglianze e diversità bio-neuro-fisiologiche nei comportamenti attivati dal dolore.

La visione comparativa risulta utile, sia per comprendere il dolore negli animali che non usano il linguaggio, ma anche per trovare le radici evolutive del dolore stesso.

### **c) Classificazioni del dolore**

In questa parte del capitolo verranno mostrate le differenti classificazioni del dolore che sono possibili tenendo in considerazione i diversi livelli del processamento del dolore stesso e dei differenti aspetti che lo caratterizzano.

La prima classificazione del dolore cronico è stata pubblicata nel 1986 dalla IASP, venne poi aggiornata nel 1994 dalla stessa associazione (Merskey e Bogduk, 1994).

Tra le voci identificate in questa classificazione le più significative possono essere quelle che si riportano qui di seguito:

- l'allodinia che identifica un dolore causato da uno stimolo che nella norma non causa dolore;
- l'analgesia che indica l'assenza di dolore in risposta a stimolazioni che nella norma sono percepite come dolorose;
- la disestesia: sensazione anormale, sgradevole, spontanea o provocata;
- l'ipoestesia che è la diminuita sensibilità allo stimolo;
- l'iperalgisia che implica un'aumentata risposta ad uno stimolo normalmente doloroso il cui contrario è l'ipoalgisia in cui si ha una diminuita risposta ad uno stimolo che normalmente è percepito come doloroso;
- la soglia del dolore che indica l'esperienza di dolore più piccola che un soggetto può riconoscere come tale;
- la tolleranza al dolore che si riferisce al livello massimo di dolore che può essere sopportato da una persona;
- la sofferenza che determina lo stato di angoscia, associato o non associato a dolore, che è connesso a situazioni o eventi che sono visti come minacce all'integrità della persona.

Dal punto di vista biologico il dolore può essere:

- utile: esso ha una funzione di protezione, perché vista la sgradevolezza della sensazione provata, l'individuo cercherà di evitare in futuro il contatto con gli stimoli nocicettivi che lo hanno provocato. Il dolore in questo caso è finalizzato alla protezione dell'individuo e della specie, in una prospettiva di salvaguardia evolutiva;
- inutile: quando il dolore diventa un disturbo inutile (dolore a finalistico) perché va oltre la sua funzione protettiva, come nel caso delle malattie in cui continua a persistere dopo aver segnalato l'avvenuto danno o se vi è un'alterazione del sistema dell'allarme, anche in mancanza dello stimolo;

- dannoso: quando il dolore perde la sua funzionalità biologica di segnale di un evento dannoso e, ad esempio, si cronicizza.

Un'altra classificazione del dolore lo divide in "dolore nocicettivo" quando è dovuto all'attivazione dei nocicettori all'estremità distale delle fibre nervose che vengono dispersi nei tessuti e in "dolore disnocettivo" quando sono i neorecettori delle fibre nervose ad essere danneggiate lungo il decorso della fibra. Infine il dolore è "non nocicettivo" quando non è dovuto all'attivazione dei nocicettori o dei neorecettori.

Nella classificazione del dolore esistono sistemi di classificazione monodimensionale che si interessano di aspetti specifici del fenomeno, quali l'origine, l'intensità, il timing e la durata (Turk e Okifuji, 2002). Basandosi su questi criteri, tali classificazioni possono risultare limitate e incomplete, per renderle più complete alcuni studiosi utilizzano la combinazione di più classificazioni (Mangione e De Santis, 2006).

Si può fare una distinzione tra diverse tipologie di dolore in funzione della sua origine:

1. dolore da ipernocicezione: dovuto ad un attacco esterno al sistema nervoso, come un taglio, che causa l'attivazione dei meccanismi fisiologici del dolore. La lesione può avere natura tissutale, infiammatoria, ischemica o meccanica. Il dolore tissutale è dovuto agli stimoli algogeni applicati sui nocicettori dei tessuti, nella sede in cui si avverte il dolore (dolore primario), ma anche nelle sedi correlate (dolore secondario). Può avere origine superficiale o profonda. Il dolore tissutale superficiale ha la sua origine nella cute (dolore cutaneo) e nelle mucose (dolore mucoso), possono essere presenti i segni nel luogo del contatto del danno che il tessuto ha subito, si pensi ad esempio, a segni come ematomi, ustioni, etc., ha carattere urente e/o puntorio-lancinante e può associarsi ad aumento della sensibilità (iperestesia tattile, iperalgesia) e/o a distorsione della sensibilità (allodinia). Il dolore tissutale profondo può essere "viscerale" o "somatico" e si localizza nei tessuti profondi. Il dolore tissutale profondo viscerale si irradia dai nervi viscerali e percorre i nervi simpatici, raggiunge ed attraversa i gangli pre-e paravertebrali e si inserisce nel nervo spinale (Cervero, 1999).



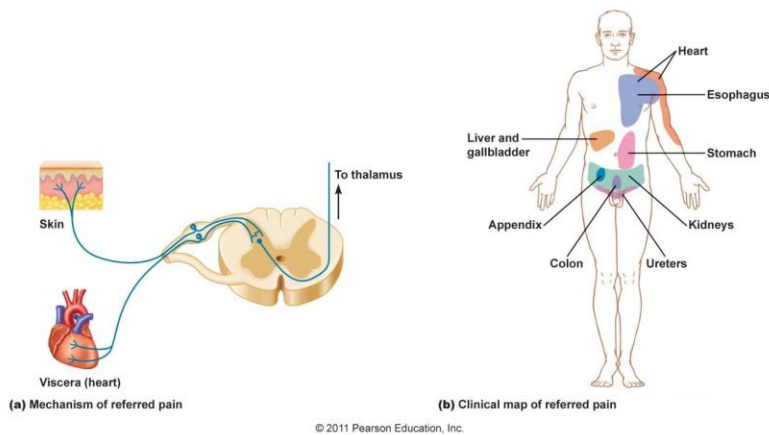


Immagine tratta dal sito:

[http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter\\_10%20Fall%202011.htm](http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter_10%20Fall%202011.htm)

Poiché i campi periferici recettoriali a cui afferiscono le radici dorsali sono molto ampi è possibile una sovrapposizione tra campi di radici limitrofe. Ciò può essere la spiegazione per cui il dolore viscerale è mal localizzato ed è spesso accompagnato da malessere generale, sudorazione, nausea, risposte vasomotorie e variazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca che sono risposte automatiche. Il dolore tessutale profondo somatico è più localizzato rispetto al dolore viscerale e talvolta è accompagnato da dolore riferito e da una sensibilità distorta, esso si può distinguere in dolore “muscoloscheletrico” e “*nerve trunk pain*”. Il dolore tessutale profondo muscoloscheletrico, deriva dall'attivazione dei nocicettori delle strutture muscoloscheletriche o delle strutture di rivestimento. Quando è interessata l'attivazione dei nocicettori del tessuto connettivo interstiziale dei tronchi nervosi, si ha il cosiddetto “*nerve trunk pain*” che è dovuto all' infiammazione neuronale.

2. Il dolore da deafferentazione (o neurogeno o neuropatico) è provocato da un'aggressione interna dovuta ad un'anomalia dell'integrità strutturale del sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) o periferico (nervi e gangli nervosi rachidei). Tale anomalia causa un errato funzionamento dei meccanismi di regolazione del dolore, per cui il soggetto, è maggiormente esposto all'esperienza algica, come succede nell'allodinia o nel dolore da arto fantasma (Treede, 2008). Il dolore neuropatico si distingue in “periferico” e “centrale”, in base alla sede della lesione nervosa (Woolf and Mannion, 1999) cioè, se il danno è nel

sistema nervoso periferico ed i meccanismi di produzione del dolore sono sia nell'assone periferico leso piuttosto che nel Sistema nervoso centrale. Il dolore neuropatico periferico può avere un'evoluzione differente in relazione alle differenti modalità riferite, alla sede del danno e alla tipologia della lesione nervosa subita. Si può avere quindi:

- a) il dolore da sensibilizzazione patologica dei nocicettori;
- b) il dolore da dismielinosi;
- c) il dolore da neuroma.

Quando la lesione è prossima al ganglio della radice dorsale si ha il dolore da deafferentazione che è dovuto ad una lesione anatomica nel SNC e può essere considerato come dolore neuropatico periferico e centrale o come dolore neuropatico centrale che dà origine a quella situazione patologica di “anestesia dolorosa” con distorsione degli stimoli e un deficit sensitivo. Il dolore neuropatico centrale è quello che origina dall'anomala attività dei neuroni centrali per un loro danno anatomico primario, con lesione localizzata a qualsiasi livello.

3. il dolore da ipereccitabilità centrale: quando non vi è un danno tissutale o neuronale, ma il dolore non si risolve con la guarigione dal danno. Si ritiene che esso sia dovuto alla presenza di una microscopica trasformazione anatomica nel sistema nervoso centrale che mantiene il dolore una volta che sia stato indotto dalla nocicezione, anche in assenza dello stimolo nocicettivo iniziale. La plasticità del sistema nervoso centrale potrebbe giustificare tale ipotesi, a causa della quale uno stimolo nocicettivo applicato a lungo su un tessuto, causa la mancata correlazione lineare tra lo stimolo e la risposta neuronale. Persistendo lo stimolo si svilupperebbero l'iperalgia e l'allodinia (Sandkühler, 2009), che darebbe origine alla “aumentata eccitabilità dei neuroni centrali” o “sensibilizzazione centrale” che si può verificare a livelli e meccanismi diversi. Si potrebbe avere il cosiddetto fenomeno dello “*wind up*” cioè una sensibilizzazione centrale a livello midollare mediata dagli NMDA-

recettori; oppure sono i GABA-recettori che veicolano una sensibilizzazione centrale a livello midollare e infine, si avrebbe una sensibilizzazione limbica cioè a livello corticale.

4. dolore dovuto al sistema nervoso vegetativo: esso ha origine in danni provocati da patologie che colpiscono il sistema nervoso autonomo, che danneggiano le fibre che si diramano dai centri nervosi vegetativi;
5. dolore riferito (o trasferito o proiettato): la manifestazione di questa forma di dolore è causata dall'attività di neuroni specifici e non specifici che avviene in una sede diversa dal luogo in cui il dolore ha origine;
6. dolore memoria: è una tipologia di dolore di difficile diagnosi, in cui l'organismo continua a mantenere una traccia mnemonica della percezione dolorosa, anche dopo la risoluzione del danno a livello neuroanatomico;
7. dolore iatrogeno: il dolore viene originato dall'azione di cura stessa che è caratterizzata da interventi invasivi o prescrizioni non gradevoli;
8. dolore postoperatorio: in cui il dolore è la conseguenza della lesione tissutale provocata dall'azione del chirurgo;
9. dolore psicogeno: si origina da un'anomala interpretazione dei messaggi percettivi avviati e condotti normalmente. Nell'ambito del dolore psicogeno vengono distinti il dolore psicogeno propriamente detto che, a sua volta comprende il dolore da conversione ed il dolore allucinatorio (Treede et al., 2008).
10. dolore patogenico di natura incerta (sine materia): quando in fase diagnostica non si rilevano cause organiche o psichiche o di memoria, in tal caso la percezione del dolore sussisterebbe in modo totalmente autonomo.

Si riporta qui di seguito una tabella riassuntiva sulle tipologie di dolore in base all'origine tratta da

Orlandini

Tabella – La classificazione patogenetica del dolore [Orlandini 1996]

		Cutaneo
--	--	---------

(1996).

Nocicettivo	Dolore tessutale	Superficiale	Mucoso		
		Profondo	Viscerale	Muscoloscheletrico	
Non nocicettivo	Dolore neuropatico	Periferico	Somatico	Nerve trunk pain	N
				Da sensibilizzazione dei nocicettori	E
				Da neuroma	U
				Da demielinosi	R
					O
					G
					E
					N
					O
Dolore da ipereccitabilità centrale (dolore limbico)	Dolore psicogeno	Da tensione muscolare			
		Allucinatorio			
		Da conversione			
Dolore di origine patogenetica sconosciuta o incerta					
Diagnosi patogenetiche aggiuntive				Rinforzo del dolore da "efferenza simpatica" (SMP)	
				Rinforzo psicologico del dolore	

Un'altra classificazione si basa sull'intensità del dolore che si fonda, nell'uomo, sulla dichiarazione soggettiva dell'individuo circa l'intensità del dolore avvertito e che viene misurato mediante le scale di valutazione come la *Visual Numeric Scale* (VNS), la *Verbal Rating Scale* (VRS) e la *Visual Analogue Scale* (VAS) che si approfondiranno nel prosieguo di questa tesi.

La classificazione basata sul timing del dolore distingue fra dolore continuo, che ha la durata per più di una giornata intera variando di intensità, ma non recedendo mai in modo totale; dolore alternante, che si manifesta solo in specifici periodi della giornata, ma non è relazionabile a specifiche attività o movimenti, a ritmi biologici o specifiche situazioni psicofisiche; dolore determinato da movimenti attivi o passivi (Mangione e De Santis, 2006).

Un'ulteriore classificazione si basa sulla durata del dolore, e si distinguono tre diverse tipologie di dolore:

1. il dolore acuto
2. il dolore persistente
3. il dolore cronico.

Per dolore acuto (Carr e Goudas,1999) s'intende la sensazione algica provata in seguito a un trauma che provoca stimoli pregiudizievoli per i tessuti, è il dolore nocicettivo, di breve durata con un evidente rapporto di causa/effetto. Esso si esaurisce quando cessa l'applicazione dello stimolo nocicettivo o si ripara il danno responsabile di quello stimolo, esso è limitato nel tempo ed esauribile. Questa tipologia di dolore ha la funzione di sentinella, avverte il corpo che qualcosa non va e potrebbe causare danni all'organismo. Il ruolo del dolore come segnale d'allarme garantisce l'integrità dell'organismo e la salvaguardia della propria specie, ha quindi una funzione protettiva.

Il dolore persistente è associato ad una reale patologia, di solito si tratta di dolore acuto che reagisce alla somministrazione di farmaci, tuttavia il dolore persistente può trasformarsi in dolore cronico.

Il dolore viene definito cronico quando ha perso la sua funzione protettiva e non si può più associare ad un danno tissutale. Il dolore cronico non è autolimitante e non risponde a nessun tipo di farmaco-terapia. L'aspetto che rende un dolore cronico non è tanto la durata del dolore stesso, bensì il fatto che si perde completamente l'associazione con un danno tissutale e sia sostenuto in modo anomalo e persistente dal sistema nervoso centrale. Alcuni dolori cronici sono da identificarsi come una disfunzione del sistema periferico e vengono definiti come dolore neurogeni. In questi casi si avverte dolore senza che vi sia stimolazione alcuna, oppure in presenza di uno stimolo che in realtà non procura dolore (allodinia). Vengono percepite sensazioni anormali, formicolio, bruciori o impressione di lacerazioni, come ad esempio, nel caso della sindrome talamica di Dejerine e Roussy.

In relazione al modello teorico di riferimento, per definire il dolore cronico possono essere indicati due criteri temporali che sono: la durata di tre mesi per la International Association for the Study of Pain (Merskey e Bogduk, 1994) o di sei mesi per l'American Psychiatric Association (APA, 2001) a partire dal momento in cui esso insorge. Secondo un altro modello quando il dolore perdura oltre il normale tempo di guarigione si deve parlare di dolore cronico (Bonica, 1953). Per evitare l'ambiguità dei due modelli precedenti Turk e Okifuji (2002) distinguono il dolore cronico da quello acuto in base all'intersezione della durata e del ruolo della patologia fisica che è alla sua base. Il dolore acuto ha una durata breve e un ruolo identificabile e di rilevante importanza della patologia fisica, mentre il dolore cronico ha una durata estesa e un ruolo incerto e di limitata importanza della malattia fisica. Questa proposta permette di definire il dolore cronico come, in generale, «causato da una lesione, ma che può essere mantenuto da fattori patogeneticamente e fisicamente lontani dalla causa originaria. Esso perdura per un lungo periodo di tempo e rappresenta livelli bassi della patologia sottostante, che non giustifica la presenza né l'entità del dolore» (Turk e Okifuji, 2002).

A partire dal 1965, si riconosce e si avvalorava il ruolo delle componenti psicologiche e sociali nella genesi e nel mantenimento del dolore cronico e iniziano ad essere proposti dei modelli di dolore

definiti come multidimensionali. Alla fine degli anni Ottanta, viene ideato il *Multidimensional Pain Inventory* (MPI), che è formato da una serie di scale empiriche che propongono una classificazione di natura psicologico-sociale del dolore (Turk e Rudy, 1988).

Attualmente la classificazione multidimensionale più utilizzata è quella proposta dalla *Task Force on Taxonomy* della IASP (Merskey e Bogduk, 1994) che indica cinque assi, ognuno dei quali descrive una caratteristica del dolore:

- asse I - regioni del corpo coinvolte: testa, faccia e bocca; regione cervicale; spalla e arti superiori; torace; regione addominale; schiena, rachide lombare, sacro e coccige; arti inferiori; regione pelvica; regione anale, perineale e genitale; oltre tre localizzazioni principali;

- asse II - sistemi coinvolti: nervoso e sensi speciali (disturbo o disordine fisico); nervoso (psicologico e sociale); respiratorio e cardiovascolare; muscoloscheletrico e tessuto connettivo; cute, sottocute e ghiandole associate; gastrointestinale; genitourinario; altri organi o visceri; più di un sistema; non noto;

- asse III - caratteristiche temporali del dolore (tipo di evento): - non registrato, non applicabile o sconosciuto; singolo episodio, durata limitata; continuo o quasi continuo, senza fluttuazioni; continuo o quasi continuo, di severità fluttuante; ricorrente in modo irregolare; ricorrente in modo regolare; parossistico; prolungato con parossismi sovrapposti; altre combinazioni; nessuno dei precedenti;

- asse IV - intensità e durata (dichiarazione del paziente): lieve, moderata, grave; meno di un mese, da uno a sei mesi, più di sei mesi;

- asse V - eziologia: disordini genetici e congeniti; traumi, interventi chirurgici, ustioni; infettiva, parassitaria; reazioni immuni infiammatorie; neoplasie; tossica, metabolica; degenerativa, meccanica; disfunzionale (inclusa psicofisiologica); sconosciuta o altro; origine psicologica.

Sebbene questa classificazione escluda dai criteri tassonomici principali gli aspetti psicologico-sociali e comportamentali del dolore, essa lascia spazio per annotazioni sui fattori psicologici

nell'asse II, dove si può registrare la compresenza di un disturbo mentale, e nell'asse V, dove, tra le possibili eziologie, si possono indicare quelle psicofisiologiche e psicologiche.

#### **d) Risposte riflesse al dolore**

In questa ultima parte del capitolo verranno fornite delle indicazioni sulle risposte riflesse al dolore che insorgono in seguito all'attivazione dell'apparato nocicettivo, esse sono alla base delle alterazioni endocrino-metaboliche, respiratorie, cardiocircolatorie e psicologiche che alterano lo stato dell'individuo che prova dolore.

Esse sono:

- a) risposte riflesse periferiche o cambiamento di sensibilità nella zona lesa (sensibilizzazione periferica o iperalgesia primaria). Quando dalla periferia sensibilizzata arriva un elevato flusso di impulsi, grandi quantità di mediatori eccitatori stimolano i recettori NMDA metabotropi che vengono liberati dal blocco e consentono l'ingresso di elevate quantità di  $Ca^{++}$  per lungo tempo con formazione di potenziali d'azione per sommazione temporale (amplificazione, fenomeno Wind Up) o cambiamento di sensibilità intorno alla zona lesa (sensibilizzazione centrale o iperalgesia secondaria)
- b) risposte riflesse segmentarie che avvengono quando il reclutamento di interneuroni porta all'attivazione di neuroni connessi con il corno anteriore e la colonna intermedio-laterale, che causano la stimolazione di neuroni somatomotori e danno origine a risposte riflesse motorie come lo spasmo muscolare. Possono essere stimolati anche neuroni pregangliari simpatici che sono alla base dell'ipertono simpatico mediato dalla noradrenalina che sono il fondamento della vasocostrizione periferica, l'aumento del lavoro cardiaco, e l'ipotonia sia dell'apparato gastro-intestinale che di quello genito-urinario;
- c) risposte riflesse sovra segmentarie: il segnale nocicettivo corre lungo il fascio spino-reticolo-talamico raggiungendo la sostanza reticolare, i centri bulbari del respiro e della



circolazione ed i nuclei ipotalamici, avviando una risposta sovrasegmentaria riflessa neuro-endocrina, che coinvolge l'asse Simpatico Surrenale (produzione catecolaminica) e l'asse Ipotalamo-Ipofisi-Corticosurrenale (rilascio CRH E ADH);

- d) risposte riflesse corticali: gli impulsi dolorosi condotti lungo i fasci spinotalmici arrivano alla corteccia somato-sensoriale dove si ha la risposta corticale in cui l'individuo ha la percezione dolorosa cosciente (variabile da individuo a individuo, mediata da una molteplicità di fattori fisici e psicologici), la coscienza del danno (pregressa esperienza personale, caratteristiche della personalità), le reazioni affettivo-emozionali (ansia, depressione, ecc.) e le reazioni motorio-vegetative (riflesso di fuga o protezione).

Anche se il “dolore animale-umano” non equivale al “dolore animale” si possono tuttavia utilizzare alcuni metodi di valutazione algica impiegati nella valutazione nell'essere umano, ma non possiamo definirli risolutori, anche se in genere è accettato che la sensibilità dolorifica possa avere le stesse conseguenze evolutive sia nell'uomo come negli animali, tenendo in debito conto il fatto che varierà sempre il substrato neuronale su cui si deve applicare.

Molony (1997) definisce il dolore animale come “un'esperienza sensitiva avversa” che rappresenta la coscienza da parte dell'animale di un danno o della minaccia (anche senza danno) all'integrità dei suoi tessuti, questo cambia la fisiologia e il comportamento dell'animale volto a ridurre o evitare il danno, a ridurre la probabilità della sua ricorrenza e a promuovere il suo sollievo.

Per classificare il dolore negli animali bisogna semplificare le schematizzazioni dell'algia umana, utilizzando le distinzioni che sono state date nella classificazione del dolore in relazione alla sede di origine dell'algia, alla patogenesi dell'algia e alla sua durata che risultano pressoché identiche tra umani e non umani.

In conclusione si può affermare che il dolore è il risultato di un complesso insieme sistematico d'interazioni la cui entità e le cui caratteristiche sono modulate da diversi fattori come quello ambientale, culturale, affettivo e fisico.

Nel capitolo che segue si declineranno le basi anatomico-fisiologiche e neurologiche del dolore negli animali umani e non umani e si ricercheranno, in via comparativa, le similarità e le differenze anatomico-fisiologiche nell'apparato algico di umani e non in una prospettiva evoluzionistica.

## Capitolo 2

# BASI ANATOMO-FISIOLOGICHE E NEUROLOGICHE DEL DOLORE NEGLI ANIMALI UMANI E NON

### 2.1. Introduzione

Una volta stabilito cosa sia il dolore, quali siano le sue caratteristiche e le sue componenti, una volta che se ne sia data una definizione, che si faccia una classificazione e che se ne indichino le tipologie, è necessario interessarsi allo studio e alla delineazione di quali siano le basi anatomico-fisiologiche e neurologiche che ne sostengono la percezione e l'elaborazione cerebrale.

Alla base della sensazione di dolore vi sono strutture anatomico-fisiologiche che permettono la percezione degli stimoli e la loro trasduzione dalla periferia sensoriale agli apparati nervosi centrali. Il sistema algico è un sistema complesso che interessa numerose e svariate strutture anatomiche, è correlato al rilascio di sostanze biochimiche e si localizza in differenti loci cerebrali, dando origine a risposte non solo automatiche e immediate, ma anche a comportamenti di vario genere: motori, non verbali, ma anche a delle sensazioni emotive che esso determina e che lo caratterizzano come sensazione dolorosa.

Nel caso degli umani la sensazione dolorosa può essere accompagnata anche da verbalizzazioni, resoconti linguistici delle sensazioni legate alla percezione dolorosa e alle emozioni che l'accompagnano, che determinano il coinvolgimento di aree anatomico-cerebrali specifiche che, anch'esse, devono essere considerate quali componenti della sensazione dolorosa.

Lo scopo di questo capitolo è quello di indicare quali siano le strutture anatomico-fisiologiche coinvolte nella sensazione dolorosa, sia negli umani che negli animali non umani, per determinare in via comparativa, se sia possibile evidenziare uguaglianze e differenze in una prospettiva evolutivista di continuità.

La prima parte del capitolo si interesserà di studiare il sistema algico negli umani; la seconda parte riguarderà il sistema anatomico-fisiologico d'elaborazione del dolore negli animali non umani e, infine, una terza parte indicherà gli studi che si sono interessati di comparare i sistemi algici di umani e animali non umani per evidenziarne uguaglianze, similarità e diversità.

## **2.2. Anatomia del sistema algico negli umani**

Il sistema algico (Kuner, 2010) è costituito da due sezioni: l'apparato nocicettivo e l'apparato anti nocicettivo.

La modulazione della percezione dolorosa avviene grazie all'interazione dei due apparati che fanno in modo che gli stimoli nocicettivi determinino la sensazione dolorosa e ne indicano il grado d'intensità.

L'apparato nocicettivo è costituito da:

- 1) i nocicettori periferici;
- 2) il primo neurone;
- 3) la DREZ (giunzione fra primo e secondo neurone);
- 4) il secondo neurone (che forma le vie lemniscali ed extralemniscali);
- 5) il terzo neurone;
- 6) il quarto neurone.

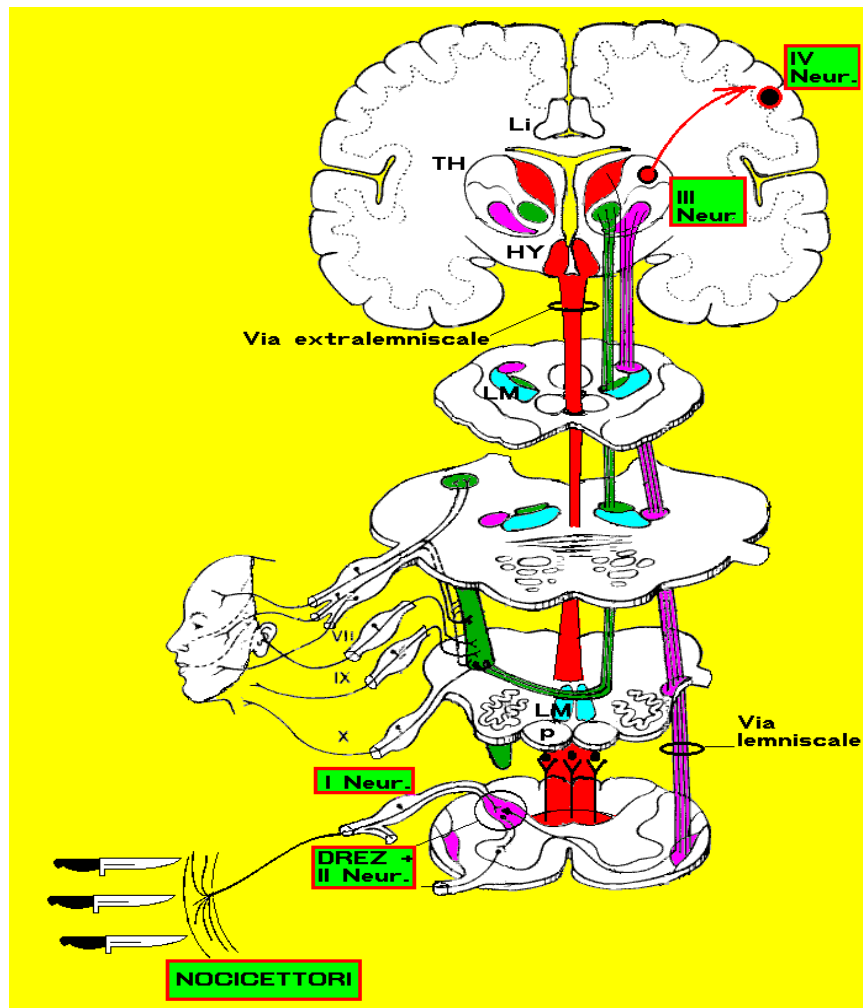


Immagine tratta da Orlandini G. (1996)

### 1) I nocicettori periferici

Il primo neurone è eccitato nella sua estremità distale dagli stimoli meccanici, termici e chimici che sono applicati sui tessuti e i metaboliti algogeni prodotti dal danno tissutale. Il primo neurone si comporta quindi, come un “recettore” che converte lo stimolo in attività elettrica che si propaga in tutta la fibra nervosa.

Le terminazioni nervose possono raccogliere anche stimoli diversi da quelli nocicettivi e sono considerabili non come recettori specifici per il dolore, ma “specializzati” nell’acquisire informazioni nocicettive.

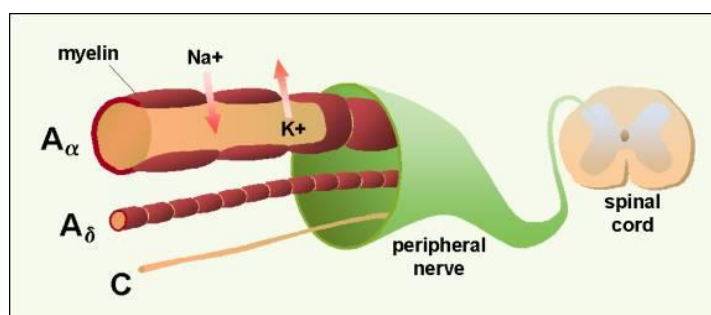
Nel 1906 Sir Charles S. Sherrington diede a queste terminazioni specializzate, il nome di “nocicettori”.

I nocicettori possono essere classificati come:

a) nocicettori unimodali meccanici  $A\delta$  (meccano-nocicettori) che rispondono soprattutto a stimoli meccanici intensi come quelli dovuti a oggetti appuntiti o taglienti che procurano lesioni dei tessuti. Tali recettori sono distribuiti su un campo recettoriale di circa  $0,5\text{ cm}^2$  rappresentato da un insieme di punti sensibili, sono collegati alle fibre mieliniche  $A\delta$ . Tra i nocicettori unimodali meccanici vi sono:

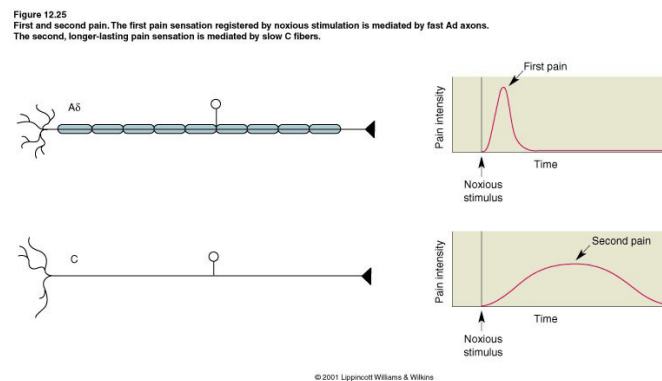
- nocicettori meccano-termici A che si ritiene siano i nocicettori che segnalano la prima sensazione di dolore e si attivano ad una soglia di stimolazione termica attorno ai  $45^\circ\text{C}$ . Essi rispondendo sia agli stimoli meccanici intensi che alle alte temperature; - *nocicettori termici e chimici A* è dimostrato che il 50% dei nocicettori  $A\delta$  rispondono solo a stimoli chimici o termici e non meccanici.

b) nocicettori polimodali C meccanici-termici-chimici. I nocicettori polimodali sono collegati alle fibre C amieliniche e rispondono a stimoli meccanici, termici e chimici di alta intensità. Le fibre C hanno i loro corpi cellulari collocati nel ganglio spinale ed entrano nel corno dorsale. Subito dopo si dividono e percorrono un tratto spinale dorsale e ventrale per andare a far sinapsi in una specifica zona detta sostanza gelatinosa. La soglia di eccitazione termica è compresa fra  $38\text{-}50^\circ\text{C}$ . La risposta dei nocicettori polimodali diminuisce o aumenta e la loro risposta allo stimolo subisce una riduzione quando lo stesso stimolo viene ripetuto con intervalli minori di 10 minuti. In caso contrario essa, aumenta progressivamente durante l'applicazione dello stimolo producendo l'iperalgnesia correlata al danno tessutale. Il 30% dei nocicettori C rispondono solo a stimoli chimici o termici.



## 2) Il primo neurone

Il neurone che collega i tessuti periferici tramite i nocicettori, ai neuroni centrali del tronco encefalico e del midollo spinale, viene definito come primo neurone. Il primo neurone è formato da fibre nocicettive  $A\delta$ ,  $A\beta$  e C specificatamente fibre a velocità media di conduzione dello stimolo di 15 m/secondo, da fibre tattili e propriocettive e da fibre mieliniche con velocità media di conduzione dello stimolo di 1 m/secondo (Bonica, 1990). Il “fenomeno del doppio dolore” (Bowsher, 1997) viene causato dalla velocità di conduzione dello stimolo delle fibre  $A\delta$  che risulta 15 volte superiore alla conduzione delle fibre C. Questo implica una doppia percezione separate da un breve intervallo. la prima (“primo dolore”) è avvertita solo a livello della cute e delle mucose ed è una sensazione di puntura, la seconda (“secondo dolore”) si verifica in una sensazione mal localizzata avvertita sia a livello dei tessuti più profondi che nella cute.



La totalità dei primi neuroni danno origine ai nervi periferici che si differenziano in viscerali e somatici. Questi neuroni penetrano nel midollo spinale oppure nel tronco encefalico. A livello periferico quindi, i nervi sono ben distinti tra di loro, nelle vicinanze del nevrasse s’incontrano e sono inglobati nella stessa struttura, il nervo radicolare. Si distinguono due tipi di primo neurone, quello riconducibile ai nervi spinali, che veicola le afferenze nocicettive del tronco, degli arti e del collo e quello dei nervi cranici, che veicola le afferenze craniofacciali.

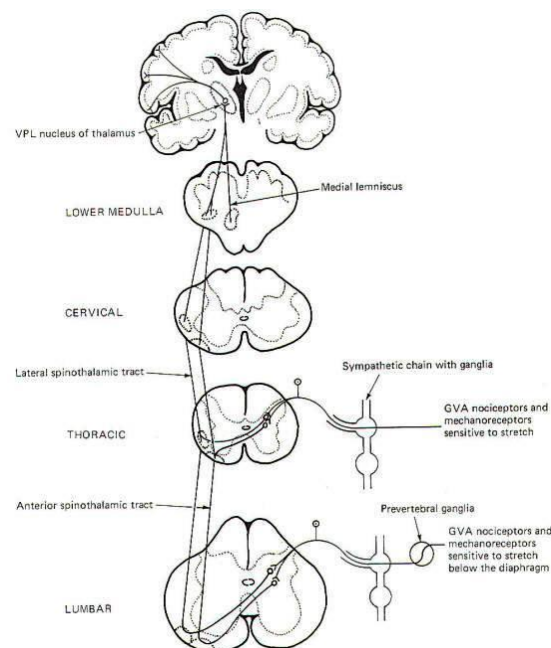
## 3) La DREZ

La DREZ (*dorsal root entry zone*) è la zona d’ingresso del primo neurone afferente nel sistema nervoso centrale. In questa regione (corno dorsale del midollo spinale, soprattutto la parte del

tronco proveniente dal nucleo caudale) occorre la trasmissione sinaptica tra il primo e il secondo neurone e la modulazione delle afferenze nocicettive.

#### 4) Il secondo neurone

Nella zona marginale della sostanza grigia risiede il soma del secondo neurone. Da esso hanno origine le fibre ascendenti che portano l'informazione al talamo. La via ascendente nocicettiva primaria si differenzia in tre gruppi anatomici: I) la via lemnisco spinale, II) il sistema extralemniscale; III) le vie afferenti accessorie.



### I. La via lemnisco-spinale

I fasci spinotalamico laterale, spinomesencefalico e spinoreticolare costituiscono la via nocicettiva afferente primaria definita “lemnisco spinale o sistema anterolaterale”.

Il Fascio spinotalamico laterale decussa nella commessura bianca anteriore per finire contro lateralmente nel quadrante anteriore. È costituito dai fasci neo e paleo-spinotalamico. Il fascio neospinotalamico trasmette le informazioni sensitive e descrittive del dolore a livelli talamici. Il fascio paleospinotalamico è il più numeroso dei fasci spinotalamici ed è la via filogeneticamente più ancestrale, termina nel nucleo ventro-postero-laterale del talamo, dove afferiscono anche le vie



afferenti provenienti dalle colonne dorsali che trasmettono la sensibilità tattile superficiale e la sensazione algica articolare.

Il fascio spinomesencefalico conduce gli stimoli di dolore rendendoli localizzabili e riconoscibili anche dal punto di vista dell'intensità. Composto da fibre che decussano salendo nel quadrante anterolaterale e dorsolaterale del midollo fino al mesencefalo e terminano sui tubercoli quadrigemini superiori, sui nuclei di Darkschewitz, Edinger-Westphal, intracollicolare e del collicolo superiore, che si intersecano sul talamo mediale.

Le cellule del fascio spinoreticolare emettono fibre di piccolo calibro che s'intersecano a X sulla linea mediana e in parte ascendendo omolateralmente e terminando su vari nuclei reticolari mesencefalici. Queste cellule fanno parte del sistema ascendente multisinaptico, che a sua volta termina nel talamo mediale.

## II. Il sistema ascendente extralemniscale

La via extralemniscale o sistema ascendente multisinaptico è identificata come una delle vie nocicettive centrali dell'elaborazione algica. In questa via decorrono le fibre reticolo spinali che regolano molte funzioni vegetative come gli atti respiratori, ma non vi sono probabilmente fibre che veicolano le informazioni nocicettive.

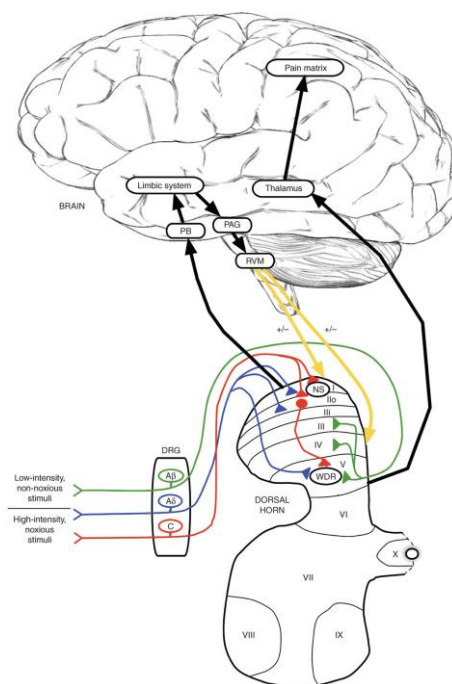
## III. Le vie afferenti nocicettive accessorie

Il dolore può essere condotto anche tramite vie sussidiarie che comprendono vie per la conduzione del dolore epicritico (cordoni posteriori, in cui vi sono anche vere fibre nocicettive che, salgono omolateralmente per raggiungere i nuclei dei cordoni posteriori nel bulbo e fascio spinocervicale) e protopatico (tratto di Lissauer) si estende per tutta la lunghezza del midollo unendosi terminalmente al tratto spinale del trigemino, che pur essendo fibre molto corte contribuiscono ugualmente a formare una via ascendente accessoria della nocicezione.

### 5) Terzo neurone e quarto neurone

Il terzo neurone proietta a livello dei nuclei dorso-mediali, non direttamente sulla corteccia, infatti la sua sede è nel talamo a livello dei nuclei ventro-postero laterale (VPL) e ventro-postero mediale

(VPM). Il quarto neurone nocicettivo ha sede nella corteccia. La corteccia sarebbe a sua volta suddivisa in aree distinte, deputate rispettivamente al riconoscimento delle componenti sensoriale-discriminativa, che si trova nel solco centrale e si suddivide a sua volta in 4 aree secondarie; la numero tre si trova nella circonvoluzione post-centrale del lobo parietale o solco post-centrale. Molto meno importante, per quel che concerne il riconoscimento della componente sensoriale-discriminativa del dolore, è la “*secondary somatosensory area*”. Per quel che riguarda la percezione della sgradevolezza dell’esperienza del dolore, quindi, la sofferenza, che mette in atto consequenzialmente meccanismi di evitamento del dolore stesso (componente affettivo-motivazionale del dolore), sarebbero responsabili gli stimoli che percorrono le vie paleo-spinotalamiche poste nella porzione mediale del quadrante anterolaterale del midollo e a livello corticale la corteccia cingolata anteriore che è parte del lobo libico (Marchand, 2008), l’insula e l’amigdala.



Elaborazione del dolore dalla periferia al centro . Fibre afferenti primarie (Ab-, Ad-, C) trasportano l’impulso dalla periferia, attraverso la radice dorsale dei gangli (DRG) e nel corno dorsale del midollo spinale . Le fibre nocicettive si trovano soprattutto nella porzione superficiale del corno dorsale (lamina I–II). Queste fibre innervano l’area parabrachiale e il grigio periacqueduttale. Da qui le vie discendenti attivano ed elaborano l’impulso a livello spinale. I neuroni della V lamina elaborano a livello talamico e le varie regioni corticali che formano la matrice del dolore (somatosensoriale primaria e secondaria, insulare, cingolo anteriore, e corteccia prefrontale) vengono attivate.

R. D’Mello and A. H. Dickenson (2008) Spinal cord mechanisms of pain. Br. J. naesth. (2008) 101 (1): 8-16

Il sistema endogeno anti nocicettivo è composto da diverse vie discendenti la cui attività inibisce i neuroni che hanno origine dal fascio spinotalamico.

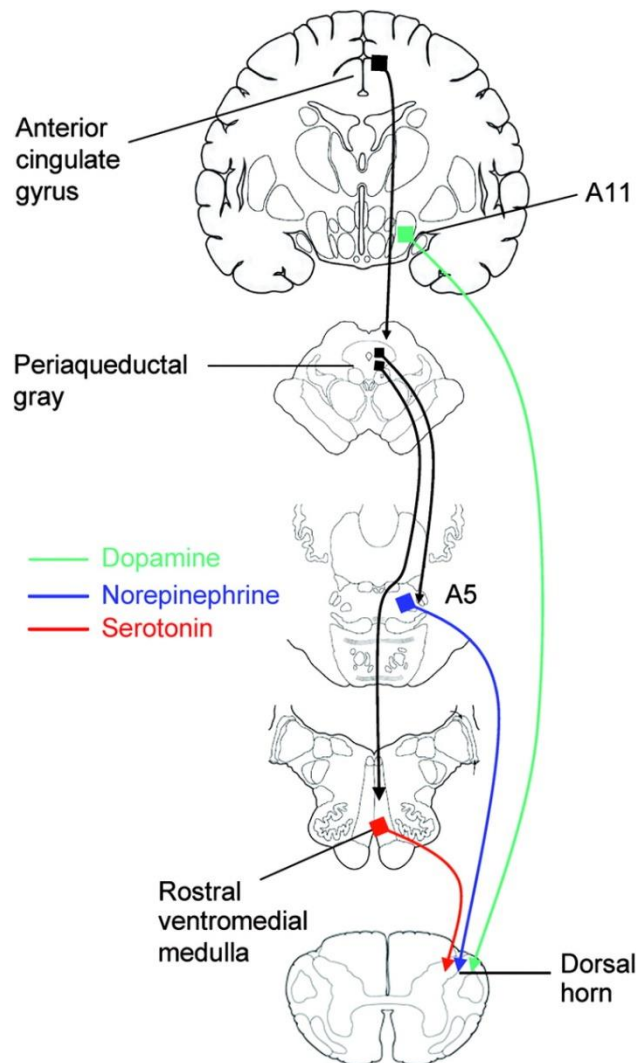


Immagine tratta dal sito: <http://humanphysiology.academy/Neurosciences%202015/Chapter%203/P.3.2p%20Pain%20Pathways.html>

I nuclei del rafe che sono localizzati nella lunghezza mediana del bulbo e la formazione periacqueduttale, nella linea mediana del medio encefalo, danno origine a proiezioni dirette e indirette ai neuroni del bulbo e del corno dorsale del midollo spinale, che hanno un'azione inibitoria per i neuroni nocicettivi spinotalmici e trigeminotalamici. Questo sistema si divide in sottoinsiemi che fanno uso di oppioidi endogeni e in quelli che invece, non ne fanno uso. Gli oppioidi endogeni sono neuro peptidi e tra questi si possono elencare le encefaline, la dinorfina e le beta-endorfina e le endomorfine che attivano i recettori per gli oppioidi che esercitano normalmente un'azione inibitoria sulle vie nocicettive con due meccanismi d'inibizione.

Il primo meccanismo che agisce a livello presinaptico e la cui azione è sui terminali delle fibre afferenti nocicettive, blocca la liberazione dei trasmettitori eccitatori, quali la sostanza P. Il secondo meccanismo agisce, invece, a livello postsinaptico inibitorio e lo fa riducendo i livelli di adenosina monofosfatociclico (AMPC).

I più importanti recettori per gli oppioidi sono MU1 e MU2, K1, K2 e K3, DELTA 1 e DELTA 2. I recettori MU sono responsabili dell'analgesia soprasspinale; i recettori KAPPA: sito preferito di legame delle endorfine, a prevalente distribuzione corticale e spinale, sono i responsabili dell'analgesia spinale; i recettori DELTA: distribuiti sia nel midollo sia in sede centrale sono presenti soprattutto nell'amigdala dove sembrano essere responsabili delle emozioni e connessi con l'affettività; i recettori SIGMA sono di recente scoperta; i recettori NMDA: sono inseriti lungo vie nocicettive "plastiche, che possono influenzare la percezione dolorosa e la risposta agli oppioidi.

Ci sono differenti teorie su come un neurotrasmettitore inibitorio attiva le vie discendenti. Una di esse prevede che a livello mesencefalico e spinale, il sistema discendente nocicettivo sia sottoposto al controllo inibitorio degli interneuroni inibitori. Un'altra modalità di attivazione del sistema discendente, che non viene mediata dagli oppioidi, è rappresentata da uno tra i differenti tipi di stress che causa la analgesia da stress.

Il neurotrasmettitore della serotonina viene usato da molti neuroni dei nuclei del reffe ed essa inibisce i neuroni nocicettivi ed è una parte importante del sistema endogeno nocicettivo. Altri neuroni localizzati nel tronco encefalico liberano le catecolamine, quali la noradrenalina. Il ruolo delle catecolamine è anch'esso quello di inibitore dei neuroni nocicettivi.

### **2.3 Fisiologia del sistema algico**

Come tutte le cellule nervose il passaggio delle informazioni percettive avviene mediante il meccanismo dei potenziali d'azione. Nei nocicettori la trasduzione dello stimolo meccanico, termico o chimico in un'attività elettrica è avviata dai cambiamenti ionici che lo stimolo induce

negli ambienti intra ed extra-cellulare. Il potenziale di riposo delle cellule nervose regge la sua negatività intorno ai  $-70\text{mV}$ . La membrana cellulare possiede dei "canali ionici" che, a seconda del loro stato di apertura o chiusura, consentono o no il passaggio degli ioni (Na, K, Cl) che a loro volta, causano la polarizzazione o la depolarizzazione della membrana: quando la cellula è a riposo i canali ionici per il Na sono chiusi (Zeilhofer, 2005). Uno stimolo deve raggiungere una soglia minima per innescare il potenziale d'azione e successivamente, determina l'apertura di un certo numero di canali della membrana cellulare, che provoca l'ingresso di ioni Na, portando alla depolarizzazione della membrana. Questo causa una reazione a catena di apertura di canali ionici, provocando un'ulteriore depolarizzazione e la conseguente apertura di altri canali ionici. Questa reazione a catena prosegue con ritmo sempre più incalzante fino a produrre il massivo ingresso di ioni Na nella cellula. Si determina così l'esplosiva depolarizzazione detta "potenziale transmembrana d'azione" che porta all'inversione del Potenziale di riposo (da  $-70$  a  $+40\text{mV}$ ). La depolarizzazione termina quando all'apice del Potenziale di azione, il gradiente elettrico attrae il Na fuori dalla cellula. I canali ionici per il Na tendono infine a chiudersi. Dopo l'apice del Potenziale di azione, un rapido ingresso di ioni K ripristina la polarizzazione della membrana cellulare entrando, quindi, nella fase discendente del Potenziale di azione (Delmas, 2005). La cellula deve però recuperare il K perduto durante la fase di ripolarizzazione ed espellere il Na introdotto durante la fase di depolarizzazione per essere in grado di produrre un nuovo Potenziale di azione. Se ciò non avviene, il Potenziale di azione si esaurisce progressivamente fino a non essere più provocabile.

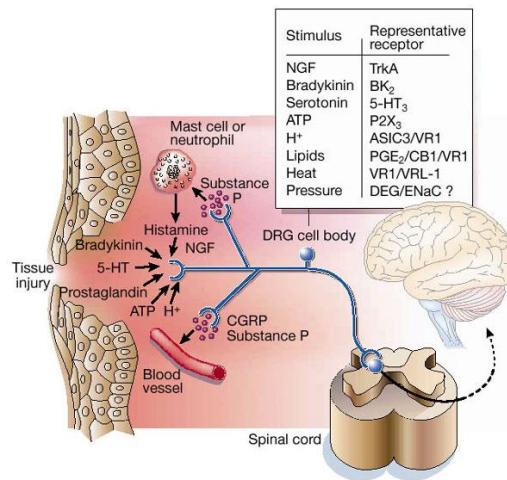


Immagine tratta da :

Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210.

## 2.4. La conduzione assonale degli stimoli nocicettivi

L'attivazione eccitatoria dei nocicettori, nelle fibre nervose afferenti è generata da un'attività elettrica centripeta. Essa avviene perché le cariche positive presenti nella membrana vengono attratte dalle cariche negative della zona adiacente depolarizzata, generando un potenziale generatore. In altre parole, un flusso di ioni Na parte dalle zone depolarizzate e s'indirizza verso quelle adiacenti polarizzate determinando in queste ultime una parziale depolarizzazione.

La membrana ha dunque, un'aumentata permeabilità agli ioni Na che entrano nelle cellule e completano la depolarizzazione. In questo modo la scossa elettrica del potenziale di azione, si sposta dal luogo d'origine a quello immediatamente adiacente. Dopo il rapido ingresso del Na nella cellula si ha l'espulsione del K ed il riequilibrio ionico ad opera della pompa del sodio. Tutto questo avviene all'interno delle fibre mieliniche, nelle quali il processo di depolarizzazione è continuo come la conduzione. Nelle fibre mieliniche invece, la conduzione elettrica si verifica con un andamento saltatorio, da un nodo di Ranvier a quello successivo dove si trovano i canali ionici per il Na. La mielina infatti, si comporta come un isolante ed impedisce gli scambi ionici. La conduzione saltatoria consente un avanzamento dello stimolo più veloce ed economico. Quando la membrana assonale si è depolarizzata serve un certo periodo, definito come refrattario, prima che possa essere rieccitata.

Il Potenziale d'azione procede verso una sola direzione, centripetamente per le fibre afferenti e centrifugamente per le efferenti, il flusso di ioni invece, procede in modo ortodromico.

### **2.5.I neurotrasmettitori e la trasmissione sinaptica dell'informazione nocicettiva**

Il potenziale d'azione, una volta giunto alla porzione terminale dell'assone afferente, determina l'apertura delle vescicole sinaptiche contenenti i neurotrasmettitori (acetilcolina, noradrenalina, sostanza P, glutammato. ecc..). Attraversata la fessura sinaptica, i neurotrasmettitori vengono a contatto con specifici recettori della membrana post-sinaptica che determina la depolarizzazione chimica della membrana post sinaptica e trasferisce l'impulso nervoso al neurone. Sia sulla membrana pre-sinaptica che su quella post-sinaptica può avere luogo uno stimolo con effetto eccitatorio o inibitorio.

La facilitazione post-sinaptica consiste nel processo della conduzione dello stimolo da un neurone a quello successivo. In particolare il neurotrasmettitore provoca l'eccitazione della membrana post-sinaptica e combinandosi con il recettore produce un aumento della permeabilità di questa membrana per il Na.

L'inibizione post-sinaptica avviene grazie all'intervento degli interneuroni inibitori che agiscono direttamente sul soma cellulare e sui dendriti del secondo neurone iperpolarizzando queste cellule e rendendole meno eccitabili.

Tramite il meccanismo dell'iperpolarizzazione del neurone afferente primario si ha una ridotta eccitabilità dello stesso (è richiesto uno stimolo più intenso per avviare un PTA) però si favorisce la trasmissione sinaptica perché, essendo necessario uno stimolo più intenso per avviare il PTA nell'afferente primario, questo ha maggiore ampiezza per cui è maggiore la quantità di neurotrasmettitore liberato.

L'inibizione presinaptica è un meccanismo che si attua mediante una depolarizzazione dell'afferente primario, si aumenta l'eccitabilità di quest'ultimo che scarica all'arrivo di un impulso

di minore grandezza, ma produce un PTA di minore ampiezza (fino al blocco del PTA) per cui si liberano minori quantità di neurotrasmettitore (fino al blocco della trasmissione sinaptica).

## 2.6 Anatomia del sistema algico negli animali non umani

In questa parte del capitolo verrà descritto il sistema algico negli animali non umani con particolare interesse alle strutture anatomo-fisiologiche sulle quali esso si basa.

La classificazione delle varie tipologie del dolore negli animali, come visto in precedenza, non sono differenti da quelle identificate per gli umani, anche se bisogna naturalmente tenere in debito conto il fatto che il substrato neuronale su cui si poggiano è differente nei diversi animali.

Il circuito del dolore negli animali non umani coinvolge diverse strutture anatomo-fisiologiche: le fibre periferiche, la formazione reticolare, l'ipotalamo, l'amigdala, il talamo, i trasmettitori midollari e le strutture cerebrali.

Come negli umani il sistema algico degli animali si distingue in due apparati quello nocicettivo e quello anti nocicettivo.

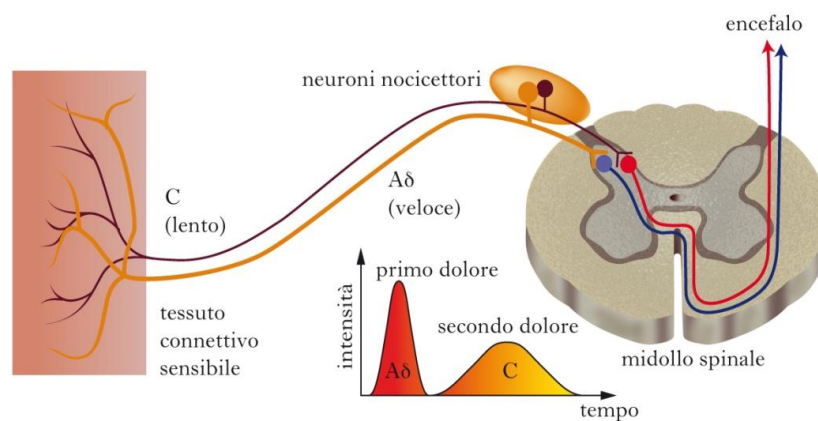


Immagine tratta dal sito [http://www.treccani.it/enciclopedia/nocicettore\\_\(Dizionario-di-Medicina\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/nocicettore_(Dizionario-di-Medicina)/)

Gli input dolorosi partono dai nocicettori e sono condotti mediante fibre nocicettive, dalla sede di stimolazione verso il midollo spinale attraverso sistemi che hanno diverse modalità di conduzione.

Le fibre nocicettive sono:

- *Fibre A,  $\alpha$  e  $\beta$*  mielinizzate, che hanno una velocità di conduzione alta, (40-100 m/sec) sono fibre la cui mielina è interrotta dai nodi di Ranvier. Questa configurazione è responsabile della

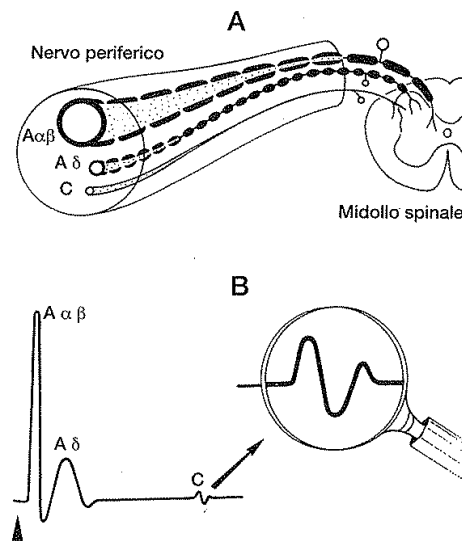


condizione dell'impulso in modalità "saltatoria" (l'impulso si propaga da un nodo all'altro). Sono quindi responsabili della propagazione dell'impulso doloroso acuto.

-Fibre  $\delta$  mielinizzate, ma più sottili, a minore velocità di conduzione (4-40 m/sec).

-Fibre C prive di guaina mielinica, con una conduzione più lenta responsabili della propagazione dell'impulso doloroso sordo e mal localizzato.

Questi diversi gruppi di fibre possono essere attivati mediante stimolazione elettrica di un nervo cutaneo. Le fibre sono facilmente distinguibili in quanto presentano velocità di conduzione dell'impulso molto differenti tra loro.



Oltre alla vera e propria elaborazione nocicettiva, la sensazione algica provoca alcuni riflessi autonomi indipendenti dalla coscienza e dalla volontà dell'individuo che li prova. Insieme ai nuclei sensitivi dei nervi cranici una parte fondamentale del tronco encefalico è costituita dalla formazione reticolare che è sede di molti nuclei del tronco encefalico che mediano la vigilanza e le funzioni omeostatiche nocicettive.

Nel corso dell'evoluzione la formazione reticolare (FR) si è dimostrata un substrato filogeneticamente molto arcaico. Presente sia nei pesci che negli anfibi nella forma dei somata delle cellule giganti di Mueller (nuoto e fuga) e di Mauthner (sistema lineare e vestibolare) è

conservato nella fisiologia di tutti i vertebrati. Tutti i vertebrati hanno infatti, una via spinoreticolare che passa attraverso il quadrante ventrale, che comprende a sua volta, le vie spinotettali, spinocerebellari e spinotalamiche. Molte di queste vie negli anfibi e nei rettili terminano nella zona ventrale del talamo.

Sono due le vie ascendenti importanti che raggiungono la FR nell'elaborazione del dolore, la via spinoreticolare e la via spinomesencefalica. In corso di dolore gli stimoli nocicettivi alterano alcune funzioni vegetative come respirazione, pressione ematica, frequenza cardiaca, termoregolazione e sudorazione, tutte funzioni gestite anche dal FR. Le vie discendenti del dolore che coinvolgono la FR sono di tipo inibitorie e fanno sinapsi nei nuclei del rafe. In questo modo si viene a creare una fitta rete di connessioni che coinvolgono la FR che una volta stimolata, può o meno causare risposte viscerali e vegetative quasi contemporanee, all'inizio del processamento nocicettivo.

Nel ratto, ad esempio, il nucleo dorsale reticolare sembrerebbe essere una tappa fondamentale nell'elaborazione nocicettiva termica, grazie alla sinapsi del fascio spinocervico-reticolo-talamico (Gall, 2000).

Nella comprensione e nello studio del dolore negli animali non umani si devono tenere in considerazione non solo le conseguenze sensitive, affettive e comportamentali, ma anche tutti i riflessi causati dal sistema nervoso autonomo. Sarebbe quindi, utile concentrare l'attenzione sull'ipotalamo (HYP) considerato centralina omeostatica del sistema nervoso. L'HYP ha circuiti integrati e agisce partecipando allo scatenamento di risposte endocrine, regola meccanismi che regolano il piacere o la sgradevolezza grazie alla liberazione di oppioidi endogeni, molecole con un meccanismo arcaico che è filogeneticamente condiviso. I principali nuclei dell'HYP negli anamnioti (pesci e anfibi) sono due: l'HYP vero e proprio e l'area preottica, negli amnioti (rettili, uccelli e mammiferi) sono riconoscibili undici differenti aree (Butler, 2005). Nel ratto la zona ipotalamica laterale non è considerata solo quella lateralmente al fornice, ma anche la porzione

mediale (Franklin 2007). Nel gatto e nel cane l'HYP è posizionato ancora più anteriormente rispetto all'ipofisi.

Nell'uomo e nei primati l'ipofisi è situata direttamente sotto l'HYP questo perché vi è un accorciamento anteroposteriore del cranio. Il coinvolgimento nell'elaborazione del dolore dell'HYP, avviene non soltanto come partecipante al sistema nocicettivo, ma come sede diretta di nocicezione. L'HYP fa anche parte del sistema nocicettivo discendente ed inibitorio, come sede di elaborazione degli impulsi provenienti dal sistema limbico. Nel HYP laterale, l'80% dei neuroni danno una risposta diretta agli stimoli dolorosi (Dafny, 1996), esiste anche una via discendente inibitoria denominata ipotalamo spinale, dove agiscono neurotrasmettitori come le endorfine e le dinorfine. Nel ratto è stato dimostrato che nel nucleo ipotalamico paraventricolare si raggiunge un'analgia acuta del dolore attraverso la via ipotalamospinale ossitocinergica e una analgesia del dolore cronico, grazie alla via ipotalamospinale non oppioidosinergica (Cecchetto, 1988).

Le fibre nocicettive contenute nei nervi periferici raggiungono le radici dorsali del midollo spinale dove fanno sinapsi a livello dei gangli rachidiani. Arrivati ai corni dorsali questi assoni si ramificano dividendosi in collaterali ascendenti e discendenti fino a formare quello che viene identificato come fascicolo dorso-laterale di Lissauer. Gli assoni di questo fascicolo prendono contatto sinaptico con il neurone sensitivo secondario sito nella sostanza gelatinosa di Rolando e nello strato dorsale del corno posteriore. Gli assoni dei neuroni sensitivi secondari danno luogo ad almeno 5 vie:

1. il fascio spino-talamico diretto o fascio spino-talamico laterale ovvero fascio neospino-talamico nel complesso sistema laterale del dolore i cui neuriti secondari scendono fino ad incrociare la linea mediana nella commessura bianca anteriore che si colloca nella parte laterale a formare appunto il fascio spino-talamico diretto, che ascende e arriva al nucleo ventrale posterolaterale (VPL) del talamo.
2. Il fascio spino-cervico-talamico o fascio di Morin. Il cui primo neurone termina nel corno posteriore del midollo spinale mentre, il secondo forma fasci spino-cervicali che terminano nei

nuclei laterali del segmento cervicale. Da cui parte il terzo neurone che va a formare il fascicolo cervico-talamico di Morin che a sua volta incrocia nel bulbo e termina nel VPL da qui, il quarto neurone arriva alla corteccia cerebrale somestesica.

3. Il fascicolo spino-talamico indiretto o sistema mediale del dolore è il prolungamento centrale del neurone sensitivo primario e termina nella porzione grigia del corno posteriore. Gli assoni del neurone sensitivo secondario si collocano nella porzione anteriore laterale dei cordoni spinali e ascendono fino al bulbo mesoencefalico.

L'ubicazione del fascio spino talamico è particolarmente importante dal punto di vista clinico per via degli evidenti deficit che si vengono a creare successivamente alle sue lesioni.

La via della sensibilità scende in modo ipsilaterale, una lesione spinale monolaterale produrrebbe la perdita di sensibilità nella parte del corpo sottostante alla lesione. Le vie della sensibilità dolorifica e termica invece, si incrociano diventando controlaterali. La diminuzione della sensazione dolorifica si osserverà nella parte opposta alla lesione che sarà vicino alla porzione priva di sensibilità. Questa perdita dissociata della sensibilità è molto utile per comprendere l'ubicazione precisa della lesione.

4. Un insieme di fibre del dolore che seguirebbero la via dei cordoni posteriori di Goll e Burdach. Il fascio gracile di Goll racchiude le fibre che derivano dalla metà superiore del corpo. Dai nuclei di Goll e Burdach prede origine il neurone che incrocia e attraversa il lemnisco mediale che termina nel nucleo VPL del talamo.
5. Un contingente craniale identificato dal sistema trigeminale che raccoglie le fibre termo dolorifiche.

Il messaggio nocicettivo diventa sempre più difficile da seguire mano a mano che risale nel sistema nervoso centrale.

Il talamo è una grossa struttura costituita da un aggregato di nuclei che stabilisce collegamenti tra sistemi afferenti e corteccia cerebrali. Esso è formato dalle seguenti porzioni:

- a. epitalamo, suddiviso a sua volta in abenula, nucleo paraventricolare, nuclei del pretetto,

b. talamo dorsale,

c. talamo ventrale che comprende: il nucleo genicolato laterale, ventrale e il nucleo reticolare.

Nel talamo i nuclei, che costituiscono il bersaglio principale degli assoni delle vie della sensibilità dolorifica e termica, si trovano nel complesso ventrale posteriore (VP). Inoltre, questi assoni ricevono i nuclei ventro-postero-mediale (VPM) e ventro-postero-laterale (VPL). I nuclei del talamo VPM ricevono informazioni nocicettive dalla faccia, i neuroni del nucleo VLP ricevono le suddette informazioni dal resto del corpo.

La dicotomia tra dolore sensoriale e affettivo sembra trovare una sua collocazione nella corteccia cerebrale, ma l'opinione che la corteccia non partecipi in toto alla percezione delle sensazioni algiche è supportata da un lato dai risultati negativi ottenuti dall'asportazione corticale atta a lenire i dolori indomabili e dall'altro dall'inefficacia delle stimolazioni elettriche della corteccia per provocare sensazioni dolorifiche. Una delle ipotesi plausibili per spiegare queste contraddizioni potrebbe essere il fatto che numerose regioni della corteccia cerebrale intervengono nell'elaborazione del dolore. La corteccia somestesica è in parte responsabile degli aspetti sensoriali del dolore, ed è proprio in questa regione che proiettano i neuroni del complesso del talamo.

Negli aspetti emozionali legati al dolore entrano in gioco altri fasci ascendenti; questi ultimi proiettano, dopo avere toccato regioni profonde del cervello, nel sistema limbico e nel lobo frontale. Svariate osservazioni cliniche successive all'asportazione o lesione del lobo frontale, sembrano confermare questa teoria.

Dal punto di vista anatomico, come è facilmente constatabile, non esistono sostanziali differenze tra il sistema algico umano e degli animali non umani e che quindi, esista una continuità evolutiva che non ha alterato un sistema di difesa necessario e già funzionale alla sopravvivenza delle specie.

Il substrato fisiologico ugualmente non registra variazione di nota, ulteriormente dimostrando come le strutture alla base della trasmissione del dolore siano condivise e trasferite ereditariamente in modo invariato in tutti gli animali, compresi gli umani.

## **2.7. Il dolore: comparazione tra umani e animali**

In questa ultima parte del capitolo s'intende riportare alcuni studi comparativi che dimostrano la continuità evolutiva tra animali umani e non, nella percezione del dolore, a supporto della evidenza che dal punto di vista biologico nell'evoluzione delle specie si è mantenuto inalterato il substrato anatomico-fisiologico del dolore anche nella specie *Homo sapiens*, poiché esso è considerato come adatto alla sopravvivenza e mantenuto geneticamente pressoché inalterato, a garanzia del mantenimento di un tratto reputato funzionale ed essenziale per garantire la possibilità di sottrarsi a stimoli nocivi.

Ciò che risulta evidente da uno studio delle strutture del sistema algico umano e non umano ad una semplice azione comparativa, viene ulteriormente dimostrato dagli studi proposti a maggiore conferma della veridicità e dell'idea che esista e sia mantenuto pressoché inalterato il sistema algico dei non-umani negli umani e che ciò sia riconducibile al patrimonio genetico comune che l'uomo condivide già con i pesci.

L'anatomia e la fisiologia del dolore negli umani, la natura degli input nocicettivi e dei circuiti del dolore (Hunt, 2001), così come le specifiche regioni cerebrali, come la corteccia cingolo insulare, prefrontale e anteriore sono ben conosciuti sia negli umani che negli esseri animali non umani (Baliki et al. 2006; Davis, 2013).

Ciò che è evidente da questi studi è che più si scende nella scala evolutiva e il substrato neuronale differisce con quello umano e più vengono a mancare quelle che sono le regioni cerebrali specifiche coinvolte nella elaborazione cognitivo-emotiva e sociale del dolore.

Un esempio di quanto appena affermato viene dallo studio di Baliki e colleghi (2013) che hanno dimostrato, tramite l'uso di immagini funzionali (DTI) che negli umani il nucleo accumbens

nell'emisfero destro, è diviso in due parti latero-rostrale (putative core *pcore*) e medio-caudale (putative shell, *pshell*) con differenti connettività strutturali alle regioni prefrontali e subcorticali limbiche che sono l'una collegabile all'altra e la prima segnala il giungere di una ricompensa, ma anche la percezione del dolore termico e l'altra indica la cessazione del dolore che registra l'analgesia come una ricompensa. Questa divisione non sarebbe, invece, dimostrabile né nei roditori come marmotte e ratti, né nei primati come i macachi.

Negli studi scientifici, in generale, vengono sottolineate omologie sia nella struttura che nelle risposte agli stimoli dolorosi nel cervello umano e di altri mammiferi (si veda Hunt, 2001 per le linee discendenti del dolore; Djouhri, 2004 per le vie afferenti; Apkarian et al. 2006 per la circuiteria del dolore).

Altri vertebrati come uccelli, rettili, pesci (Sneddon; 2006) e anfibi, hanno un insieme di circuiti periferici e spinali simili a quella degli umani, ma non le regioni cerebrali specifiche coinvolte nell'elaborazione del dolore.

Studi recenti di Key (2016) indicano l'impossibilità per i pesci di sentire il dolore e la sofferenza, poiché non posseggono la corteccia cerebrale, che secondo l'autore sarebbe la sede cerebrale della percezione del dolore. La loro risposta agli stimoli dolorosi quindi, si fermerebbe alla nocicezione, poiché mancano della struttura atta a processare le componenti coscienti della sensazione dolorosa.

In risposta a tale articolo i neuroscienziati Antonio e Hanna Damasio (2016) del Brain and Creativity Institute of the University of Southern California di Los Angeles confutano tale tesi perché affermano che non sia solo la corteccia a elaborare il dolore, ma che siano coinvolte anche strutture subcorticali quali l'insula, che sarebbe una piattaforma corticale che consente la comunicazione del sistema corticale dei sentimenti con le differenti cortecce cognitive e motorie correlate. Essi affermano che non sia solo la corteccia a garantire la sensazione algica, ma che le strutture subcorticali e perfino l'intero sistema nervoso periferico ed enterico contribuiscano all'esperienza del dolore e che quindi, essa sia ugualmente possibile nei pesci.

Gli invertebrati, ma anche animali primitivi come la sanguisuga *Hirudo medicinalis* e la lumaca marina *Aplysia californica* (Walters, 1981), condividono meno somiglianze con gli umani come i nocicettori e certi neurotrasmettitori (Allen 2004).

Molte strutture riferite all'elaborazione del dolore sono state rintracciate nel gatto già dal 1952 e similmente si conservano in tutti i mammiferi (Voogd, 2011). Le vie ascendenti somatosensitive mostrano origini simili sia nel gatto che nei primati, tanto che semplificando si dice che le vie spinotalamiche dai mammiferi derivino dall'evoluzione di una catena monosinaptica a una multisinaptica altamente collateralizzata. (Voogd, 2011). Nel ratto e nel gatto vi è un nucleo mediale che si distingue nel nucleo talamico submedius (Sm), la cui parte dorsale è fondamentale ed essenziale componente nocicettiva ascendente che però attiva un circuito inibitorio. Questo circuito si attiva solo dopo nocicezione persistente o viscerale. I neuroni del nucleo Sm posseggono ampi campi recettivi bilaterali e non hanno gradualità di risposta all'intensità dello stimolo. Le proiezioni dei neuroni del nucleo Sm sono specifiche per la nocicezione e la termosensibilità. (Ericson, 1996). Questo conferma che il gatto percepisce il freddo e il caldo come l'essere umano in una percezione continua, ovvero l'uno come riduzione dell'altro (Norrzell, 1999).

Gli studi di Bliss e colleghi (2016) hanno utilizzato modelli del dolore acuto e cronico nei roditori per dimostrare che in essi, come negli umani, l'aumento dello stress relativo al dolore cronico, sia collegabile ad una iperattivazione della corteccia cingolata anteriore, che causerebbe l'attivazione di "*kainate receptors (KARs)*" e di "*metabotropic glutamate receptors*" (mGluRs).

Per ciò che riguarda il sistema dei nocicettori e le sostanze o modulatori periferici (ione idrogeno e potassio, istamina, acetilcolina, prostaglandine, sostanza P) e centrali (serotonina, kinine, prostaglandine, sostanza P, endorfine, encefalina) liberati dalla stimolazione dei nocicettori, si è constatato che esse sono pressoché uguali, sia qualitativamente che quantitativamente negli animali umani e non umani (Wooten, 2014; Dubin e Patapoutin, 2010). Di seguito riportiamo le due tabelle inserite nel lavoro di Dubin e Patapoutin (2010) in cui sono indicati i dati relativi, sia



alle principali classi di fibre nocicettive C sensibili al dolore meccanico nella prima e di calore nella seconda (Table 1), che le maggiori classi di fibre nocicettive A sensibili al dolore meccanico e di calore (Table 2) con una comparazione tra umani e alcune tipologie di mammiferi.

Dall'esame dei dati relativi alle varie tipologie di fibre in relazione agli umani e ai primati non umani è possibile notare come essi siano pressoché simili. I dati riportati in tabella sono stati raccolti da molti studi differenti e riportati nella bibliografia di riferimento dai due studiosi ai quali è possibile fare riferimento per approfondimenti.

**Table 1**

Major heat and/or mechanosensitive nociceptor C-fiber classes

	Mechanical sensitivity		Mechanical insensitivity		References
	C-MH	C-M	C-H	C-MH <sub>i</sub> ("silent")	
Percentage observed	35–approaching 100	10–15	5–10	10–25	25, 50, 67
CV (m/s)	0.8–1.0 (human, monkey); ~0.5 (mouse)	0.84 (human); ~0.5 (mouse)	0.81 (human); 0.87 (monkey); 0.35 (mouse); slower than mechanically sensitive C-fibers)	0.80 (human); 0.82 (monkey); slower than mechanically sensitive C-fibers	25, 50, 55, 123, 124
Correlation of heat response and PR	Yes/repeated stimulation sensitizes (hairy, not glabrous)	NA	Unknown	NA	24, 67, 106
Heat threshold	39°C–51°C	NA	42°C, 48°C (>C-MH)	NA	50, 55, 67, 123, 124
Correlation of mechanical response to punctuate stimulation and PR	Static: no; accelerating: yes	Accelerating: yes	NA	NA	24, 125
Mechanical threshold	30 mN (human); 25 mN (monkey); 17 mN (mouse)	30 mN (human); 18 mN (mouse)	High	High	25, 26, 50, 55
Correlation of tonic pinch response to tonic pinch and PR	Yes; initial pain; adapting	Yes; initial pain; adapting	Yes: slow development of pain; sensitization; perhaps indirect	Yes: slow development of pain; sensitization; perhaps indirect	9, 18, 126
Electrical stimulation of axon → flare	No: uninjured skin Yes: UV-B-treated skin	No: uninjured skin	Yes: restricted to receptive field	Yes	127–130
Known chemical activators	Cap → TRPV1 (transient); AITC → TRPA1 (58%); diversity of chemical activators: e.g., pH)	AITC → TRPA1 (36%)	Cap → TRPV1 (prolonged); histamine, BK, PGE2	Cap → TRPV1 (prolonged); AITC → TRPA1, 32%; MH sensitivity unmasked by CAP; histamine, BK, PGE2	16, 25, 60, 124, 131
Effect of injury/inflammation	Nonuniform changes in activity after burn: hypoalgesia (glabrous); sensitization (hairy)	Unknown	Inflammation: hyperalgesia; sensitive to mechanical stimuli after injection of inflammatory soup; BK: sensitization	Thresholds for mechanical and heat stimuli in "sensitive" range; sensitization to suprathreshold stimuli	26, 60, 106, 123, 124, 128, 132
Comments	Heat responses independent of TRPV1; may provide neural code for magnitude judgments of heat pain; contribute to stimulus localization		Responsible for TRPV1-heat hyperalgesia; not capable of precise localization of stimulus	May be "C-H" fibers with higher heat thresholds or peripheral endings deeper in the skin	50, 124

Classification of nociceptors on the basis of mechanical sensitivity varies among investigators using different cut-off values and methods. For clarity, cold-sensitive fibers are not included. Cap, capsaicin; CV, conduction velocity; PR, human subject pain ratings; +, immunoreactive.

**Table 2**  
Major heat and/or mechanosensitive nociceptor A-fiber classes

	A-MH II	A-MH I	A-M	References
Percentage observed	~10 (hairy skin)	~20 (hairy skin)	15–50	50, 55
CV (m/s)	11, 15 (monkey)	11, 25 (monkey)	14 (monkey)	55, 57
Correlation of heat response and PR	Yes; response is transient (rapid onset [ $<1$ s], early peak discharge [ $<1$ s], adapting); fatigue to repeated stimuli	Yes: long latency to respond and late peak discharge; shows sensitization	NA	55
Heat threshold	43°C–47°C	$>53$ °C	NA	55
Correlation of mechanical response to punctuate stimulation and PR	Yes but with threshold offset	YES	YES	78, 132
Mechanical threshold	11–15 bar (monkey)	3.7–5 bar (monkey)	8.2 bar (monkey); 25 mN (mouse)	50, 55, 59
Known chemical activators	Cap → TRPV1	Cap insensitive	Cap insensitive	57, 59
Effect of injury/inflammation	Unknown	Burn: heat sensitization, hyperalgesia in glabrous skin; may mediate 2° punctate mechanohyperalgesia	Punctate hyperalgesia; may mediate 2° punctate mechanohyperalgesia	19, 55, 130, 133
Comments	Mediates first pain to heat and provides precise localization of stimulus; not observed in glabrous skin; eliminated in skin desensitized by Cap	Mediates 2° punctate hyperalgesia due to central sensitization; May contribute to slowly developing pain to heat	Mediates 2° punctate hyperalgesia due to central sensitization; Most TRPV2 <sup>+</sup> but insensitive to 54°C; HTMs	50, 55, 78, 130

For clarity, A-H and A-MH<sub>1</sub> ("MIA," ref. 26), which give long-lasting responses to capsaicin (57), are not included in this table. HTM, high threshold mechanoreceptor.

Uno studio di Georgopoulos (1976) aveva già dimostrato in 47 esperimenti sui primati (*Machaca mulatta* e *Machaca speciosa*) con, in questi ultimi, fosse presente la stessa tipologia di fibre che si trovano negli umani e come esse avessero la stessa misure conduttività.

Frot e colleghi (2013) hanno registrato le risposte intracerebrali in pazienti epilettici in 40 diversi siti M1 in risposta sia a stimoli nocutori che non nocutori e hanno dimostrato che vi sono anche negli umani risposte localizzate a tali stimoli nelle aree motorie, evidenza che era stata precedentemente suggerita essere presente nei primati dallo studio di Dum e colleghi (2009).

Zeng e colleghi nel 2015 hanno dimostrato con il loro studio, come la sensibilità agli stimoli termici sia uguale sia negli umani che nei primati della specie *rhesus*.

Molti modelli animali sul dolore neuropatico sono stati creati per lo studio fisiologico di questa tipologia di dolore per essere, poi, usati come punto di partenza per la ricerca di potenziali metodi analgesici utilizzabili nel trattamento del dolore neuropatico negli umani, indicando con chiarezza che questa comparazione è ritenuta possibile, poiché a livello anatomico, fisiologico e biochimico le risposte alla sollecitazione dolorosa è ritenuta simile.

Tra questi studio vi è quello di Jaggi e colleghi (2011) che hanno raccolto e catalogato 27 tipi differenti di modelli animali di dolore neuropatico studiati su animali quali il ratto, il topo, il porcellino d'india e il cane.

Per ciò che riguarda la nocicezione chimica, uno studio del 2010 di Kang e altri, ha dimostrato che la nocicezione chimica, cioè la possibilità di rilevare sensorialmente le sostanze chimiche potenzialmente dannose, viene attivata da un recettore chiamato TRPA1 che nell'essere umano, è localizzato nei tessuti del naso, della bocca, della pelle, dei polmoni e dell'intestino e che la risposta difensiva è rimasta evolutivamente inalterata, così come dimostrato dai loro studi sui recettori corrispondenti nella *Drosophila*.

Mediante tecniche bioinformatiche è stato ricostruito dai ricercatori l'albero filogenetico della proteina TRPA1 fino a 700 milioni di anni fa ed è stato scoperto che un nuovo ramo di questo albero si è formato almeno 500 milioni di anni fa e che quello di TRPA1, possedeva tutte le caratteristiche necessarie alla rilevazione chimica già allora, che sono state conservate nella maggior parte degli animali, uomo incluso, nella rilevazione delle sostanze chimiche potenzialmente nocive.

S. no.	Name of model	Principle of injury	Species	Reference(s)
1	Axotomy (complete sciatic nerve)	Complete transection of sciatic nerve	Rats	9,12-14
2	Chronic constriction injury	Four loose ligatures around sciatic nerve	Rats, mice	17-20
3	Partial sciatic nerve ligation (Seltzer)	Tight ligation of one-third to half of sciatic nerve	Rats, mice	28,29,32
4	Spinal nerve ligation	(i) Tight ligation of L5, L6 spinal nerves (ii) tight ligation of L7 spinal nerve	Rats, <i>Macaca fascicularis</i>	36,37 44
5	Spared nerve injury	Axotomy of tibial and common peroneal nerves	Rats, mice	45,46,50
6	Tibial and sural nerve transection	Axotomy of tibial and sural nerves	Rats	53,54
7	Ligation of common peroneal nerve	Ligation of common peroneal nerve	Mice	57
8	Sciatic cryoneurolysis	Freezing of the sciatic nerve	Rats	58,59
9	Caudal trunk resection	Resection of caudal trunk	Rats, mice	63,64,67
10	Sciatic inflammatory neuritis	Injection of zymosan, HMG, TNF-alpha around sciatic nerve	Rats, mice	70-73
11	Cuffing-induced sciatic nerve injury	Implantation of polyethylene cuff around sciatic Nerve	Rats, mice	78,80,81
12	Photochemical-induced sciatic nerve	Thrombosis in small vessels supplying sciatic nerve by photosensitizing dye and laser	Rats, mice	85,87

13	Laser-induced sciatic nerve injury	Radiation mediated reduction in blood supply to	Rats	89	Questi sono alcuni studi esemplifica tivi che possono sostenere scientificamente l'affermazi one che non vi sia
14	Weight drop or contusive spinal cord	Dropping a weight over the exposed spinal cord	Rats, mice	98-100	
15	Excitotoxic spinal cord injury	Intraspinal injections of excitatory amino acids	Rats, mice	107,110	
16	Photochemical spinal cord injury	Thrombosis in blood vessels supplying the spinal cord by photosensitizing dye and laser	Rats	112	
17	Spinal hemisection	Laminectomy of T11-T12 segments.	Rats	92,116	
18	Drugs-induced				
(a)	Anti-cancer agents (vincristine, oxaliplatin, paclitaxel)	Direct injury of drugs to the nerves of peripheral nervous system	Rats, mice, guinea pigs	131,135,143, 158,165,168,1	
(b)	Anti-HIV agents (2,3-dideoxycytidine, didanosine)		Rabbits, rats	188,189,191	
19	Diabetes-induced neuropathy	Persistent hyperglycemia-induced changes in the nerves	Rats, mice	194,199,200,2	
(a)	Streptozotocin-induced			204,212,216,2	
(b)	Genetic models				
20	Bone cancer pain models				
(a)	Femur, calcaneus, tibial, humerus cancer pain	Inoculation of cancerous cells into respective bones	Rats, mice	230,231,244,2	
(b)	Neuropathic cancer pain	Growing a tumor in vicinity of sciatic nerve	Mice	232,237	
(c)	Skin cancer pain	Injection of melanoma cells in plantar region of hind paw	Mice	250	
21	HIV-induced neuropathy	Delivery of HIV-1 protein gp120 to sciatic nerve	Rats	254,255	
22	Post-herpetic neuralgia				
(a)	Varicella Zoster virus	Injection of viral infected cells in the footpad	Rats, mice	261,262,265,2	
(b)	Herpes simplex virus	Depletion of capsaicin-sensitive			
(c)	Non-viral model	Afferents with resiniferotoxin	Rats	267,268	
23	Chronic ethanol	Administration of ethanol over extended period (around 70 days)	Rats	269,270	
24	Pyridoxine-induced	Administration of high dose pyridoxine for long Period	Dogs, rats	279,284	
25	Trigeminal Neuralgia	Compression of trigeminal ganglion	Rats	288,289]	
		chronic constriction injury to infra-orbital nerve	Rats	291	
26	Orofacial pain	Injection of formalin, carragenan into temporomandibular joints and maxilla	Rats, mice	294,297	
27	Acrylamide-induced	Administration of acrylamide for prolonged period	Rats	302,303	

una sostanziale differenza nella struttura anatomo-fisiologica del sistema algico in animali umani e non. Si riporta la tavola dei principali modelli animali e i riferimenti bibliografici inseriti nella bibliografia dagli autori.

Nel capitolo successivo si studieranno le componenti comportamentali del dolore sia negli animali umani che non umani, sempre in via comparativa, per individuare le basi etologiche del comportamento animale sotto la pressione dell'esperienza di dolore.

## Capitolo 3

### COMPARAZIONE COMPORTAMENTALE DEL DOLORE

#### 2.3. Introduzione

Come visto in precedenza, l'esperienza del dolore si distingue in due momenti: il primo momento in seguito di un danno reale o presunto nell'organismo, il secondo momento in cui si mettono in moto risposte biochimiche specifiche, che si attivano solo se la sensazione dolorosa giunge alla soglia di allarme.

L'impulso doloroso arriva attraverso le vie algiche alle sedi centrali cerebrali e viene percepito come dolore, assumendo una dimensione soggettiva, legata anche al contesto emotivo e relazionale in cui il dolore viene vissuto.

Negli umani la comunicazione verbale è un mezzo fondamentale per la comprensione del dolore ed è il fondamento delle pratiche terapeutiche, ma l'osservazione attenta non solo dei comportamenti posti in essere dall'individuo che prova dolore e anche di tutti i dati oggettivi che sono ad esso correlabili, sono uno strumento di comprensione e terapeutico importante.

Negli animali non umani la comunicazione verbale manca per cui, per una valutazione del dolore bisogna basarsi soprattutto sull'osservazione dei comportamenti e dei dati che possono essere rilevabili in maniera oggettiva e relazionabili alla sensazione di dolore.

Per comprendere lo stato di dolore, quindi, sono state create delle scale di valutazione che sono differenti per gli umani e i non umani anche se per la valutazione del dolore nel mondo animale ci si basa sulla continuità evolutiva tra gli animali umani e gli animali non umani, soprattutto mammiferi.

Pur facendo riferimento ad un processo evuzionistico, molti studi sul processamento del dolore a livello soggettivo, risultano molto complessi nel mondo degli animali non umani e di difficile interpretazione, anche se non vi è ormai dubbio che gli animali soffrano.

In questo capitolo si riporteranno le principali scale di valutazione utilizzate negli umani adulti e nei bambini, i sistemi di valutazione del dolore negli animali e le relative scale, perché possano evidenziarsi in via comparativa quali sono i comportamenti che animali umani e non pongono in essere quando sottoposti ad un evento che provoca dolore.

### **3. VALUTAZIONE DEL DOLORE NEGLI UMANI**

#### **3.1. Valutazione del dolore negli adulti**

Negli umani la valutazione soggettiva (Jensen e Karoly, 1992) è ritenuta più funzionale perché evita la dimostrata sottostima derivante da una valutazione esterna che invece, si ritiene indispensabile per i soggetti non in grado di esprimersi verbalmente in maniera coerente come neonati, bambini, disabili cognitivi e mentali e anziani con patologie come la demenza.

Le scale per la valutazione del dolore anche nel caso di animali non umani, prendono in considerazione le molteplici componenti del dolore; sensoriale, affettivo, cognitivo e comportamentale.

Le scale di misurazione del dolore negli umani, così come nel caso degli animali non umani, possono essere uniparametriche (o unifattoriali o unidimensionali) e multiparametriche (multifattoriali o multidimensionali). Questa divisione dipende dal numero di parametri che la scala prende in considerazione. Le scale uniparametriche in particolare fanno riferimento ad un solo valore: presenza o assenza del dolore. Per quanto riguarda, invece, le scale multiparametriche valutano contemporaneamente non solo lo stato algico in sé, ma anche tutti i fattori che ne vengono influenzati: l'interazione con l'ambiente, le modificazioni comportamentali e caratteriali. Ad ogni parametro preso in considerazione viene assegnato un punteggio e tutti i parametri rilevati vengono, poi, sommati per ottenere un valore totale.

I sistemi di valutazione nell'adulto (Hawker e al., 2011) sono:

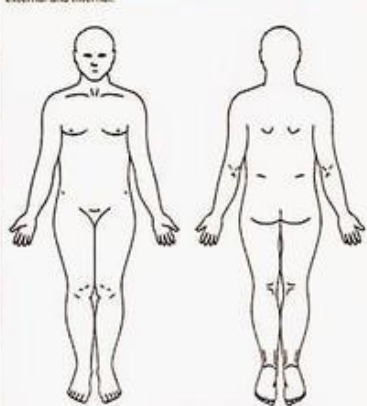
1. La Visual rating scale (VSL) che è una scala a punteggi che il soggetto assegna partendo da “nessun dolore” valore 0, al peggior dolore possibile.

2. La Numerical rating scale (NRS) che è composta da una serie di numeri che vanno da 0 a 10 o da 0 a 100 e il soggetto sceglie il numero che meglio corrisponde alla sua sensazione dolorosa.
3. La Visual analogue scale (VAS) è costituita da una linea di 10 centimetri orizzontale o verticale con due punti di inizio e fine, che corrispondono all' "assenza di dolore" e al "dolore peggiore mai sentito". Il soggetto indica il punto di dolore che rappresenta il dolore percepito.
4. La McGill Pain Questionnaire (Melzack, 1975). Sono 102 termini che descrivono differenti aspetti del dolore, i termini sono, poi, divisi in tre classi sensoriale, emotivo-affettivo e valutativo e sedici sottoclassi con parole qualitativamente simili. Ad essa viene aggiunta una VSR per indicare l'intensità del dolore che si prova nel momento presente e un disegno di un corpo umano visto davanti e dietro per indicare le localizzazioni del dolore.

**FIGURE 10-2 The McGill Pain Questionnaire**

**Part 1 Where Is Your Pain?**

Please mark on the drawing below, the areas where you feel pain. Put E if external, or I if internal, near the areas which you mark. Put EI if both external and internal.



**Part 2 What Does Your Pain Feel Like?**

1 Flickering	2 Jumping	3 Pricking	4 Sharp
Quivering	Flashing	Boring	Cutting
Pulsing	Shooting	Drilling	Lacerating
Throbbing		Stabbing	
Beating		Lancinating	
Pounding			
5 Pinching	6 Tugging	7 Hot	8 Tingling
Pressing	Pulling	Burning	Itchy
Gnawing	Wrenching	Scalding	Smearing
Camping		Searing	Stinging
Crushing			
9 Dull	10 Tender	11 Tiring	12 Sickening
Sore	Taut	Exhausting	Suffocating
Hurting	Ranping		
Aching	Splitting		
Heavy			
13 Fearful	14 Punishing	15 Wretched	16 Annoying
Frightful	Grueing	Blinding	Troublesome
Terrifying	Cruel		Miserable
	Vicious		Intense
	Killing		Unbearable
17 Spreading	18 Tight	19 Cool	20 Nagging
Radiating	Numb	Cold	Nauseating
Penetrating	Drawing	Freezing	Agonizing
Piercing	Squeezing		Dreadful
	Tearing		Torturing

**Part 3 How Does Your Pain Change With Time?**

1. Which word or words would you use to describe the pattern of your pain?

1 Continuous	2 Rhythmic	3 Brief
Steady	Periodic	Momentary
Constant	Intermittent	Transient

2. What kind of things relieve your pain?

3. What kind of things increase your pain?

**Part 4 How Strong Is Your Pain?**

People agree that the following 5 words represent pain of increasing intensity. They are:

1 Mild	2 Discomforting	3 Distressing	4 Horrible	5 Excruciating
--------	-----------------	---------------	------------	----------------

To answer each question below, write the number of the most appropriate word in the space beside the question.

1. Which word describes your pain right now? \_\_\_\_\_
2. Which word describes it at its worst? \_\_\_\_\_
3. Which word describes it when it is least? \_\_\_\_\_
4. Which word describes the worst toothache you ever had? \_\_\_\_\_
5. Which word describes the worst headache you ever had? \_\_\_\_\_
6. Which word describes the worst stomach-ache you ever had? \_\_\_\_\_

Source: Reprinted from *McGill Pain Questionnaire* from *PAIN*, VI: 277-299, © 1975 with permission from International Association for the Study of Pain.



Le parole usate si raggruppano in quattro sezioni da 1 a 10=sensoriale; da 11 a 15 = affettivo; valutazione =16 ; varia = da 17 a 20. Il valore delle parole corrisponde al suo posto nella lista e il totale dei punti è l'indice di valutazione del dolore. L'intensità attuale del dolore è calcolata su una scala da 0a5.

5. La Start form del McGill Pain Questionnaire (SF.MPQ) format da solo 15 parole che rappresentano delle parti del suddetto questionario che riguardano sia qualità sensoriali che affettive della sensazione dolorosa.
6. La Descriptor differential scale che valuta in modo separato l'intensità sensoriale, il fastidio causato dal dolore provato. Esso è costituito da dodici descrittori posti al centro di una scala di 21 punti che procede dal segno meno a più a indicazione dei livelli di dolore. Si assegna un punteggio da 0 (-) a 20 (+).
7. La Brief pain inventory, descrittori che riguardano l'intensità del dolore e la conseguente limitazione funzionale.

Altri approcci sono quello comportamentale e quello fisiologico che però sono considerati di scarsa valenza perché non sempre correlati all'autovalutazione come nel caso dei soggetti di altra cultura.

### 3.2. Sistemi di valutazione del dolore nei bambini

Per i bambini entro i diciotto mesi, privi della possibilità di comunicare verbalmente lo stato soggettivo di dolore, si utilizzano come elementi di valutazione:

- i parametri fisiologici, come la tachicardia, la vasocostrizione periferica, diaforesi, la dilatazione delle pupille e l'aumento della secrezione di catecolamine e ormoni adrenocorticoidi, che però non sono direttamente e univocabilmente correlabili al dolore. Si ritiene che esista una sensazione dolorosa quando si hanno cambiamenti dei parametri fisiologici dal 10% al 20 %.

- i parametri comportamentali: l'espressione facciale, l'agitazione motoria, i cambiamenti del comportamento generali e specifici come il sonno.

Scale di valutazione del dolore per questo periodo evolutivo sono: la Neonatal Facial Coding System (Grunau and Raig,



1986) che valuta le espressioni facciali che indicano la presenza del dolore, e la Infant Body Coding System (Dael e al., 2012) che valuta l'agitazione motoria.

Si utilizzano anche degli strumenti definiti come multidimensionali poiché tengono in considerazione parametri diversi, tra essi vi sono:

- la CRIES (Krechel e Bildner,1995) che fa una valutazione dell'espressione, del pianto, dell'assenza del sonno, della saturazione di ossigeno, della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

DATE/TIME							
<b>Crying</b> - Characteristic cry of pain is high pitched. 0 - No cry or cry that is not high-pitched 1 - Cry high pitched but baby is easily consolable 2 - Cry high pitched but baby is inconsolable							
<b>Requires O<sub>2</sub> for SaO<sub>2</sub> &lt; 95%</b> - Babies experiencing pain manifest decreased oxygenation. Consider other causes of hypoxemia, e.g., oversedation, atelectasis, pneumothorax) 0 - No oxygen required 1 - < 30% oxygen required 2 - > 30% oxygen required							
<b>Increased vital signs (BP* and HR*)</b> - Take BP last as this may awaken child making other assessments difficult 0 - Both HR and BP unchanged or less than baseline 1 - HR or BP increased but increase in < 20% of baseline 2 - HR or BP is increased > 20% over baseline.							
<b>Expression</b> - The facial expression most often associated with pain is a grimace. A grimace may be characterized by brow lowering, eyes squeezed shut, deepening naso-labial furrow, or open lips and mouth. 0 - No grimace present 1 - Grimace alone is present 2 - Grimace and non-cry vocalization grunt is present							
<b>Sleepless</b> - Scored based upon the infant's state during the hour preceding this recorded score. 0 - Child has been continuously asleep 1 - Child has awakened at frequent intervals 2 - Child has been awake constantly							
<b>TOTAL SCORE</b>							

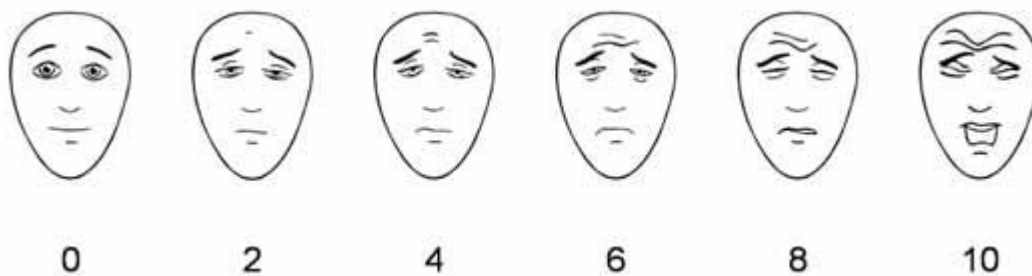
- il Premature Infant Pain Profile che per valutare il dolore utilizza 7 indicatori che includono, comportamento, fisiologia e indicatori contestuali.

Per i bambini in età prescolare che non usano correttamente il linguaggio e che quindi richiedono uno sforzo interpretativo da parte di chi effettua i test di valutazione, e che inoltre, non possono comprendere concetti astratti e hanno anche difficoltà nel quantificare l'intensità del dolore che soffrono, si usa come strumento valutativo il disegno del corpo di un bimbo e il bimbo deve

mettere un punto dove percepisce il dolore e fino a dove lo sente e gli si chiede di usare colori diversi per indicarne l'intensità.

Un altro strumento è il Poker Chip Tool nel quale si consegnano al bimbo quattro gettoni, 1 gettone indica una parte di dolore e gli altri, più grandi di dimensioni, indicano il dolore più grande e al bimbo si richiede di prendere tanti gettoni quanti corrispondono al dolore che sente.

Nella Faces pain scale si forniscono al bambino disegni di facce che esprimono diversi gradi di dolore, poste in posizione casuale.

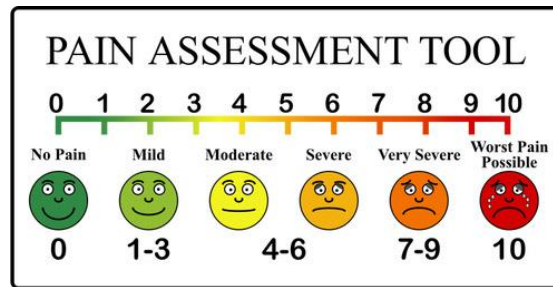


La Oucher scale associa foto di bambini con crescente livello di dolore ad una *Visual Analogue Scale* che è considerata valida per bimbi da 3 a 12 anni.



Oucher scale. Tratta da <http://www.oucher.org>

Altre VAS sono: il termometro del dolore, la Analogue Chromatic Continuous Scale, la Word-Graphic Scale.



*Analogue Chromatic Continuous Scale*

Per bambini e adolescenti che sono in grado di comunicare verbalmente sia l'intensità che la qualità del dolore si usano gli strumenti di valutazione utilizzati per gli adulti.

### **3.3. Sistemi di valutazione del dolore negli animali non umani**

Nelle sindromi algiche degli animali un'accurata indagine semeiologica assume particolare importanza. A differenza però di quanto accade nell'uomo, negli animali l'obiettiva valutazione del dolore risulta particolarmente difficile sia per la mancanza di un linguaggio condiviso e sia perché gli animali a volte, spaventati dalla figura del ricercatore e dall'ambiente del laboratorio, non manifestano lo stato algico, oppure al contrario lo enfatizzano. Ad esempio, alcune specie come conigli e porcellini d'india rimangono immobile (*freezing*), davanti a osservatori sconosciuti.

Anche negli animali la percezione algica è caratterizzata da uno specifico dinamismo e risente di molteplici influenze come, ad esempio, quelle ambientali, sociali e comportamentali (Mathews, 2000) risultando assai complessa e soggettiva.

Ad esempio, le tipologie di scala impiegate in laboratorio sono le stesse scale impiegate nella medicina umana però riadattate in quanto non si può utilizzare il mezzo primario di comunicazione verbale di cui generalmente l'uomo si serve. Non è infatti, possibile utilizzare la scala SDS, detta anche scala di valutazione verbale, la scala preferita e più usata nella medicina umana, analogamente non possono essere utilizzate in veterinaria le scala, VNS NRS (scale numeriche verbali).

Negli animali la scala di dolore più utilizzata è la VAS (scala visuale analogica). Ha la stessa struttura della scala impiegata nella medicina umana, ma in questo caso è l'osservatore che decide la corrispondenza del grado di dolore che ritiene avere individuato nell'animale.

**Tab. II.** Scale del dolore utilizzate in Medicina veterinaria. *Pain score used in veterinary medicine.*

Scala Descrittiva Semplice	<i>Simple Descriptive Scale</i>	SDS
Scala Numerica Verbale	<i>Verbal Numeric Scale o Numerical Rating Scale</i>	VNS NRS
Scala Visuale Analogica	<i>Visual Analogic Scale</i>	VAS
Scale Multiparametriche	<i>Multifactorial Pain Scale</i>	MFPS

Schema tratto da: Bianchi, E., Leonardi, L., Breggi, G., & Melanie, P. (2003). Le scale del dolore come ausilio nell'interpretazione dello stato algico del cane. *Annali della Facoltà di Medicina veterinaria*, 56, 267-277.

Non potendo quindi, essere l'animale in prima persona a comunicare il suo stato algico, l'impiego di un estraneo nella valutazione delle sensazioni soggettive dolorifiche, rende la scala poco obbiettiva e osservatore-dipendente. Le scale multiparametriche sono compilate come griglie ed è l'osservatore che effettua le misurazioni iniziando in prima istanza, dalla valutazione dei valori fisiologici del soggetto come la frequenza cardiaca (Wright-Williams et al. 2007), la respirazione, la temperatura, annotando l'andamento in termini di aumento o diminuzione. Poi, l'osservatore sposta la sua attenzione sui comportamenti del soggetto, stato sensorio, attività fisica (Malavasi et al. 2006), posizioni e atteggiamenti particolari, non tenendo in considerazione, in un primo momento, l'ambiente in cui esso si trova e/o le persone che lo circondano l'attenzione si concentra sull'atteggiamento interattivo indotto dall'osservatore e viene valutato come il soggetto reagisce alle manipolazioni.

L'animale viene pesato e sono controllati il consumo di cibo e acqua (Liles and Flecknell 1992, 1993a, b), così come si procede al controllo di urinazione o defecazione nel luogo dove l'animale è tenuto. Queste osservazioni vengono di solito effettuate ogni 30-60 minuti e il protocollo di osservazione viene ogni volta ripetuto. Bisogna ricordare che i segni descritti possono anche dipendere da altre cose che non siano il dolore e che essi variano tra animali della medesima specie e tra ceppi e razze diversi.

Qui di seguito si riporta uno schema dei segni che bisogna tenere in conto nella valutazione del dolore negli animali tratto dal sito della National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (<http://nas-sites.org/animal-pain/how-to-recognize-pain-in-animals/> )

Sign	Explanation
Guarding	The animal alters its posture to avoid moving or causing contact to a body part, or to avoid the handling of that body area.
Abnormal appearance	Different species show different changes in their external appearance, but obvious lack of grooming, changed posture, and a changed profile of the body can all be observed. In species capable of some degree of facial expression, the normal expression may be altered.
Altered behavior	Behavior may be depressed; animals may remain immobile, or reluctant to stand or move even when disturbed. They may also exhibit restlessness (e.g., lying down and getting up, shifting weight, circling, or pacing) or disturbed sleeping patterns. Large animal species may grunt, grind their teeth, flag their tail, stomp, or curl their lips (especially sheep and goats). Primates in pain often roll their eyes. Animals in pain may also show altered social interactions with others in their group.
Vocalization	An animal may vocalize when approached or handled or when a specific body area is touched or palpated. It may also vocalize when moving to avoid being handled.
Mutilation	Animals may lick, bite, scratch, shake, or rub a painful area.
Sweating	In species that sweat (horses), excessive sweating is often associated with some types of pain (e.g., colic).
Lack of Appetite	Animals in pain frequently stop eating and drinking, or markedly reduce their intake, resulting in rapid weight loss.

### 3.1. Particolarità animali nel processamento del dolore

La comprensione dell'espressione del dolore animale riferendosi ad una particolare specie, deve tenere conto della conoscenza dei *phyla* da parte dell'osservatore e soprattutto, occorre distinguere tra dolore negli animali selvatici e dolore nelle specie addomesticate (Price, 1999). La transizione da vita selvatica a vita addomesticata porta a modificazioni fenotipiche e genotipiche

degli individui e di conseguenza, diversi approcci di osservazione ed interpretazione. Oltre all'utilizzo di scale e metodiche di valutazione del dolore, un punto fondamentale si riferisce alla conoscenza delle innumerevoli espressioni comportamentali specie-specifiche del dolore animale. In questa parte del capitolo si intende fornire una disamina dei comportamenti specifici nelle diverse specie animali, dagli invertebrati ai vertebrati, in risposta alla sensazione di dolore.

### **3.2.2 I comportamenti del dolore negli animali**

Un punto fondamentale per la comprensione del dolore può essere tenere in considerazione lo sviluppo filogenetico del cervello anche semplicemente da un punto di vista morfologico e dalla destinazione di alcune aree cerebrali che evidenziano il passaggio da una semplicità di elaborazione e alle corrispondenti aree corticali specialistiche, estendendoci fino alle aree associative parallele e proporzionali allo sviluppo dei ventricoli e della corteccia cerebrale nell'uomo e nei primati (Robinson, 1997). Nei pesci si è scoperto come gli stimoli algici siano registrati da nocicettori localizzati sulla cute del muso e che questi ultimi siano in grado di generare attività neurali che possono essere registrate elettrofisiologicamente e che hanno conseguenze comportamentali e alterazioni fisiologiche (Braithwaite, 2007). I pesci teleostei ad esempio, possiedono un sistema nocicettivo simile a quello che vertebrati terrestri (Oidtmann, 2001).

Una ricerca condotta da Sneddon (2003) dimostra che i recettori del dolore dei pesci hanno le stesse proprietà dei recettori dei mammiferi, tuttavia non c'è accordo tra i ricercatori a riguardo. Secondo Sneddon ai pesci a cui veniva iniettato nelle labbra una soluzione salina strofinavano le labbra sulla ghiaia, ma non si verificavano variazioni nell'alimentazione e nel nuoto. Se invece ai pesci si iniettava nelle labbra acido acetico essi impiegavano molto più tempo a strofinare le labbra sulla ghiaia e interrompevano l'alimentazione. Questo studio confermerebbe che i pesci mettano in atto dei comportamenti di evitamento del dolore. Rose e colleghi (2012) sostengono

invece, che i pesci non provano dolore, così come noi lo intendiamo, essi distinguono il dolore vero e proprio dalla nocicezione con conseguente reazione di evitamento. Secondo la Rose, il dolore propriamente inteso, è legato a sentimenti più elaborati legati a funzioni cerebrali superiori. Le ricerche a riguardo sono tuttavia esigue e i dati troppi discordanti quindi, non si può ancora affermare con certezza se i pesci provino o no dolore. Sicuramente l'elaborazione del dolore a livello cerebrale è differente dal dall'elaborazione della paura, infatti molti pesci attivano comportamenti di paura e comportamenti di assuefazione ad essa. Di fatto però la nostra distanza filogenetica da alcuni animali rende ancor più difficile individuare in loro come e quando viene percepito il dolore.

I comportamenti come quelli di avversione, riflessi di retrazione e strofinamento dell'area dolorante sono le principali espressioni di dolore negli anfibi, inoltre, questi ultimi sembrano essere particolarmente sensibili ai cambiamenti elettrolitici dell'acqua (Gilbert, 2001).

Quello che distingue gli anfibi dai vertebrati tetrapodi terrestri è l'organizzazione del telencefalo. Questo è caratterizzato da un pallium non limbico molto piccolo situato tra quello ippocampale laterale e quello mediale e dalla mancanza di circuiti talamo-palliali (Butler, 2006). Molte ricerche hanno evidenziato la presenza, negli anfibi, di un apparato nocicettivo che risponde all'effetto dei farmaci analgesici agonisti (Brenner, 1994). Queste ricerche sono state effettuate nella *Rana pipiens* utilizzando il riflesso di retrazione dell'arto come indicatore alla reazione algica (Stevens, 1988) inoltre, è stato individuato un sito spinale oppioide che è stato confermato reattivo anche per gli stimoli termici, meccanici e chimici.

Nei rettili nonostante vi sia una vastissima differenziazione tra gli ordini che testimonia la differenziazione comportamentale e di adattamento di differenti nicchie, si può identificare una certa generalità fenotipica del dolore. Questo può essere testimoniato con il riflesso di retrazione ed accompagnato dal movimento della testa dell'animale. La ricerca mostra che il sistema nervoso dei rettili risponde a farmaci analgesici, e che, i rettili rispondono ad uno stimolo doloroso applicato alla pelle (Stevens, 2008).



La domanda da porsi è: i rettili soffrono oppure il loro è solo un riflesso, come allontanare una mano dalla stufa? Alcuni studi hanno descritto che un'iguana può camminare su una gamba gravemente danneggiata, ma tenderà di alleggerire il peso sull'arto lesa. Le lucertole reagiscono a stimoli nocivi che possono causare dolore acuto, ma possono avere poca reazione a lesioni che potrebbero causare dolore a lungo termine. Negli studi effettuati nell'Università della California, si è osservato che le tartarughe con dolore alla bocca non mangiano e se allo stesso modo hanno una ferita della zampa, non camminano. Serpenti con un ascesso in bocca possono rifiutarsi di mangiare e si sdraiano sul dorso per evitare il dolore e riprenderanno a mangiare e a tenere una posizione corretta quando gli si è drenato l'ascesso.

La manifestazione del dolore negli uccelli è molto più subdola che nei mammiferi e anche molto più difficile da interpretare e comprendere. Per riconoscere il dolore negli uccelli occorre individuare gli indicatori comportamentali differenziandoli in base alla differenziazione tra specie selvatiche e specie allevate. Il *freezing* (immobilizzazione) per esempio è tipico degli uccelli selvatici, ma anche in altri animali che assumono atteggiamenti letargici (Hall e Clarke, 1991). Un dolore medio suscita vocalizzazioni e battiti di ali, mentre un dolore più forte aggiunge a questi comportamenti tachipnea, respiro a bocca aperta e arruffamento delle penne, cure individuali agli eccessi (esageratamente presenti o ridotte se non assenti). Differenti ricerche sui polli affermano che i soggetti affetti da dolore riducono l'assunzione di cibo, riducendo il numero di beccate effettuate per l'alimentazione (Gentle et al., 1990). È noto che i mammiferi hanno evidenti manifestazioni se sottoposti a procedure dolorose, tuttavia è probabile che gli uccelli processino gli stimoli dolorosi diversamente. Gentle (1990) ha dimostrato che polli con artrite cronica articolano l'elaborazione del dolore al livello del tronco encefalico. Sembrerebbe che i polli non siano in grado di processare due emozioni simultaneamente. I polli che soffrono di dolore cronico lo manifestano quando sono indisturbati, ma quando sono disturbati o spaventati sembrano percepire solo la paura (Gentle and Corr, 1995), i comportamenti di motivazione e alimentare possono sopprimere completamente il dolore causato da artrite (Wylie e Gentle, 1998). Diversi

autori concludono che i diversi sistemi di elaborazione del dolore nel cervello degli uccelli sono meno integrati rispetto a quello dei mammiferi. Se riteniamo che certi comportamenti umani rappresentino un segnale di dolore, la logica evolutiva ci insegna che gli stessi comportamenti riscontrati negli animali non umani sono anch'essi sintomo di dolore. Vi sono differenti componenti sia fisiologici che comportamentali che possono essere riferite ad uno stato algico. In uno stato di dolore, come si è visto, vi sono delle modificazioni fisiologiche ben precise come l'aumento della respirazione, aumento della temperatura corporea, aumento della pressione sanguigna e un'immediata dilatazione pupillare.

Generalmente un animale che prova dolore, oltre ai cambiamenti fisiologici che si possono evincere analiticamente, mette in moto modificazioni comportamentali atte a comunicare il suo stato algico. Alcuni animali tendono ad assumere posizioni del corpo particolari per alleviare il dolore, come sdraiarsi e alzarsi ripetutamente, spostare il peso, manifestare uno stato di agitazione generale, altri tendono a nascondersi dai propri simili nel tentativo di proteggersi perché impossibilitati a difendersi, nell'ipotesi di un eventuale attacco. Diminuiscono le loro normali attività di base fino ad annullarle, entrando in uno stato di depressione e isolamento sociale. Nei casi più gravi mettono in atto comportamenti autolesionistici come leccare freneticamente, mordere, grattare vigorosamente, scuotere e strofinare il capo.

Si descrivono, qui di seguito, i comportamenti nella situazione di dolore in alcune specie di mammiferi:

- I suini domestici in caso di dolore acuto, mostrano come tutti gli erbivori, pochi segni evidenti fatta eccezione dell'isolamento sociale dal branco e delle vocalizzazioni acute (Dobromylskyj, 2000). In caso di zoppia seppur evidente, non sempre l'individuo risponde alla manipolazione e alla palpazione. In caso di contenimento vi è una ribellione con forti vocalizzazioni ed attacchi che possono aumentare nel momento della castrazione. Paradossalmente al contenimento fisico completo il suino risulta più tollerante al dolore. Le anomalie posturali tipiche degli erbivori non possono essere messe in atto dai suini a causa della loro conformazione fisica. Se provano dolore

nella parte pelvica e perianale non potendosi leccare, strofinano la parte dolente su differenti superfici.

- I bovini e gli ovini che provano un dolore acuto mostrano confusione, isolamento e raramente vocalizzazioni. Nel caso di dolore viscerale evidenziano inappetenza, depressione, digrignamento dei denti con conseguente cessazione della ruminazione, decubito sternale e flessione laterale della testa. In caso di dolore articolare si manifesta zoppia e passo alterato. Mentre negli animali sani la reazione al cane da pastore risulta vigile, pronti ad attaccare o fuggire, negli animali sofferenti non vi è alcuna risposta comportamentale, restano immobili.

- Nel cavallo l'identificazione della sofferenza può avvenire mediante l'osservazione di una tipica espressione facciale che in caso di dolore acuto e grave consiste nell'abolizione dei movimenti auricolari, orecchie abbassate, occhi piccoli, narici dilatate. Vi sono, inoltre, altri segni comportamentali molto evidenti: nel dolore acuto può esserci una reazione di fuga al galoppo o in maniera oppositiva una reazione di attacco con calci o morsi.

Nel dolore alla testa si rilevano atteggiamenti di scuotimento e masticazione. In un dolore non grave le dimostrazioni comportamentali si manifestano con ottundimento, disinteresse per l'ambiente, digrignamento dei denti. Nel caso di dolore persistente il cavallo si mostra inquieto, tachicardico, con eccessiva sudorazione a volte schiumante (Schatzmann, 2000)

- I roditori tendono a diminuire la loro attività fisica di base, mostrano la piloerezione, si grattano e si leccano eccessivamente fino all'automutilazione, la respirazione è caratterizzata da respiri corti e frequenti, le pupille si dilatano. Gli squittii sono molto acuti e frequenti, diventano inusualmente aggressivi, possono mangiare materiale del nido e a volte, cannibalizzare la prole, tendono, infine, ad isolarsi e nascondersi.

- I conigli appaiono apprensivi e ansiosi, a volte inattivi, tendono a nascondersi vocalizzando frequentemente e a lungo, anch'essi mettono in moto meccanismi autolesionistici tramite il continuo grattarsi e leccarsi. Se il dolore è addominale aumenta la salivazione e si mette in moto il

meccanismo di digrignazione dei denti. Presenza di inappetenza e aumento della frequenza respiratoria. Diventano suscettibile al riflesso di immobilità tonica.

- Nei cani i segni più comuni di dolore sono ipolocomozione, attenzione rivolta all'area lesionata e la manifestazione di differenti tipologie di vocalizzazione: *growling* (brontolio con tono molto basso), *snarling* (ringhio), *grunting* (grugnito), *whining* (piagnucolio), *groaning* (gemito), *screeching* (urlo) e *bark* (abbaio) (Goodwin, 1999). Altri indicatori di dolore nel cane possono essere alterazioni di postura e ipoattività, con manifestazione di riluttanza nel movimento, frequenti cambiamenti durante la posizione di decubito, alterazione nell'atteggiamento e nel temperamento (Muir, 2002).

- Il gatto, generalmente, diventa inquieto o immobile e con espressione facciale di apprensione, la posizione fisica del dolore è a sfinge con testa sollevata e occhi socchiusi. Smettono di lavarsi e il pelo diventa oleoso e arruffato. Da ogni tipo di contatto scaturisce una reazione di fuga e di aggressività.

- I primati non umani mostrano reazioni di poco conto alle ferite specialmente quando sono in presenza di esseri umani e possono sembrare star bene anche se sono gravemente ammalati o sottoposti a dolore acuto. Vocalizzazioni ad alta voce e persistenti sono raramente registrabili poiché di solito esse indicano rabbia o allarme o ancora la paura.

Un primate non umano nello stato di dolore assume una posizione rannicchiata, con le braccia sul petto e la testa avanti con un'espressione "triste" e gli occhi vitrei. Potrebbe lamentarsi o gridare, evitare i suoi conspecifici, non attenzionare i suoi conspecifici con evitamento delle attività di toilettatura o con posizioni di attacco. L'animale mostra dolore addominale acuto attraverso contorsioni facciali, stringendo i denti, irrequietezza e agitazione accompagnate da grugniti e gemiti. Il dolore al capo si rende evidente dal fatto che le scimmie premono la testa contro la superficie dell'alloggiamento. I comportamenti autolesionistici possono essere un segno di dolore più grave. Di solito rifiutano cibo e acqua e non mettono in atto comportamenti collaborativi.



A conclusione di questo excursus sui comportamenti messi in atto da animali umani e non è possibile constatare che le differenze più rimarchevoli si pongono nell'uso del linguaggio verbale da parte degli umani che permette loro di comunicare il loro stato di dolore in maniera soggettiva, mentre gli altri comportamenti di tipo non verbale sono simili, indicando una evoluzione filogenetica condivisa.

Ciò non significa che gli animali non abbiano un linguaggio di comunicazione intraspecifico, ma che esso è incomprensibile in sede interspecifica.

Nel capitolo successivo si intende studiare l'aspetto del dolore che nella *Onion ring theory* in precedenza esemplificata, viene definita come sofferenza e che ha la sua espressione più evidente nello stress o meglio nel suo aspetto più negativo definito come *distress*.

## Capitolo 4

### STRESS E SOFFERENZA

#### 4.1. Introduzione

Al processo di codificazione ed elaborazione del dolore, oltre alla componente sensitiva affettiva e cognitiva, partecipa anche una componente psicologica, finora poco considerata, i cui effetti sono promossi dall'attivazione di substrati neuronali quali HYP, AMY, FR, il sistema limbico il quale ha una stretta connessione con le vie nocicettive, in modo particolare con la componente cognitiva motivazionale. Gli stati emozionali sono ben differenti dalle emozioni-sentimenti (*feelings*). Gli stati emozionali come esplorazione, rabbia, paura piacere, affetto e le emozioni-sentimento come felicità, e tristezza, pianto e cordoglio sono risposte chimiche e neurali che causano alterazioni dei centri neurali bulbo-mesencefalici e comportamenti specifici (lotta, fuga, *freezing*) e nello stesso tempo, in seguito a dolore, fame e sete, il riequilibrio delle omeostasi di tutto l'organismo. I sentimenti sono la rappresentazione mentale delle alterazioni fisiologiche determinate dagli stati emozionali come rabbia e paura (Damasio 1999) inoltre trovano substrato nell'attivazione corticale come IC, ACC, che sembrano essere causa, insieme ad altri fattori, di un crollo cognitivo con un procedimento top down (Damasio 2001).

#### 4.2. Cosa è la sofferenza (*suffering*) senza il dolore fisico (*pain*) negli animali?

La sofferenza è uno stato psico-fisico che è difficile definire da un punto di vista concettuale. Non può essere definita come un'entità unica, né essa è misurabile, ma si pone linguisticamente come un nome collettivo che ingloba condizioni fisiche e/o emotive spiacevoli. Si può inferire la sofferenza osservando e facendo un'analisi razionale che valuti attraverso un approccio riduzionista le situazioni osservate. In base alle risposte che di solito accompagnano la sofferenza e per il fatto che esistono delle cause che generalmente la originano, all'osservatore è possibile dire se la sofferenza si manifesta o meno in una data situazione. Spesso si tratta di osservazioni

sogettive, non supportate dalla valutazione di parametri analitici e l'esistenza della sofferenza negli animali viene espressa in quella maniera aneddotica che tanto poco soddisfa i criteri della ricerca scientifica. Tuttavia, per coloro che si occupano della sofferenza animale da un punto di vista squisitamente etico, essa è una realtà inconfutabile, a prescindere dalle prove obiettive che potrebbero supportarla.

#### **4.2.1. La posizione “ecologica”**

Quando applichiamo il termine sofferenza all'uomo facciamo riferimento ad una vasta gamma di diversi stati che comprendono sia la perdita del benessere fisico (condizioni di fame, sete, dolore fisico, mancanza di movimento, ecc.) sia la presenza di emozioni spiacevoli, che prescindono dal dolore acuto o cronico, come la paura, la noia, la stanchezza, il dolore per la perdita, sia essa temporanea (*grief*) o definitiva come nel caso di un lutto (*mourn*), di un altro essere con il quale si aveva un precedente un legame.

Il termine sofferenza nel linguaggio umano viene usato per descrivere tutte queste condizioni che hanno eziologia e manifestazioni diverse. Tutti gli esseri umani sono in grado di comprendere ciò che si prova quando si soffre e di distinguere uno stato di sofferenza determinato dalla paura o dalla fame o da un lutto. Il fatto che si inglobi in un unico termine, sofferenza, l'effetto che questa molteplicità di cause determina, indica che in tanta pluralità si riconosce un fattore unificante, ovvero la condizione psico-fisica di spiacevolezza, di disagio, accompagnata, almeno nei casi più frequenti, da una motivazione forte ad uscire da tale condizione e ad evitare tutte le cause che la possano determinare. In ogni caso infatti, si cerca, lottando anche strenuamente, il modo per alleviare questo tipo di stati emotivi, cercando di eliminare il disagio che essi procurano, di cercare quel sollievo che gli psicologi comportamentisti chiamano rinforzo positivo e che motiva gli esseri (umani e non) a ripetere azioni che procurano piacere o soddisfazione e ad evitare situazioni e azioni che possono, sotto forma di rinforzo negativo o punizione, innescare situazioni di sofferenza. Nella prospettiva comportamentista, definire la sofferenza come uno stato emotivo

dovuto alla presenza di un rinforzo negativo o all'assenza di un rinforzo positivo (condizione, quest'ultima, che prende il nome di stato di deprivazione) sarebbe un modo obiettivo di definire questa condizione (Dawkins, 2008, 2012), basandosi non su osservazioni soggettive, ma sul comportamento osservabile e misurabile dell'animale, in osservanza ai principi dell'apprendimento associativo (Boissy, 2007) e, quindi, senza bisogno di invocare o ipotizzare l'esistenza di sentimenti soggettivi, poiché gli stati emotivi, anche negli umani, non sempre comportano autoconsapevolezza, poiché le emozioni possono essere inconsce (Berridge and Winkielman, 2003). Si può sondare lo stato o la percezione della sofferenza, almeno nell'uomo, attraverso la narrazione soggettiva, il racconto di esperienze vissute o la valutazione, positiva o negativa, di situazioni contingenti che possono provocare, rispettivamente, piacere o sofferenza (Dawkins, 2008, 2012). In questo caso si fa ricorso alla consapevolezza e all'autoconsapevolezza di sé, ma un metodo altrettanto valido è quello di monitorare le variazioni di quei parametri fisici, come la temperatura corporea, la frequenza cardiaca e respiratoria, lo stato endocrino e tutte quelle altre attività controllate dal Sistema Nervoso Autonomo (SNA), la cui azione sfugge (o sembra sfuggire!) al controllo consapevole dei centri nervosi superiori, detti anche, della "Vita di Relazione". In ogni caso è difficile stabilire da tali risposte automatiche se un soggetto è arrabbiato, ha paura o è agitato, poiché risposte automatiche come l'aumento della frequenza cardiaca o della temperatura o dell'adrenalina sono molto simili in tutte queste emozioni. Gli studi di Winkielman e Berridge (2005) hanno dimostrato che un'esposizione molto breve, di circa 25 ms, a immagini di espressioni facciali che indicano tristezza, rabbia o felicità, attivano nei soggetti umani la risposta del SNA, ma i soggetti in questione non ricordano nemmeno di avere visto dei volti. Da questi studi sugli umani, possiamo dunque inferire la possibile presenza, negli animali di emozioni inconsce. Secondo la Dawkins (2001, 2006), bisognerebbe distinguere tra 'stato emotivo', che indica i cambiamenti fisiologici e comportamentali che si possono osservare oggettivamente negli altri, ed esperienza personale e soggettiva che non è possibile osservare. Questa prospettiva di studio eliminerebbe secondo la scienziata, la necessità di attribuire agli



animali non umani una coscienza per garantire ad essi il benessere. Questa posizione scientifica rientra in una visione ecologica, in cui “animali, piante e opere d’arte di valore hanno un valore intrinseco e dovrebbero essere curate come parte dell’ambiente umano”.

#### **4.2.2. La descrizione fisiopatologica della sofferenza**

Gli studi in questo ambito di ricerca (Fraser, 1989; Gregory, 2004) hanno concentrato il loro interesse sulla descrizione delle caratteristiche associate a diversi stati fisici che conseguono a differenti situazioni in cui l’animale si trova perché subisce un danno fisico, una malattia o è sottoposto a esperimenti in cui sono somministrati farmaci che procurano stati emotivi negativi o a esperienze sperimentalmente controllate che hanno lo scopo di fare vivere all’animale una situazione stressante o paurosa, etc., osservandone, poi, le reazioni fisiologiche, anche con l’utilizzo di tecniche di neuro immagine. In questo ambito di ricerca il comportamento umano viene utilizzato come modello per comprendere sia il dolore fisico, sia le sensazioni sgradevoli che indicano sofferenza. Tale approccio è reputato scientificamente accettabile visto che, in questo momento, l’esperienza negli umani è l’unico contesto in cui è possibile comprendere cosa siano il dolore fisico e la sofferenza, ma gli studiosi ritengono che sia necessario tenere conto del fatto che gli animali non umani hanno capacità sensoriali diverse. Agli esseri umani manca, ad esempio, l’organo vomero nasale o la capacità di percepire le radiazioni degli infrarossi o i campi elettromagnetici e anche la percezione delle frequenze uditive si situa in una posizione di inferiorità, rispetto a quella posseduta dagli animali. In ogni caso gli studiosi reputano che il modello umano possa essere utile per comprendere la sofferenza negli animali.

Un altro metodo utilizzato è quello di somministrare agli animali dei farmaci che inducano uno specifico stato di malessere come la nausea, per osservare le reazioni e quindi, in fase diagnostica, poter riconoscere i sintomi di eventuali disagi come espressione di sofferenza non fisica. Questi studi si interessano degli stati emotivi negativi dovuti a particolari situazioni che causano ad esempio, alterazioni come lo stress o gli stati d’ansia, le fobie e il panico o, ancora, il torpore

emotivo (anedonia, depressione, comportamenti nevrotici, ecc...) e le caratteristiche fisiologiche ad esso associate.

Si riporta qui di seguito una tabella tratta da un articolo della psicologa comportamentale Nancy S. Mroczek, del Boston Pain Center, Neurobehavioral Associates, and Mental Health Resources, di Boston, MA., che riassume le indicazioni date dal “The Journal of the American Veterinary Medical Association” (Kitchen et al., 1987) e gli standard legali Britannici (McKerns et al. 1985) per tentare di identificare un possibile concetto di dolore e di sofferenza negli animali che includono sia il dolore fisico acuto e cronico che gli stati di sofferenza senza dolore e che indicano varie tipologie di comportamento osservabili negli animali che denunciano tali stati di dolore fisico o di sofferenza.

SOME BEHAVIORS OF SUFFERING: PAIN, STRESS, DISTRESS, ANXIETY, AND FEAR

- aphagia
  - hyperphagia
  - adipsia
  - polydipsia
  - lack of motivation/ability to reproduce
    - self-imposed isolation
  - continuous sleep or sleep-like state
    - little or fitful sleep
    - \*lack of care of body surface
    - staring, lack of blinking reflex
    - \*ears flattened
  - body drawn in or continuously maximally extended
  - unusual positioning to relieve pressure on pain area
    - agitation, lethargy, listlessness
    - head shaking
    - grunting in expiration
  - rapid, shallow breathing; deep and staggered breathing
    - facing away from surrounds
    - \*muscle rigidity; lack of muscle tone
    - convulsions
    - \*unsteady gait
    - self-mutilation, gnawing at limbs
    - twitching, trembling, tremor
    - panting; shivering
    - hissing, spitting, biting, bared teeth
      - growling
    - scratching, kicking, struggling
    - whimpering, \*squealing
      - growling
      - struggling
      - baring teeth
      - howling, \*screaming
  - reduced awareness and response to environmental stimuli
    - hypervigilance
    - exaggerated startle response
    - immobility, 'freezing' position; crouching
      - apathy
  - grimacing; facial expression (static suspension, fullness, spread)
    - crying – plaintive and pain reactive
    - paralysis; paresis
    - loss of sensation; \*hyperesthesia
    - \*erected coat, matted coat, dull coat
  - attempts to escape; avoiding
    - tail lashing
  - tail erect; \*tail flat, close to body
    - choice of cooler surfaces
    - hyperalgesia
  - \*diminished, slow or absent reflexes
  - stereotypy; behavior not present under natural adapted fit
    - eating uncommon substances
      - \*ocular discharge
      - \*nasal discharge
    - increased external gland secretion
      - \*change in body odor
      - \*sunken eyes
      - \*dehydration
      - \*swelling, edema
      - \*constipation; \*diarrhea
    - \*irregular feces – volume, consistency, color, odor)
      - weight loss; weight gain due to pathology
        - \*vomiting
        - \*salivation
        - \*jaundice
      - \*penile protrusion
        - \*sweating
      - \*decreased volume of urine
      - \*increased specific gravity of urine
        - \*pupillary dilation
        - \*skin tenting
        - \*cyanosis
    - increase or decrease in heart rate; change in cardiac response pattern
      - increase or decrease in temperature
        - change in pulse quality
  - piloerection to approach, handling; atypical release and sustenance of same
    - inflammation
    - suppuration
    - contusion
- \*Morton, D.B., and Griffiths, P.H.M. Guidelines on the recognition of pain, distress, and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Veterinary Record*; 116:431-436, 1985.

Il torpore emotivo, spesso indicato nell'animale come "depressione del sensorio" si manifesta attraverso diversi comportamenti che sono registrabili non solo tramite l'osservazione, ma anche mediante lo studio biochimico e fisiologico che riguarda il rilascio di sostanze chimiche nel sangue come endotossine o neurotrasmettitori specifici. L'anedonia è l'incapacità di fare esperienza del piacere ed è una forma di depressione endogena che si può verificare nel comportamento animale come limitazione o rifiuto di compiere azioni che comporterebbero una ricompensa; ne sono sintomo anche la diminuzione dei comportamenti sessuali o la riduzione dell'appetito che spesso coincide con una malattia o un malessere. Sarebbe dovuta a disturbi nel

rilascio della dopamina o ad un eccesso di lipopolissaccaridi ed è una situazione che può essere risolta con la somministrazione di antidepressivi (Anisman et al., 1998). Indagini sperimentali sulla depressione hanno dimostrato che anche negli animali si registra un innalzamento del cortisolo, ad esempio nel *Pentaurus brevicep*, un piccolo marsupiale della famiglia dei Petauridi. Se un maschio dominante viene allontanato dal suo gruppo e inserito in un altro, si isola da quel gruppo diviene più apprensivo, mangia di meno, non esplora l'ambiente, i livelli di testosterone nel suo sangue diminuiscono e aumentano quelli di cortisolo, indicando comportamenti che vengono definiti depressivi. Altri studi si sono interessati degli stati depressivi conseguenti ad ansia da separazione, come nel caso di cani che sono stati separati dalla persona di riferimento, o nei casi di separazione dei cuccioli dalla madre o nei test di comportamenti da disperazione in cui l'animale non riesca a eliminare lo stato di pericolo, ad esempio raggiungere un punto di appoggio mentre è in acqua, nonostante gli sforzi fatti. Gli animali che vivono stati di deprivazione, come l'isolamento sociale in ambienti poco stimolanti, privi di stimoli positivi ad esempio, in piccoli spazi, presentano comportamenti stereotipati, indice di stato di disagio e di sofferenza che sfociano spesso anche in forme di autolesionismo. Stereotipie, atipie e attività di sostituzione sono stati studiati in moltissime specie e sono collegati all'attivazione del sistema dopaminergico. I comportamenti stereotipati danno origine a forme di dipendenza proprio perché i neuroni dopaminergici sono attivati da oppioidi endogeni che causano uno stato di sollievo che riduce gli stati d'ansia e proprio per questo sono ripetuti compulsivamente. Grande importanza ha lo studio dello stress negli animali perché ritenuto uno degli indicatori della sofferenza in assenza di dolore fisico, con caratteristiche fisiologiche determinate scientificamente e quindi, facilmente riconoscibili.

### **4.3. Cos'è lo stress e da cosa è causato.**

#### **4.3.1. Definizione di stress e di stressor**

Definire cosa sia lo stress è un'impresa assai ardua, le attuali definizioni infatti, fanno riferimento non tanto all'evento che produce la risposta comportamentale quanto alla risposta stessa. Nel 1973 Hans Selye affermò che tutti sanno che cosa sia lo stress, ma nessuno in realtà sa darne una definizione esatta. Negli esperimenti di Selye erano presenti un gruppo di ratti di controllo e un gruppo di ratti campione. Il gruppo campione era sottoposto alla somministrazione dell'ormone ovarico, entrambi i campioni, a parte il farmaco, erano trattati allo stesso modo. Il ruolo dello sperimentatore consisteva nel fatto che, ogni iniezione, invece, di essere una breve e semplice procedura, richiedeva molto tempo e disturbava i ratti in modo considerevole. I ratti sottoposti alla somministrazione dell'ormone presentavano ghiandole surrenali ingrossate e ulcere peptidiche, i ratti di controllo nonostante la non somministrazione presentavano le stesse alterazioni. Per puro caso le imperizie tecniche di Selye, che trasformarono le iniezioni di fisiologica molto dolorose e lunghe, fece in modo che risultassero particolarmente stressanti per i soggetti sperimentali. Selye non si limitò ad identificare lo studio come "non riuscito" ma definì i risultati ottenuti come caratteristici della sindrome generale di adattamento o GAD (*General Adaptation Syndrome*) sindrome caratteristica di chi ha subito uno stress forte e di lunga durata, con conseguente e progressivo indebolimento del sistema immunitario.

Nella GAD, Selye, distingue tre diverse fasi:

- reazione allarme risposta che attiva immediatamente la midollare del surrene e del sistema nervoso simpatico
- fase di resistenza, in cui l'individuo riesce ad adattarsi
- fase di esaurimento in cui l'individuo è cronicamente stressato e vi è un rilascio prolungato di cortisolo.

## RISPOSTA ALLO STRESS

1.FASE DI ALLARME

2.FASE DI RESISTENZA

3.FASE DI ESAURIMENTO

Fasi della sindrome generale di adattamento GAD

Ciò che Selye aveva dimostrato sperimentalmente, era stato anticipato da Connor che descrisse la risposta allo stress come *fight or flight response* (combatti e fuggi). In presenza di uno stimolo potenzialmente pericoloso ogni individuo mette in moto una risposta immediata: aumento del battito cardiaco, dilatazione delle pupille, aumento della sudorazione e frequenza respiratoria. Solo nel 2003 McEwen e Wingfield definirono lo stress come una risposta generalizzata e non specifica a qualsiasi fattore che turba l'omeostasi e la capacità compensativa di un animale o come una prolungata condizione di allerta caratterizzata da un eccessivo impiego di risorse psicofisiche dell'individuo, utilizzate per far fronte alle richieste ambientali. Lo stressor o agente stressante viene identificato come tutto ciò che può destabilizzare l'equilibrio fisiologico e omeostatico dell'individuo dando inizio alla risposta di stress. Vi sono differenti tipi di stressor: stressor fisico (elettrico, tattile, visivo, termico...), ambientale (esposizione ad ambienti sconosciuti), sociale (comportamenti di alcuni conspecifici). In modo specifico sembrerebbero proprio gli stressor sociali ad essere quelli maggiormente coinvolti nell'induzione allo stress. Oltre alla natura degli stressor è molto importante la durata all'esposizione dell'agente stressante. Quando parliamo infatti di esposizione che va da pochi minuti a qualche ora, parliamo di stress acuto, se invece alterniamo l'esposizione all'agente stressante a stati di quiete si parla di stress intermittente e,

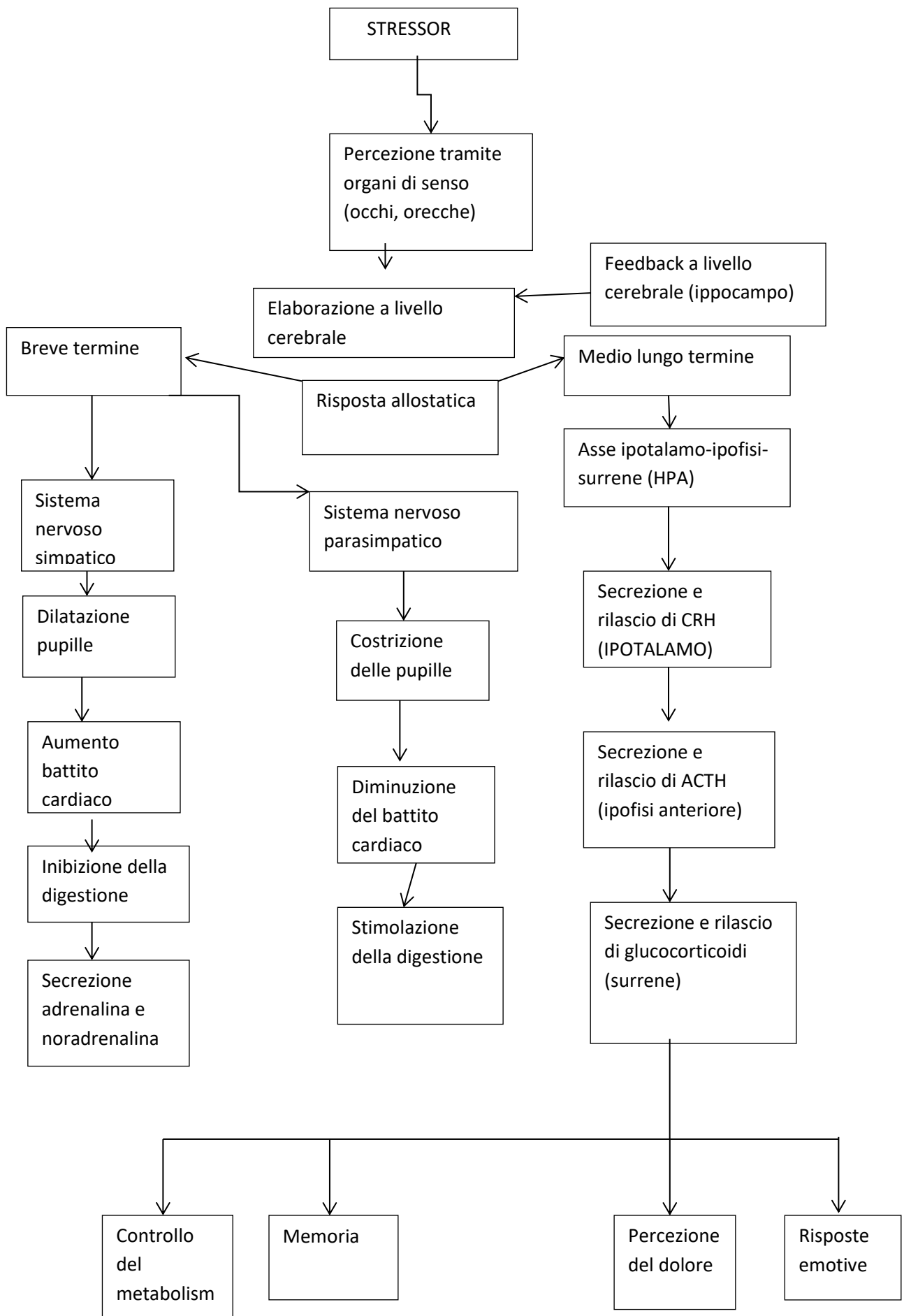
infine, se l'esposizione è lunga e prolungata parliamo di stress cronico. Lo stressor di tipo acuto attiverà immediatamente risposte dell'organismo che verranno a cessare una volta eliminata la causa dello stress, in generale uno stressor intermittente o cronico provocherà modificazioni permanenti nell'organismo fino a condurre, a volte, a situazioni patologiche.

	<b>NATURA DELLO STRESS</b>	
<b>FISICO</b>	<b>AMBIENTALE</b>	<b>SOCIALE</b>
Elettrico	Ambiente sconosciuto	-Comportamenti
Chimico	Costrizione	dei conspecifici
Termico	Pericolo imminente	-Sovraffollamento
		-Isolamento
	<b>DURATA DELLO STRESSOR</b>	
<b>ACUTO</b>	<b>INTERMITTENTE</b>	<b>CRONICO</b>

#### **4.4. Fisiologia dello stress**

##### **4.4.1. Risposte immediate vs risposte a prolungate**

Quando si parla di stress è utile identificarlo e pensarlo come ad un circolo che si apre e che si chiude. Uno schema rappresentativo potrebbe essere quello indicato qui di seguito e proposto da Macrì et al., 2011.





Si parla di stress quando le situazioni in cui l'individuo si trova immerso mettono a dura prova e a volte modificano le capacità adattative dell'organismo stesso. Quando l'organismo si trova in una situazione di conflitto reagisce mettendo in atto determinati meccanismi fisiologici che permettono la risposta alla situazione stressante. Il sistema nervoso, infatti, ci informa riguardo alla potenzialità di un pericolo e anche pensare ad un evento spiacevole o riviverlo può provocare l'attivarsi delle risposte da stress. In altre parole, la risposta allo stress può attivarsi sia una volta subito lo stressor, sia semplicemente anticipandolo. Le reazioni immediate che noi tutti proviamo in seguito ad una situazione stressante presentano differenti caratteristiche comuni: esse sono simili nella maggior parte delle specie viventi e su di esse non riusciamo ad avere nessun controllo. Come già detto è proprio il sistema nervoso autonomo che gestisce determinate reazioni allo stress e tiene sotto controllo un insieme di importanti attività fisiologiche: la respirazione, l'alternarsi del ritmo sonno/veglia, l'eccitazione sessuale, la digestione e l'attenzione. Il SNA, a sua volta, viene suddiviso in due sezioni funzionalmente diverse che interagiscono fra loro, più spesso in antitesi, rare volte in sinergia: esse sono il sistema nervoso simpatico e il sistema nervoso parasimpatico. Mentre il sistema nervoso simpatico gestisce la componente eccitatoria delle attività organiche, quali l'aumento del battito cardiaco e della respirazione, con conseguente dispendio energetico, il sistema parasimpatico gestisce le attività inibitorie, principalmente preposte al risparmio energetico. Il sistema nervoso autonomo ha quindi, funzioni attivatorie e inibitorie. Durante la risposta immediata allo stress vengono secrete adrenalina e noradrenalina che immediatamente si dirigono verso i loro organi bersaglio, come ad esempio i muscoli, attivandoli e preparandoli ad una risposta come la fuga.

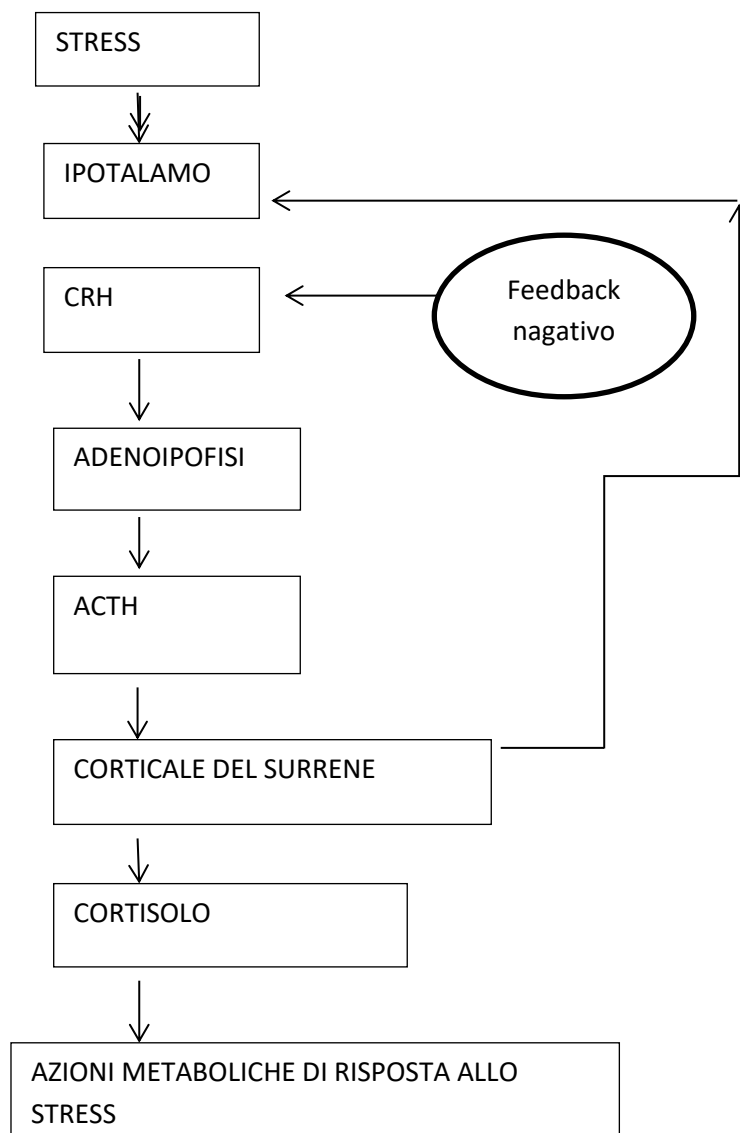
STRESSOR	RISPOSTE IMMEDIATE	Attivazione sistema SNA in particolare del simpatico:  -midollare del surrene  -terminazioni nervose
----------	--------------------	--

		simpatiche Adrenalina e Noradrenalina raggiungono gli organi bersaglio
STRESSOR	RISPOSTE PROLUNGATE	Asse ipotalamo, ipofisi surrene  -glucocorticoidi

La risposta che si attiva quando siamo invece sottoposti a uno stress cronico è mediata dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che stimola la corticale del surrene a rilasciare glucocorticoidi e corticosterone nel flusso sanguigno. Tuttavia le due vie dello stress non sono completamente separate tra di loro e la produzione di ormone CRH da parte dell'ipotalamo non solo stimola l'adenoipofisi a produrre l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), ma induce anche l'aumento della concentrazione ematica delle catecolamine, adrenalina e noradrenalina, che vengono identificate come neurotrasmettitori a livello di specifiche zone cerebrali. Inoltre, nel controllo nervoso della risposta dello stress vengono impiegate particolari strutture grigie centrali, quali ad esempio, il *locus coeruleus*, i cui neuroni adrenergici, sono coinvolti nel mantenimento dell'attenzione e nel riconoscimento di stimoli inusuali. Il ruolo dell'ipotalamo si espleta nella produzione e nel rilascio della corticotropina che, compiendo il percorso, molto breve, verso l'adenoipofisi, provoca il rilascio dell'ormone ACTH. Quest'ultimo immesso nel flusso sanguigno arriva alla corticale del surrene dove stimola il rilascio degli ormoni glucocorticoidi. A livello dell'ipotalamo il cortisolo rilasciato autoregola i propri livelli ematici, interagendo con specifici recettori che inibiscono il rilascio di CRH. Questo meccanismo viene identificato come il meccanismo di feedback negativo a circuito lungo. Questo meccanismo di feedback evita l'eccessiva esposizione dei tessuti ai glucocorticoidi minimizzando gli effetti immunosoppressivi esercitati dall'azione di questi ormoni. L'amigdala è una stazione estremamente importante per

l'elaborazione della componente emotiva della risposta allo stress, in quanto è la stazione di raccolta e smistamento di tutte le afferenze sensoriali e di tutte le afferenze provenienti dai centri corticali superiori. In particolare, nei nuclei basolaterali dell'amigdala, si riversano le afferenze visive, uditive, gustative e tattili del talamo, mentre le afferenze olfattive giungono in via diretta nei suoi nuclei corticomediali. Le informazioni vengono, dunque, elaborate dall'amigdala e inviate al suo nucleo centrale e una volta elaborate portano alla stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Anche l'ippocampo contiene numerosi recettori per il cortisolo e regola il rilascio degli ormoni attraverso un feedback negativo che inibisce il rilascio di CHR e consequenzialmente di ACTH.

Uno schema semplificato potrebbe essere quello proposto qui di seguito



#### 4.4.2. Fase di allarme ruolo della midollare nel surrene

La midollare del surrene è collocata nella parte più interna delle ghiandole surrenali. Ogni forma di stress induce l'attivazione del sistema simpatico che stimola la midollare del surrene, provocando l'immissione in circolo delle catecolamine che, entrando nella circolazione sanguigna, vengono trasportate a tutti i tessuti dell'organismo. Questo causa una duplice stimolazione degli organi; da un lato vengono stimolati in maniera diretta attraverso le fibre simpatiche e dall'altro, indirettamente, attraverso la stimolazione e il conseguente rilascio degli ormoni dalla midollare del surrene. La produzione delle catecolamine da parte della midollare del surrene ha effetti più lunghi sugli organi bersaglio rispetto alla stimolazione del sistema simpatico diretto, questo perché questi ormoni vengono eliminati dal flusso sanguigno molto lentamente. Gli effetti delle catecolamine sull'organismo sono innanzitutto, un aumento della pressione arteriosa e la redistribuzione del flusso ematico con vasocostrizione dei distretti dell'organismo non coinvolti nella reazione di attacco/fuga e vasodilatazione dei territori cutaneo e muscolare. Vi sarà inoltre, la broncodilatazione per permettere un aumento del volume polmonare e midriasi, per favorire l'ingresso della luce e stimolare più intensamente la retina. Vi sarà un aumento della glicemia, con conseguente inibizione della liberazione dell'insulina, perché bisognerà mantenere elevata la disponibilità del glucosio a fini energetici, a beneficio dei muscoli e del cervello; inoltre aumenterà la capacità coagulativa del sangue per far fronte a eventuali ferite o traumi.

REAZIONE DI ALLARME
EFFETTI DELLE CATECOLAMINE
1. Aumento della pressione ematica
2. Aumento della gettata cardiaca
3. Vasodilatazione a livello di coronarie, muscoli scheletrici.
4. Vasocostrizione a livello di cute, mucose, visceri addominali

5. Broncodilatazione

6. Aumento della glicemia

7. Stato di allerta

#### 4.4.3. Fase di resistenza

I glucocorticoidi vengono secreti dalla zona fascicolare della corticale del surrene e successivamente degradati a livello epatico ed eliminati tramite bile e feci. I glucocorticoidi permettono agli animali di fronteggiare lo stress svolgendo numerose funzioni:

##### FASE DI RESITENZA

1. Stimolazione gluconeogenesi epatica

2. Iperglicemia

3. Stimolazione del catabolismo dei grassi

4. Inibizione secrezione gonadotropine ipofisarie

5. Inibizione ormone della crescita

6. Depressione sistema immunitario

Uno dei metodi per valutare il livello di stress negli animali è quello di misurare la concentrazione di cortisolo nel sangue, nonché nelle urine e nelle feci. L'aumento delle cortisolemia porta alla mobilitazione dei grassi dalle riserve cellulari rendendoli immediatamente disponibili ai fini energetici. Il cortisolo agisce infine a livello encefalico, riducendo le risposte comportamentali non strettamente legate alla sopravvivenza. Vi è una diminuzione delle interazioni sociali, diminuisce l'accrescimento fisico e viene inibita la spinta riproduttiva.

ORMONE	MODIFICAZIONE	RISPOSTA
Adrenalina	Aumento	Aumento della glicemia e modificazioni fisiologiche che portano allo stato di allerta
ACTH	Aumento	Facilità all'apprendimento
Insulina	Diminuizione	Aumento glicemia
Vasopressina	Aumento	Aumento pressione del sangue
Glucagone	Aumento	Aumento glicemia

Elenco degli ormoni coinvolti nella risposta allo stress

#### 4.5. Stress, memoria e difese immunitarie

Lo stress, come abbiamo visto interagisce con l'ippocampo nell'accumulo delle informazioni mnemoniche; uno stress lieve o moderato sembra migliorare le prestazioni mnemoniche di un individuo (semberebbe a volte favorire i processi mnestici), uno stress di entità eccessiva o troppo prolungata nel tempo può avere gli effetti opposti inducendo il corpo ad una risposta di difesa che deteriorerà la capacità di acquisire ulteriori ricordi. I meccanismi attraverso i quali lo stress influenza il sistema immunitario non sono del tutto chiariti, di sicuro è assodato che vi sia un'immunosoppressione conseguente alla produzione di cortisolo. Numerosi studi hanno dimostrato un collegamento tra lo stress prolungato e il normale sviluppo delle cellule T del timo che insieme ai macrofagi stimolati da agenti esterni patogeni, inducono la produzione di proteine con azione di tipo ormonale che influenzano la stabilità del sistema immunitario. In conclusione si può affermare che l'immunosoppressione conseguente allo stress può predisporre l'organismo a malattie di origine virale, batterica e predisporre l'organismo a patologie tumorali.

#### 4.6. Filogenesi dello stress

Dopo Darwin si è cominciato ad osservare le diverse specie animali e il loro comportamento con occhi differenti. La teoria evolutiva ci insegna che in realtà non è l'organismo più complesso a sopravvivere, ma il più adatto. Se esaminiamo la risposta allo stress da un punto di vista evolutivo notiamo come l'applicazione di queste risposte immediate fanno la differenza tra la vita e la morte. Pensiamo ad un coniglio che vede l'ombra di un falco, sicuramente non ragionerà su cosa potrà accadergli se in realtà l'ombra che ha visto non appartiene realmente ad un falco, il suo istinto di sopravvivenza gli suggerisce la fuga immediata. La risposta immediata dell'organismo del coniglio necessita subito di energie per fronteggiare il pericolo. La crisi è di breve durata o si scappa o si perisce.



[https://www.google.it/search?q=coniglio+falco&biw=1304&bih=683&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKewin9fX0mZ3NAhVNsBQKHdn\\_AsYQ\\_AUIBigB#tbn=isch&q=falco+coniglio&imgsrc=LryS-3DRV8F2M%3A](https://www.google.it/search?q=coniglio+falco&biw=1304&bih=683&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKewin9fX0mZ3NAhVNsBQKHdn_AsYQ_AUIBigB#tbn=isch&q=falco+coniglio&imgsrc=LryS-3DRV8F2M%3A)

Per noi animali umani è ben diverso: viviamo in una realtà più vasta e molto più complessa, il nostro corpo però continua a reagire esattamente come avrebbe reagito un nostro antenato milioni di anni fa.

Lo stato di stress non si limita, al solo mondo degli organismi animali, anche i vegetali hanno predatori, parassiti erbivori, inoltre, subiscono fortissimi stress dovuti all'ambiente che li circonda. L'impossibilità di fuga delle piante ha portato a gestire diversamente un'ampia e vasta serie di elementi stressanti che turbano l'equilibrio allostatico dell'individuo. Si pensi, ad esempio, allo

stress idrico del mondo vegetale. Temperature elevatissime e bruschi cambi climatici possono essere causa della perdita di interi raccolti stagionali. Per comprendere questa dinamica si deve considerare il sistema come un filo continuo suolo-pianta-atmosfera. Se le piante per affrontare il problema stress possono solo mettere in atto strategie per contrastarle, gli animali invece possono reagire attivamente attraverso al già descritta *fight or flight response*.

Nel corso dell'evoluzione non si registrano variazioni significative a livello fisiologico nell'asse neuroendocrino dei diversi *fila* animali. Le caratteristiche e l'organizzazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene si sono sviluppate precocemente e si sono conservate nel corso dell'evoluzione. Tutti i vertebrati che sono stati esaminati hanno le strutture necessarie e sintetizzano neuropeptidi della famiglia delle CRH che a loro volta stimolano il rilascio di ACTH. In alcune specie di insetti è stata identificata una proteina che si lega al CRH e da una analisi filogenetica emerge senza dubbio l'identica origine sequenziale di questa proteina sia negli insetti che nei vertebrati.

Riassumendo sembrerebbe, quindi, che il gene che codifica per queste proteine comparve diverse centinaia di milioni di anni prima della nascita dei vertebrati, all'epoca dell'antenato comune tra vertebrati e insetti. L'esistenza di differenze fisiologiche all'interno di un'unica popolazione animale ha incentivato lo studio dei fattori che possono condizionarne lo sviluppo, e tra queste bisogna tenere conto delle variazioni ambientali. L'ambiente prenatale come quello post natale risultano d'importanza rilevante sulla fisiologia e il comportamento degli individui. Questo significa che bisogna comprendere come gli organismi si avvalgano dell'adattamento condizionale, ossia la capacità di modificare la propria via di sviluppo in risposta alle condizioni locali dell'ambiente sia fisico che sociale. Negli uccelli, come nell'uomo, viene secreto ACTH in risposta alla produzione di glucocorticoidi dalle ghiandole surrenali. Le membrane dell'uovo degli uccelli sono molto simili sia per funzione che per struttura al cordone ombelicale dei mammiferi, entrambi regolano lo scambio dei gas respiratori e dell'acqua, rimuovono i cataboliti e metabolizzano gli steroidi. L'effetto dello stress materno è facilmente misurabile. I livelli di glucocorticoidi registrati nelle femmine durante la produzione delle uova, producono diverse



alterazioni di fenotipo nella prole. Negli uccelli l'alto tasso di questi ormoni diminuisce la risposta immunitaria. Cambiamenti fisiologici e fisici vengono osservati sottoponendo i mammiferi alla stessa condizione sperimentale. Inoltre, la prole delle madri che sono state sottoposte a forti stress mostreranno atteggiamenti di paura e ansia. Risulta inoltre, una minore competitività nei piccoli nati da madri sotto stress e una minore motivazione e ritardi cognitivi nei mammiferi esposti a stress gestazionale.

Nei mammiferi sono stati osservati dati che fanno pensare che determinate patologie riscontrate nei piccoli con madri particolarmente stressante potrebbero essere dovute ad una differenza tra l'ambiente pre e post natale (Gluckman & Hanson, 2004). Secondo alcuni studiosi l'ambiente prenatale offre ai nascituri informazioni importanti per adattarsi, poi, alla loro vita futura. Ad esempio, una madre che ha sofferto la fame durante tutta la gestazione metterà al mondo un individuo con il pelo rado e scarso e metabolismo adatto ad una dieta limitata. L'esposizione neonatale allo stress della madre avrà, quindi, ripercussione sulla prole. Durante il primo anno di vita il bambino raccoglierà informazioni importanti e fondamentali sull'ecologia locale dell'ambiente dove vive. Nel periodo in cui inizia il rilascio degli ormoni si cominciano a delineare differenti caratteristiche come l'attaccamento, l'aggressività, la tendenza a correre rischi e a competere e, infine, le prime manifestazioni di sessualità. Arrivando alla pubertà si arriva ai bruschi cambiamenti fisici ed emotivi che costituiscono una leva importante sul riorientamento del comportamento sociale. Durante tutta la crescita dell'individuo saranno le reazioni allo stress provenienti dall'ambiente esterno a modificare i comportamenti e gli atteggiamenti dell'individuo stesso. Esistono differenti studi infatti, che sottolineano come le differenze individuali nel funzionamento del sistema autonomo e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene siano associate a differenze individuali nella crescita. L'equilibrio ottimale del sistema di risposta allo stress è calibrato sul mondo esterno che circonda l'individuo. In condizioni protette, scarsamente stressanti, risulterà un sistema altamente reattivo con la promozione dell'apprendimento e dell'interazione sociale, permettendo al piccolo di beneficiare pienamente delle risorse e delle

opportunità che gli fornisce la società. In questo caso avremo un fenotipo sensibile di TIPO I. Se lo stress ambientale è più alto, il bilancio costi/benefici cambia e il livello ottimale di reattività scivola determinando il fenotipo cuscinetto di TIPO II. Se l'ambiente circostante viene identificato come pericoloso e ostile e imprevedibile si avrà un sistema di risposta altamente reattivo. Le risorse dell'organismo vengono investite per vantaggi più immediati, così da alleviare i costi fisiologici a lungo termine: in questo caso ci troviamo di fronte a fenotipi di tipo vigile TIPO III che possono essere divisi in combattivi o fuggitivi.

#### **4.7. Ontogenesi dello stress**

Ogni età ha il suo stress, ogni individuo comincia a confrontarsi con lo stress addirittura, come abbiamo visto, ancor prima di venire al mondo, da quel momento in poi lo stress accompagnerà l'individuo nell'arco della sua vita. Il concetto che lo stress in gravidanza possa influenzare le future condizioni del nascituro è più che accertato. Una femmina gravida trasmette i suoi livelli di stress al feto attraverso gli ormoni che passano nella circolazione fetale attraverso il cordone ombelicale. Uno studio condotto in Gran Bretagna ha dimostrato che lo stress psicologico percepito in gravidanza aveva delle conseguenze negative sul sonno dei nascituri, i bambini esposti maggiormente allo stress materno avevano maggiore risvegli notturni, inoltre si è notato come questi individui potessero sviluppare maggiormente asma e avere maggiori livelli di ansia e paura. A supporto di queste osservazioni mediche si è cercato di riprodurre in laboratorio una situazione sperimentale stressante e tramite lo studio dello sviluppo della prole di animali differenti è stato possibile approfondire i meccanismi biologici sottostanti alla teorizzazione proposte in campo medico. In laboratorio si sono valutati accuratamente i livelli plasmatici di diversi ormoni nelle gestanti e la loro influenza sulla prole durante lo sviluppo. Un gruppo di ricercatori italiani e francesi hanno posto femmine di ratto durante l'ultima settimana di gestazione, in tubi di plastica di dimensioni ridotte, per delle sessioni di tempo di circa 45 minuti. I ricercatori hanno dimostrato come questo stress abbia conseguenze durante lo sviluppo

dell'individuo. Per esempio, la prole adulta cresciuta in queste condizioni sperimentali dimostra elevatissimi livelli di corticosterone in risposta a stress di entità lieve. Il sistema immunitario di questi individui risulta parzialmente compromesso se viene confrontato con i soggetti controllo (Laviola, 2004). I ricercatori in questo studio hanno osservato l'attività ludica in età adolescenziale nei ratti. Questo comportamento risulta fondamentale per comprendere i comportamenti che costituiscono le basi per l'interazione sociale corretta di questi animali, si affinano così le tecniche di lotta che serviranno, poi, nel momento in cui ci si troverà a competere per risorse fondamentali alla sopravvivenza e alla riproduzione. I ratti stressati nel ventre materno manifestano attività ludica inferiore rispetto ai soggetti controllo, non giocano con i loro simili o comunque i livelli di gioco sono molto bassi. Lo stress prenatale è, quindi, in grado di modificare lo sviluppo dell'asse HPA e tutta la serie di sistemi ad esso collegati: sistema immunitario, comportamento, tono dell'umore, ecc...

Sono stati condotti studi anche sulle scimmie del vecchio mondo: gli uistiti. I ricercatori hanno somministrato alle future mamme un ormone molto simile al cortisolo. Lo scopo dei ricercatori era quello di dimostrare i rischi collegati all'esposizione a questo ormone, infatti i nascituri avevano un basso livello di socialità, ridotte capacità motorie e cognitive. Vi sono ampi studi su differenti specie animali che dimostrano come i primi periodi della vita di un individuo siano fondamentali per il corretto sviluppo di quest'ultimo.

Ai tempi del crollo del regime di Ceausescu le tremende condizioni di stress in cui versavano gli orfanotrofi hanno, purtroppo, permesso un'attenta osservazione delle conseguenze devastanti causate da quelle condizioni di vita. I bambini erano abbandonati nelle loro culle senza nessun tipo di stimolo o di interazione, gli adulti non gli rivolgevano la parola e i bambini venivano alimentati con frullati tramite un biberon dall'imboccatura larga. Molti di questi bambini furono successivamente adottati da famiglie inglesi. I bambini adottati risultavano molto indietro con la crescita sia fisica che intellettuale. Le dimensioni del cranio erano molto più ridotte rispetto ai

bambini inglesi della stessa età, molti di questi bambini vivevano in un costante stato di stress e paura, con manifestazioni esagerate a qualsiasi evento che gli succedeva.

Harlow nel 1971 dimostrò come la separazione della madre dai cuccioli nei macachi fosse causa di stress. I cuccioli di macaco in natura, passano mesi della loro vita attaccati alla madre, sia come fonte di cibo che come protezione e sostegno. Harlow prese delle coppie di madre cucciolo e li divise. Le madri manifestarono stress a livelli altissimi riducendosi pure a limitare, se non ad eliminare completamente l'alimentazione, inoltre, mostravano accenni di autolesionismo e scarsa interazione con i propri simili, i cuccioli furono messi in stanze con all'interno due madri surrogate, entrambe riscaldate ad una temperatura identica, la prima madre era di pelliccia sintetica e la seconda era di metallo, ma ad essa vi era attaccato un biberon per l'alimentazione. I piccoli di macaco preferivano stare sulla madre di pelliccia anche se sprovvista di cibo piuttosto che su quella di metallo fonte di cibo. I cuccioli rimasero più piccoli dei propri conspecifici della stessa età, dimostrarono nello sviluppo difficoltà di interazione e esagerate risposte emotive a piccoli stress.

Gli adolescenti di ogni specie animale sono degli individui particolari che subiscono il turbinio ormonale e la necessità, con la maturità sessuale, di trovare un partner, ma al contempo hanno difficoltà ad allontanarsi dal focus familiare. Proprio in questo periodo lo stress sociale aumenta e gli adolescenti cominciano ad imparare a dosare le reazioni allo stress. Passando da reazioni esagerate a reazioni blande fino a raggiungere un equilibrio in età adulta, se non si tratta di soggetti con deficit. Come scrisse Sapolsky per parlare di stress e di invecchiamento dovremmo farci un paio di domande: invecchiamo più rapidamente con lo stress che abbiamo subito nella vita? Quando invecchiamo non siamo più in grado di gestire lo stress? Se da un lato è vero che gli anziani di qualunque specie hanno un asse dello stress meno funzionante rispetto a quello degli individui più giovani, è anche vero che stress prolungati e intensi possono provocare alterazioni simili in individui non ancora anziani. Si può ipotizzare in fine che l'invecchiamento sia un insieme e un accumulo dello stress e delle sue conseguenze.

#### **4.8. Stress e resilienza**

Adriana Feder e i suoi collaboratori (2009) hanno identificato la resilienza come la capacità di una persona di adattarsi efficacemente all'esposizione ripetuta di eventi stressanti. Un individuo resiliente è, quindi, stato esposto nel corso dell'esistenza a numerosi eventi stressanti mantenendo comunque un'attivazione corretta dell'asse HPA. Lyons e Parker (2007) hanno formulato la teoria dell'inoculazione dello stress; hanno cioè proposto di considerare lo stress come un vero e proprio vaccino contro lo stress stesso. Questo "vaccino" sarebbe in grado di proteggere l'individuo dalle conseguenze negative di ulteriori eventi stressanti e di favorire risposte efficaci. Ed Tronick (in press) ha proposto di considerare l'intero sviluppo di un individuo come un susseguirsi di eventi stressanti. In particolare, le molteplici fasi della crescita comportano la perturbazione di equilibrio preesistente e il passaggio a un nuovo stato di equilibrio.

## Cap 5

### Vocalizzazioni del dolore

#### Introduzione

Lo scopo di questo capitolo è quello di descrivere una parte degli studi che si occupano delle espressioni vocali del dolore sia negli umani che nei non umani, con lo scopo di evidenziare, in una prospettiva comparativa, eventuali somiglianze e differenze per sottolineare la matrice evoluzionistica di questi comportamenti.

Il capitolo si svilupperà partendo da una delimitazione delle vocalizzazioni non verbali negli umani, le loro caratteristiche e peculiarità soprattutto nell'espressione del dolore in quei soggetti che non hanno la capacità di verbalizzare il loro stato algico, perché infanti o disabili gravi o ancora affetti da malattie degenerative del sistema nervoso come nel caso delle demenze.

Si studieranno le variabili che hanno un'importanza di rilievo nella produzione di tali vocalizzazioni e gli elementi che le costituiscono, considerando il fatto che tali comportamenti sono inseriti nelle scale di valutazione del dolore, di cui si è parlato nei capitoli precedenti, come segnali specifici dello stato algico, sia per gli umani che per gli animali non-umani. La seconda parte del capitolo invece, s'interesserà delle risposte vocali nel dolore negli animali non umani.

#### 5. 1 Le espressioni vocali negli umani

Il dolore viene considerato come un'esperienza multidimensionale, in cui interagiscono diversi fattori: fisiologici, omeostatici, neurologici e comportamentali, che sono considerati fondamentali nell'analisi del dolore degli animali umani e non umani. Molti sono i comportamenti associati al dolore che sono stati analizzati e considerati come punti di riferimento necessari per una valutazione efficiente del dolore, soprattutto quando questa valutazione deve essere effettuata su

esseri non verbalizzanti. I comportamenti ritenuti come segnali fondamentali per una valutazione dello stato algico sono inseriti nelle scale di valutazione del dolore, delle quali si è parlato nei capitoli precedenti. Come già accennato lo studio e la valutazione di tali comportamenti sono reputati parametri importanti soprattutto nella valutazione del dolore negli umani non parlanti (infanti e disabili non verbalizzanti o in persone affette da malattie come le demenze) e negli animali non umani in generale, in cui non è possibile avere una valutazione soggettiva del dolore mediante la verbalizzazione dello stato algico da parte del soggetto che soffre, attraverso l'uso del linguaggio.

Tra i comportamenti presi in considerazione viene dato un ruolo anche alle vocalizzazioni non verbali, cioè le risposte vocali date dai soggetti che stanno subendo uno stato fisico doloroso. Le vocalizzazioni e l'espressione del dolore sono considerate in letteratura come un obiettivo dell'evoluzione, cioè un meccanismo sviluppatosi e mantenuto nella storia dell'evoluzione delle specie perché ritenuto garante della salvaguardia della specie e selezionato positivamente nel processo evolutivo.

Come il dolore stesso le sue manifestazioni sono varie e dipendono dalle circostanze, dalla personalità dell'individuo che prova dolore, dall'intensità e dalla tipologia del dolore, esse cioè sono sottoposte ad un gran numero di variabili ecologiche, contesto dipendenti, che diversificano le varie risposte comportamentali date dagli individui, in quando sottoposti ad uno stimolo doloroso sia esso acuto che cronico.

È stato dimostrato, ad esempio, come le variabili contesto dipendenti che hanno una grande influenza sui comportamenti legati all'espressione del dolore (McGrath, 1994) sono le caratteristiche individuali e il contesto sociale.

Turk e Okifuji, (2002) hanno definito un modello biosociale del dolore cronico in cui sono modellizzati i comportamenti biopsicosociali in risposta al dolore fisico. Il modello si basa

sull'assunto che la percezione del dolore riguardi non solo l'interpretazione del dolore, ma anche l'identificazione della tipologia di dolore percepito, che significa dare un significato al dolore provato che avrà una influenza diretta sui comportamenti conseguenti messi in atto. Questa identificazione è influenzata dalle credenze che ognuno sviluppa durante il suo percorso di vita. In base a tali credenze la persona può scegliere se ignorare il dolore e continuare le attività che svolge normalmente o allontanarsi da ogni forma d'attività e assumere il ruolo del malato. Inoltre, i ruoli interpersonali sono modellati dalle risposte al dolore dell'individuo date da persone che sono importanti per lui, che possono spingere verso una o l'altra risposta comportamentale. Le credenze dell'individuo che determinano le risposte comportamentali sono riassumibili in:

- a) attribuzione dell'individuo all'insorgenza del dolore che può alterare la sua percezione del dolore, ad esempio, chi ha subito un trauma per un incidente tende a descrivere il proprio dolore come più intenso rispetto a chi subisce lo stesso tipo di dolore collegato ad una patologia cronica (DeGood & Kiernan, 1996);
- b) paura ed evitamento del dolore. La paura di provare dolore è più disabilitante del dolore stesso e condiziona le risposte comportamentali che vengono date ed essa dipende dalle esperienze precedenti avute dal soggetto, sia di dolore che di vita più in generale, così come la sensibilità individuale agli stimoli nocivi.
- c) l'aspettativa su se stessi (autostima) che è definita come "la convinzione personale che un individuo ha di poter mettere in atto con successo una comportamento richiesto in una data situazione" e prove convergenti hanno indicato che l'autostima è un elemento importante nel controllo del dolore (Lorig, et al., 1989).

Come ogni altro comportamento anche le risposte vocali non verbali subiscono tali influenze e determinano risposte differenti in relazione all'ambiente sociale e alle diverse caratteristiche individuali. Ad esempio, lo studio di Fearon et altri del 1996 ha dimostrato che le bambine tendono a piangere più dei maschi, che le risposte vocali al dolore diminuiscono con l'età e che i bambini che fanno maggiore esperienza di stati del dolore producono minori vocalizzazioni. Lo



studio dimostra, inoltre, che i caregiver tendono ad aumentare le cure verso i bambini che vocalizzano maggiormente e che questo aumenta le loro vocalizzazioni e favorisce la loro produzione anche successivamente.

Oltre alle mere produzioni di suoni vocalici negli umani il dolore ha specifiche caratteristiche verbali (Williams, 2002). L'idea che il dolore si rifletta nella voce degli individui che sperimentano il dolore stesso è un'evidenza sostenuta dalla scoperta dell'empatia del dolore. Si può infatti, suscitare una reazione emotiva, molto simile al dolore, anche in chi ascolta un altro individuo che prova dolore (Lang, 2011). Le vocalizzazioni sono dunque, uno strumento che permette di esprimere e di cogliere un'infinità di sfumature contestuali ed individuali e sono caratteristiche dell'espressione di dolore, riconoscibili anche senza che esse siano contestualizzabili in una situazione o in un momento e anche quando non sia possibile vedere il soggetto che soffre.

Qualunque umano è in grado di riconoscere in un lamento, in un gemito e in una vocalizzazione se essa sia espressione di uno stato doloroso o meno. Anche tra animali non umani è riconosciuta la capacità di riconoscere il dolore del conspecifico in situazioni simili. Questa capacità in via intra specifica è ugualmente presente nel regno animale e negli umani e che tutti sicuramente hanno esperito in maniera diretta. Gli studi sulle vocalizzazioni negli umani si sono interessati a considerarne e specificarne le varie componenti e a delinearne le caratteristiche fondamentali mettendo in evidenza alcuni parametri di riferimento tra i quali l'intensità e il ritmo.

Quando si parla di vocalizzazioni umane ci si riferisce, inoltre, alle caratteristiche paralinguistiche, che a loro volta costituiscono il sistema prosodico soprasegmentale (Anolli, 1997). Quello che noi percepiamo come tonalità è conseguenza della frequenza fondamentale determinata dalla vibrazione delle corde vocali all'interno della laringe, più le corde vocali sono tese più risulterà acuto il suono, vice versa il suono sarà più profondo e più grave se le corde vocali sono in minore tensione. Rispetto ai parametri temporali delle vocalizzazioni vengono distinti la durata, la

velocità di emissione e il ritmo. Quello che noi percepiamo soggettivamente rispetto al volume è l'intensità dell'emissione, dovuta alla pressione della laringe e alla forza fonoespiatoria.

Lo studio delle vocalizzazioni umane, si può dividere in due rami: il ramo che processa l'encoding, dove si indagano le modalità di codifica vocale delle espressioni emotive e un ramo che si occupa dello studio del processo di decoding che si occupa dell'indagine sulla comprensione di come avvenga il riconoscimento delle emozioni. Nello specifico nello studio dell'encoding si indagano i cambiamenti nelle vocalizzazioni che si manifestano all'insorgere di uno stato emotivo differente; cercando di correlare le differenti espressioni delle vocalizzazioni alle espressioni delle differenti emozioni. È quindi possibile indicare una distinzione rudimentale delle emozioni di base tenendo in considerazione i parametri acustici specifici, ma le caratteristiche prosodiche e la specifica emozione risultano piuttosto approssimative in considerazione della grossa variabilità intra-individuale e inter-individuale e della forte dipendenza dal contesto che il significato delle vocalizzazioni assume. Inoltre, gli studi di encoding che hanno indagato nello specifico il risultato delle emozioni sulla vocalità umana, hanno identificato l'esistenza di due differenti pattern: il primo caratterizzato da alta frequenza fondamentale, ampia gamma e variabilità della frequenza fondamentale, elevata intensità e alta velocità che risultano essere caratteristiche tipiche delle emozioni ad alto livello di attivazione fisiologica (arousal); l'altro, identificato da bassa frequenza fondamentale, gamma e variabilità di intonazione ristrette, debole intensità e velocità ridotta, è invece tipico delle emozioni a basso arousal. Si può sostenere che l'espressione delle vocalizzazioni sia determinata dall'insieme dell'azione dell'arousal e della valenza edonica. Si deve parlare, quindi, di una dimensione bidimensionale o multidimensionale dell'encoding e non più di una semplice esperienza unidimensionale. Anolli e Ciceri (1997) hanno identificato la differenziazione di alcune emozioni espresse tramite le vocalizzazioni nell'uomo, la gioia è caratterizzata da una media della frequenza fondamentale molto elevata (media di F0 pari a 228 Hz) e, quindi, da una voce acuta, la tristezza ha un profilo di intonazione caratterizzato da una frequenza fondamentale bassa (media di F0 pari

a 134 Hz). Nel caso della paura, il tono è molto acuto: l'energia si concentra nelle zone di alta frequenza dello spettro (F0 media pari a 278 Hz), con numerose variazioni piuttosto brusche, che conferiscono al profilo della vocalizzazione un andamento spigoloso, caratterizzato da un insieme di pause che servono per la respirazione più frequente e ritmata. La rabbia è caratterizzata da una frequenza fondamentale media (F0 media pari a 178 Hz, inferiore a quella di gioia e paura), con numerose e a volte repentine, spigolose e ampie variazioni della tonalità. Si può dunque, affermare che la frequenza fondamentale, l'intensità nonché le relative variazioni, così come il ritmo di articolazione delle vocalizzazioni, indicano informazioni essenziali per il riconoscimento delle emozioni.

## **5.2. Espressione linguistica e tolleranza al dolore**

“Ahi! Ahi!” “Ouch!” Esclamazioni come queste sembrano essere comuni risposte spontanee a esperienze improvvise di dolore acuto. Ma cosa le motiva? Perché vengono pronunciate anche senza la presenza di un conspecifico che possa ascoltare? Una delle risposte a queste domande potrebbe essere che le vocalizzazioni sono una risposta automatica che funge comunque da funzionalità comunicative. Un'altra alternativa forse meno probabile, potrebbe essere che le vocalizzazioni hanno una funzione aggiuntiva non comunicativa. Le risposte spontanee al dolore come “ahia!” non sono vincolate contestualmente e sono da definire come fonologicamente universali. Nella loro produzione la lingua è piatta e le labbra rimangono immobili. Sono suoni piccoli, semplici, che non richiedono un grande controllo articolatorio, ma che comunque migliorano la potenza del volume, come tale, possono essere utilizzate abbastanza facilmente ed efficacemente quando si soffre.

Come altre componenti del dolore, le vocalizzazioni, richiedono il coinvolgimento del sistema motorio. Ci sono infatti muscoli che sollevano e abbassano le costole e che supportano la fonazione e l'articolazione. Alcune ricerche sostengono che l'attivazione di questi ed altri muscoli, potrebbero diminuire la percezione del dolore (Peretz, 1999). Ad esempio, a dei bambini è stato

insegnato a soffiare vigorosamente durante un'iniezione e si è verificato che effettivamente la percezione del dolore era ridotta. (Peretz, 1999); durante il parto, alle partorienti viene insegnato di respirare velocemente e in modo ritmico per controllare la forza dolorosa delle doglie.

Oltre ad essere un atto prettamente motorio, la vocalizzazione comporta che la produzione di un suono sia udibile agli altri e al vocalizzatore stesso. Alcuni studi sostengono come sentir la propria voce abbia un effetto analgesico. L'effetto di ascoltare la propria voce è stato indagato nel contesto del sonno, è stato rivelato che la produzione linguistica post sonno con l'ascolto della propria voce, è ricca di verbi attivi, invece nel caso in cui gli individui ascoltano la voce di un'altra persona il risultato è quello di una riduzione della produzione linguistica e nello specifico una riduzione del numero di parole positive e di affetto. Quindi, la sensazione attivata dell'ascolto della propria voce ha un effetto emotivo-positivo nell'individuo che influisce anche sulla tolleranza del dolore stesso (Silvestrini, 2011). La vocalizzazione del dolore è comunque stata sempre associata a conseguenze sia positive che negative. Sin dall'inizio dello sviluppo le esclamazioni vocali come "ahia! " prodotte a causa del dolore, producono una reazione negli altri individui. Ad esempio, quando un bambino vocalizza per un dolore subito, ad esempio una sbucciatura sul ginocchio, i genitori tipicamente soffiano l'aria sulla ferita per allievare il dolore. Nel tempo queste esperienze ripetute diventano attive quando gli individui vocalizzano e possono anche funzionare come effetto placebo. Per confermare l'effetto anestetico delle vocalizzazioni tipiche del dolore è stato impostato un paradigma sperimentale sulle basi del paradigma del pressatore a freddo. (Schirmer, 2015). I partecipanti venivano inseriti in 5 condizioni sperimentali immergendo la mano in acqua ghiacciata, mentre

1) dicevano "Ow!";

2) ascoltavano una registrazione della propria voce che diceva "Ow";

3) ascoltavano una persona che diceva "ow";

4) premevano un pulsante in risposta allo stimolo doloroso;

5) non facevano nulla.

Il tempo dell'immersione della mano e dei valori identificati su di una scala analogica visiva, servivano come dati diretti di auto-segnalazione del dolore. I risultati di tale ricerca hanno confermato come, effettivamente, le vocalizzazioni del dolore siano analgesiche, inoltre, nonostante "ow" sia una delle prime due risposte vocali nella popolazione di questo studio, è comunque giusto specificare che oltre alla connotazione emotiva, vi sono altri aspetti della vocalizzazione che possono moderare il dolore.

### **5.3. Dolore sociale e vocalità**

L'esperienza del dolore può essere suddivisa in due componenti ben specifiche: il dolore come esperienza nocicettiva e il dolore come esperienza affettiva. (Melzack, 1968). I meccanismi del dolore sono stati ampiamente e dettagliatamente illustrati nei capitoli precedenti, possiamo riassumere però dicendo che i meccanismi di rilevazione del dolore funzionano e sono strutturati per rivelare lesioni fisiche, reali o potenziali ed elaborare conseguenzialmente una reazione. I meccanismi affettivi del dolore funzionano come promotori della sensazione di spiacevolezza che è spesso caratteristica della sensazione di dolore stesso, così come innesco di emozioni future come conseguenze del pregiudizio (Price, 2000). In questi meccanismi di reazione affettiva al dolore aumentano il senso di avversità, attirano l'attenzione sulle lesioni e forniscono una motivazione per porre fin e all'esposizione alla situazione dolorosa.

Il dolore sociale è stato definito come "una specifica reazione emotiva alla percezione che un individuo è stato escluso dalle relazioni desiderate o che sia stato svalutato dal partner o dal suo gruppo sociale" (MacDonald, 2005). Dove l'esclusione si riferisce alla negazione di un rapporto con un individuo o con un gruppo, per qualsiasi ragione, come un rifiuto o la morte di una persona amata o la separazione forzata. La svalutazione si riferisce a sentirsi meno valoroso con un partner

in una relazione, che sia amico, partner romantico, membro di un gruppo (Leary, 2000). Leary e Springer (2000) suggeriscono che i sentimenti feriti sono la sensazione più sentita in risposta alla svalutazione relazionale. Tuttavia, altri stati affettivi, come l'imbarazzo, la vergogna, la colpa o la gelosia possono anche essere indicatori che potrebbero essere segnali di dolore affettivo. McDonald e Leary (2005) sostengono che i sentimenti dolorosi sono stati associati come indicatori predittivi di esperienze di esclusione sociale, questo perché le pressioni evolutive hanno reso la regolazione dello stato inclusivo critico fondamentale alla sopravvivenza. La teoria sociale del dolore suggerisce, inoltre, che il sistema del dolore ha fornito due importanti comportamenti per adattamento in risposta alle "minacce" di esclusione: 1) il dolore promuove una reazione rapida in risposta alla minaccia e 2) fornisce una fonte di punizione per insegnare agli organismi come evitare stimoli minacciosi. In sostanza, si può sostenere che sia il dolore sociale che il dolore fisico portano a reazioni che preparano un organismo per una rapida reazione ad un pericolo non specificato. Tale risposta facilita la reazione tempestiva alla minaccia, ma a volte può portare reazioni inappropriate e, quindi, esclusione sociale. Se la risposta sociale è regolata dallo stesso sistema che gestisce la risposta alla minaccia fisica, la comprensione del sistema di risposta ad essa dovrebbe fornire approfondimento sulle reazioni all'esclusione.

Secondo Gray (2000) il comportamento in risposta alla minaccia sociale è regolato in base a due variabili. La prima è la distanza difensiva effettiva, cioè il grado di percezione della minaccia in una data situazione, la seconda variabile è la direzione difensiva, che si riferisce alla presenza o meno di una motivazione per affrontare uno stimolo potenzialmente pericoloso. La risposta emotiva all'avvicinamento ad uno stimolo potenzialmente pericoloso è l'ansia che incoraggia un approccio cauto. L'ansia e il comportamento prudente dovrebbero aumentare se la distanza difensiva è ridotta. Sono ancora poche le ricerche che indagano la connessione del dolore espresso vocalmente e l'impatto sociale e psicologico che ne deriva, pur non di meno DeWall e Baumeister (2007) hanno scoperto che vivere una condizione sociale dove il dolore viene manifestato quotidianamente, provoca un intorpidimento emotivo. Nel complesso le ricerche hanno messo in

evidenza come vivere il dolore nella sua socialità porta alla riduzione del soddisfacimento di bisogni fondamentali, aumenta gli effetti negativi e manifesta un innalzamento del livello di aggressività. Molti studi dimostrano che il dolore sociale e fisico si sovrappongono nelle conseguenze fisiologiche, a supporto di questa tesi si rilevano prove neurologiche (DeWall, 2010; Eisenberger, 2007) e prove genetiche (Way, 2009) e si afferma, inoltre, che il processamento del dolore sociale utilizza come percorso di trasmissione il circuito che processa il dolore fisico. Anche il semplice richiamare un episodio di dolore passato può causare l'abbassamento dell'autostima, riascoltare le vocalizzazioni del dolore di qualsiasi specie provoca un aumento della negatività, dell'aggressività e vengono messi in atto comportamenti di stress. In una prospettiva evuzionista possiamo affermare che le vocalizzazioni del dolore (che ne permettono l'immediata condivisione sociale) prodotte durante l'esperienza del dolore fisico potrebbero servire per ottenere auto-aiuto, un immediato soccorso dai conspecifici e aumentare quindi, la possibilità della sopravvivenza della specie. Questo sarebbe coerente con la selezione del tratto della condivisione sociale del dolore da un punto di vista filogenetico, indirizzato soprattutto alla comprensione delle vocalizzazioni e dell'espressioni facciali. La semplice esistenza dell'espressione del viso riconducibile al dolore, può fornire a chi soffre l'opportunità di comunicare uno stato di dolore tramite un messaggio osservabile che può essere facilmente interpretato nell'ambiente circostante (Williams, 2002).

In modo complementare, le ricerche passate dimostrano che quando un individuo che prova dolore è consapevole che avrà comunque un sostegno sociale per affrontarlo, aumenterà il senso di coalizione e condivisione sociale. Un esempio è quello di un bambino ferito che cerca i suoi genitori per affrontare il dolore condividendolo (Maner, 2007). Inoltre, è stato dimostrato che i processi infiammatori aumentano la disconnessione sociale (Eisenberger et al., 2010). Se da un lato i sentimenti di ostracismo rappresentano una risposta comune al dolore fisico, dall'altra, soddisfare le esigenze sociali legate al dolore, ne potrebbe annullare alcuni effetti psicologici negativi, aumentando la tolleranza al dolore stesso.

Da una parte la selezione naturale avrebbe selezionato comportamenti di dolore facilmente osservabili e interpretabili per attirare potenziali aiuti e dall'altro, sono state selezionate risposte emotive che portano gli individui fisicamente feriti a vocalizzare e cercare sostegno.

#### **5.4. Le risposte vocali negli animali non umani**

Tutti i mammiferi hanno antenati comuni, questo significa che individui apparentemente differenti hanno strutture comuni a livello filogenetico. Nel caso dell'analisi delle vocalizzazioni queste ultime possono essere definite come un insieme tra le funzioni di origine e l'elaborazione effettuata dal processo di filtraggio eseguito dal tratto vocale. Da un punto di vista anatomico la produzione di vocalizzazioni avviene grazie a diverse strutture anatomiche, possiamo descrivere la sorgente del suono come una pressione che spinge il flusso d'aria, fornita dai polmoni, in un percorso di risalita verso la bocca, dopo i polmoni troviamo la trachea, che è protetta dalla laringe, quest'ultima è filogeneticamente presente in tutti i tetrapodi e si può riferire ad un tratto anatomico presente anche nei pesci.

Negli animali non umani le vocalizzazioni sono un chiaro indice del loro stato di benessere e le espressioni acustiche giocano un ruolo molto importante nella comunicazione di molte specie animali. I richiami acustici, infatti, vengono trasferiti per grandi distanze e non subiscono modificazioni dall'intervento di eventuali agenti-oggetti (Grandin, 1998). Alcune vocalizzazioni vengono prodotte a "priori", grazie allo sviluppo ontogenetico della specie. Il ricevente di tali vocalizzazioni acustiche (un conspecifico nella maggior parte delle volte) è a sua volta predisposto in maniera innata alla comprensione. Le vocalizzazioni si sono evolute per sottolineare uno specifico bisogno-necessità. Le alterazioni fisiologiche dovute alla percezione e all'elaborazione del dolore, possono essere misurate dalle vocalizzazioni, grazie al loro contenuto semantico e bisogna considerare anche che le vocalizzazioni sono una chiara dimostrazione dello stato di



benessere del segnalante (Weary e Fraser, 1995). Le vocalizzazioni in sé e per sé non sarebbero significative se non fosse che, tutti i suoni che vengono utilizzati fanno parte di pattern ricco di significato. Alcuni suoni riflettono lo stato motivazionale della chiamata, i suoni più acuti sono da riferirsi a stati di paura, suoni bassi e duri sono, invece, da riferirsi ad emozioni più aggressive (Guilford and Dawkins, 1995). La validità delle attribuzioni di significato aumenta con l'aumentare dei parametri non vocalizzati che vengono considerati in parallelo (Kiley, 1972).

Tutti gli uccelli e i mammiferi sono in grado di vocalizzare, ovviamente l'elaborazione delle vocalizzazioni varia in base alla specie. Le vocalizzazioni vengono prodotte grazie ad un tratto vocale altamente specializzato, la trachea nei mammiferi e le cavità faringe negli uccelli. L'anatomia e la funzione degli elementi acustici determinano la gamma di caratteristiche e limiti della vocalizzazione di una determinata specie. Particolari stati d'umore o di emozione vengono, quindi accompagnati da specifiche vocalizzazioni.

Le aree cerebrali deputate al controllo della produzione delle vocalizzazioni, ricevono input dalle aree sensitivo-emozionali come la corteccia sensoriale, il sistema limbico e la corteccia cingolata. Questi circuiti sono centralmente coinvolti nella mediazione di emozioni come la paura e l'ansia e inoltre, nella regolazione della reazione endocrina dell'Ipotalamo-ipofisi (Davis,1994). Di conseguenza le vocalizzazioni potrebbero essere prodotte successivamente alla stimolazione farmacologica di specifici circuiti neuronali coinvolti nell'umore e nell'elaborazione emotiva (De Lanerolle, 1978). Nel pollo, nello scoiattolo e nella scimmia è dimostrato che le stimolazioni di tali aree del cervello sono in grado di creare reazioni-emozioni in parallelo a tipi di vocalizzazione che normalmente vengono prodotte e affiancate a tipici comportamenti in specifici contesti ambientali, questo rafforzerebbe ancora di più il concetto che alcune emozioni-reazioni relative al benessere dell'individuo, sono strettamente legate a specifiche vocalizzazioni. Le emozioni e l'umore non sono solo la spinta d'inizio nella produzione sonora, ma sono anche modulatori del suono stesso. Le vocalizzazioni sono in grado anche di modificare la frequenza cardiaca, apportare

significativi incrementi metabolici nelle aree cerebrali emozionalmente rilevanti come la corteccia cingolata anteriore. Le vocalizzazioni sono in linea di principio dei modulizzatori delle emozioni anche del ricevente stesso. Questo aspetto influisce molto sul benessere, pensiamo ad esempio, ad un macello, dove tutti gli individui sono costretti ad ascoltare chiamate di dolore, sofferenza, paura, richiesta di soccorso e non possono compiere nessun atto per adempiere a tali richieste o comunque fuggire dalla fonte principale di pericolo. Nella teoria dei messaggi di Lasswell (1964) l'atto comunicativo viene descritto tramite la definizione di cinque domande:

- 1) chi? quindi chi invia il segnale comunicativo e in quale condizione si trova;
- 2) cosa? A cosa si riferisce il segnale, cosa dice?;
- 3) tramite quale canale? Ad esempio tramite vocalizzazioni;
- 4) a chi? Chi è il ricevente di questo messaggio, solitamente un conspecifico;
- 5) con quale effetto? Cioè che reazione ha il ricevente una volta ricevuto il messaggio comunicativo/ vocalizzazione?

Questa teoria può essere applicata all'analisi delle vocalizzazioni degli animali non umani aggiungendo delle clausole ben specifiche, ad esempio: 1) in quale ambiente viene inviato e ricevuto questo messaggio/comunicativo? In realtà potrebbe sorgere una problematica per quanto riguarda la comprensione della decodifica riguardante le vocalizzazioni animali. Primariamente il termine viene usato per ricostruire un messaggio originale da un formato compresso o comunque rumoroso, e analizzandolo si tenta di dare risposta alla domanda numero 2) cosa dice il segnale? limitatamente alle risposte collegate alle domanda 3) quale canale viene utilizzato? Bisogna, inoltre, tenere in considerazione che si hanno due tipi differenti di significato: il significato dato dal mittente del messaggio stesso e il significato attribuito dal ricevente del messaggio. Entrambe i significati non sempre coincidono tra di loro.

Per quanto riguarda la valutazione del benessere il messaggio è molto importante in quanto fornisce informazioni sulle percezioni e l'elaborazione emotiva del soggetto vocalizzante.

### **5.5. Analisi delle vocalizzazioni**

Fino all'introduzione dell'elaborazione del segnale acustico in digitale lo studio e l'analisi delle vocalizzazioni veniva effettuato tramite la lettura dei sonogrammi, ora, invece, l'elaborazione del suono a livello digitale, permette di descrivere numericamente e di analizzare il suono sotto differenti punti di vista. L'estrazione delle caratteristiche corrette delle vocalizzazioni animali è ancora oggi un problema. Caratteristiche false, o troppo corte potrebbero causare la modellazione insufficiente della vocalizzazione e troppe funzioni importanti potrebbero essere non attenzionate, di conseguenza è necessario stabilire delle procedure ben specifiche e ben adattate. Per ovviare ciò bisogna seguire quattro procedure generali per l'analisi dei dati bioacustici:

- 1) Estrazione dal dominio di frequenza del sonogramma, come frequenza fondamentale e armonie, frequenze delle ampiezze ecc.
- 2) Estrazione da dominio temporale, ad esempio, deviazione media e standard di energia, durate sequenza e intensità delle chiamate, questo però non fornisce informazioni sulle frequenze.
- 3) Estrazione dal "cepstrum model" (Noll, 1964), che separa le azioni periodiche del segnale sonoro come frequenza principale e armoniche secondarie dalle azioni non periodiche .
- 4) Estrazione delle funzioni tramite il modello di codifica lineare di previsione (LPC) che offre una rappresentazione sonora estremamente compatta e unitaria del segnale sonoro.

Al fine, quindi, di distinguere i vari tipi e le singole caratteristiche delle vocalizzazioni, si possono applicare differenti tipologie di procedure:

- 1) Metodi statistici standard ovviamente applicabili su alcuni dati selezionati come la frequenza, la durata e la velocità del suono stesso.
- 2) Metodi statistici complessi utilizzati per confrontare gruppi di caratteristiche e si riesce ad individuare se un richiamo vocale complesso è o meno rilevante (Schrader e Hammerschidt, 1997).
- 3) Modelli di Markov (HMM) permettono di classificare un numero non precisato di vocalizzazioni diverse, ma ovviamente con una specifica HMM per ogni tipologia di vocalizzazione. (Jahns, 2002).
- 4) Reti neurali (NN) che consentono l'applicazione anche in ambienti particolarmente rumorosi perché hanno una tollerabilità sulle variazioni dei vari set di funzionalità (Schon, 2001). Le analisi statistiche, così come le reti neurali, richiedono che i segnali grezzi di una vocalizzazione siano prima trattati da analisi numerica, in maniera tale che nell'analisi possano essere individuate differenze più sottili (Schon, 1999). Recentemente, c'è una continua ricerca di approcci innovativi che consentono un'analisi più esaustiva delle vocalizzazioni animali.

Questa analisi viene fatta da un punto di vista comparativo rispetto al discorso umano, ma ovviamente molte vocalizzazioni degli animali sono molto più semplici rispetto al discorso umano. Un serio problema da affrontare è riuscire ad interpretare correttamente la semantica delle vocalizzazioni animali.

Come possiamo ottenere il contenuto semantico, biologicamente rilevante tramite le vocalizzazioni? Le vocalizzazioni animali come abbiamo detto sono espressione, la maggior parte delle volte, di un bisogno o di una necessità. Le vocalizzazioni dipendono, quindi, da uno scompenso omeostatico che causa un'alterazione dell'umore e delle emozioni, ma talvolta queste modificazioni avvengono nel pubblico ricevente il messaggio. L'espressione di una vocalizzazione dipende, dunque, da variabili interne tanto quanto da variabili ambientali esterne. Il problema del significato sembra perciò più difficile rispetto a quello degli strumenti tecnici da impiegare. In

questi casi, quando i contesti comportamentali sono chiari, il significato corretto può essere dedotto da questi. Ad esempio, quando un animale è visibilmente ferito la risposta di una vocalizzazione è sicuramente legata al dolore acuto (White et al., 1995; Watts and Stookey, 1999), tuttavia questa affermazione può essere sostenuta solo dopo aver escluso che non si tratti di una vocalizzazione di allarme rivolta ai propri conspecifici. Gli strumenti comportamentali per l'esame dei significati semantici delle vocalizzazioni, non solo tengono in considerazione i comportamenti attuati dal mittente della vocalizzazione, ma anche quelli del ricevente. Gli esperimenti in cui il ricevente è libero di avvicinarsi o allontanarsi dal mittente sono suggerimenti sull'impatto emotivo e percettivo- comunicativo della vocalizzazione stessa. Inoltre, l'endocrinologia è stata utilizzata per la convalida di stati di stress che compromettessero lo stato di benessere degli individui coinvolti nello scambio comunicativo.

Per andare oltre nello studio sarebbe opportuno introdurre la neurobiologia. La percezione degli animali e le sensazioni legate ad esse, come anche quelle degli esseri umani, sono rappresentate in network cerebrali specifici e il significato di una vocalizzazione nasce da specifici processi neurofisiologici dei network coinvolti. Purtroppo al momento sembra impossibile analizzare tramite fMRI un animale che vocalizza, tuttavia si possono impiegare dei metodi più classici come la stimolazione elettrica nelle zone cerebrali specifiche. Alcuni network cerebrali possono, infatti, essere attribuiti a specifiche emozioni (Korte, 2001) nel momento in cui viene effettuata la stimolazione, il risultato sarà la manifestazione di una specifica emozione e questo ci darà informazioni sul significato emotivo della vocalizzazione stessa.

Un altro approccio di indagine è stato quello della neurofarmacologia, si è scoperto infatti, che nei suini l'iniezione di corticotropina nel liquido cerebrospinale provoca vocalizzazioni specifiche. (Parrot, 2000). In vari studi sono stati utilizzati contesti comportamentali per aumentare la sicurezza per quanto riguarda il significato di una specifica vocalizzazione, combinando i dati comportamentali con le misurazioni dei parametri fisiologici.

Uno degli ultimi approcci utilizzati è l'interpretazione dei fenomeni non lineari. Per fenomeni non lineari intendiamo la rottura della voce, priva di contenuto semantico, durante la produzione della vocalizzazione. Le vocalizzazioni animali variano da vibrazioni periodiche a un suono, più simile ad un rumore, eccessivamente vibrato e completamente atonico. In questi stati si evincono le dinamiche non lineari. È stato ipotizzato che un aumento della comparsa di fenomeni non lineari sia correlato ad una condizione di dolore nell'animale (Riede, 2001). Inizialmente le vocalizzazioni sono analizzate in ambienti comuni agli animali presi in analisi, successivamente gli esperimenti si spostano in laboratorio in cui è possibile controllare l'ambiente, la situazione comportamentale, diciamo il contesto ecologico in generale, per scoprire il significato delle vocalizzazioni in ambienti controllati.

Uno dei settori in cui le vocalizzazioni vengono analizzate in maniera dettagliata è negli impianti di macellazione e impianti che si occupano comunque di bestiame. Nello studio del bestiame le vocalizzazioni sono attentamente studiate e classificate. Il bestiame viene diviso in individuo vocalizzante o individuo non-vocalizzante (Grandin, 1997). Ad esempio, il marchio a ferro caldo causa ai vitelli molto dolore e questo è accompagnato da maggiore propensione alla vocalizzazione e vi è l'alterazione di alcune caratteristiche nella frequenza delle chiamate (Watts, 1999). È stato, inoltre, dimostrato che sia le mucche che i vitelli aumentano le vocalizzazioni sia nella frequenza che nella tonalità, in risposta alla separazione. Brevi periodi di isolamento sociale in ambiente sconosciuti sono molto stressanti per le mucche, sono infatti accompagnati da una maggiore incidenza di vocalizzazioni ad alta frequenza e in parallelo vi è l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-adenocorticale (Rushen, 1999). Si è osservato inoltre, che le vocalizzazioni di stress da separazione, prodotte da una mucca, provocano un aumento nella risposta cardiaca nei vitelli (Marchant-Forde, 2002).

Thomas et al. (2001) hanno dimostrato che alcune variazioni nella risposta vocale nei vitelli vengono causata sia dalla separazione, ma anche alla privazione di latte e quindi, la risoluzione di

un bisogno: Questo significa che i vitelli utilizzino le espressioni vocali includendo informazioni sulle proprie esigenze generali e il loro stato di malessere. Nei suini sono state identificati 23 diversi tipi di vocalizzazioni (Grauvogl, 1958) ed è stato suggerito che le vocalizzazioni dei suini siano molto legate al loro livello di eccitazione, in linea di principio le vocalizzazioni di basso livello come i *grunts* sono utilizzate per mantenere il contatto sociale, mentre le chiamate più forti sono legate allo stato di eccitazione dell'emittente (Kiley, 1972). L'isolamento sociale e le varie fasi della castrazione provocano vocalizzazioni ad altra frequenza di lunga durata e ampiezza (>1 kHz). Secondo uno studio di Xin et al. (1989) è stato dimostrato che l'ambiente influenza le vocalizzazioni dei suini, sono state infatti esaminate 8 situazioni sperimentali in cui sono stati analizzati la durata, la frequenza fondamentale e il profilo spettrale tonale delle vocalizzazioni ed è stato suggerito che le vocalizzazioni con durata più lunga e contenuti di frequenza più elevati indicano uno stress grave. I maiali che vengono castrati senza anestesia locale producono quasi il doppio del numero di vocalizzazioni rispetto a quelli che hanno subito anestesia, inoltre, il confronto delle frequenze evidenzia intervalli tra vocalizzazioni di meno di 10 secondi. L'aumento delle vocalizzazioni durante la castrazione non-estetica ha dimostrato che il momento della tiratura dei testicoli risulta il più doloroso e più stressante. È stato dimostrato che le vocalizzazioni del dolore nei suinetti sono decisamente meno omogenee rispetto alle vocalizzazioni dei pulcini di pollo (Marx, 2001).

Il pollame ha solitamente un grande repertorio di vocalizzazioni. Nello studio di Zimmeran e Koen (1998) venivano sottoposte 2 razze di galline White Leghorn e la Brown Warren ad un paradigma di frustrazione. Inizialmente venivano alimentate in successione ad un rinforzo sonoro, dopo poco il cibo smise di essere somministrato dopo il suono. Si è verificato che le due razze hanno modificato notevolmente il loro modo di vocalizzare e hanno cominciato a manifestare anche più movimenti corporei ripetitivi, sintomi di stress e hanno aumentato anche le vocalizzazioni di allarme. Questo esperimento ha dimostrato che nel complesso le vocalizzazioni di dolore e stress

non sono completamente determinate dall'ambiente in cui è inserito l'animale, ma soprattutto dalla sua omeostasi interna.

In un altro esperimento dei pulcini di pollo White Leghorn sono stati tenuti in celle ad isolamento acustico e si è verificato un aumento della frequenza dei richiami di allarme. La durata delle vocalizzazioni di allarme erano di circa 0.4 secondi in più rispetto al normale, altre vocalizzazioni come gli *short peeps* o i richiami di piacere si annullavano durante la situazione di stress dell'animale, quando gli animali venivano lasciati uscire dalla cella di isolamento i richiami di stress andavano via via diminuendo fino a scomparire (Marx et al., 2001). Negli studi di Watts e Stookey (1999) si riporta che uno stimolo doloroso, come il marchio a fuoco nei bovini, evoca vocalizzazione che sono misurabili in diversi parametri acustici e risultano più numerosi di quelli che si manifestano quando i bovini subiscono trattamenti non dolorosi. In un loro articolo del 2000 riportano studi etologici di vocalizzazioni di bovini allevati non in cattività, ma in campo aperto. I bovini allevati in campo aperto emettono un minor numero di vocalizzazioni, a testimonianza di quale sia l'influenza negativa sul benessere degli animali che vengono sottoposti ad allevamenti di tipo intensivo. Le vocalizzazioni sono maggiori quando i bovini sono insieme a conspecifici e diminuiscono in presenza dell'uomo, quindi anche il contesto sociale degli animali non umani sembra influire sulla loro produzione

Si può concludere che gli studi qualitativi e quantitativi delle vocalizzazioni possono essere considerati importanti indicatori di stress ed essere utilizzati per migliorare le condizioni di vita degli animali di allevamento.

## **5.6. Resoconti vocali del dolore**

L'uomo è l'unico animale in grado di esprimere linguisticamente le proprie emozioni e sensazioni e quindi, è possibile ottenere e registrare resoconti linguistici in riferimento allo stato algico. Un



esempio di ricerca che si è interessata alla costruzione di uno strumento di self-report per valutare le attività quotidiane messe in atto da pazienti con dolore cronico, è quello del team di ricerca di Rosa Esteve e colleghi (2015) che viene identificato con il nome di “The Activity Patterns Scale” (APS). Ai pazienti sottoposti allo studio, 291 (262 donne e 29 uomini) veniva chiesto di rispondere ad un questionario di 30 items, che indagava la relazione tra dolore e disabilità e attività quotidiane come: la rinuncia a compiere qualunque attività (Avoidence), l’eccessiva attività nonostante il dolore senza tenere in considerazione i limiti (Persistence), e la suddivisione dell’attività in diversi step. I risultati hanno mostrato come ci sia una correlazione negativa tra dolore e attività di “Avoidence” e “Persistence” e una correlazione positiva con quello che viene definita “Task-contigent-persistence” cioè la perseveranza nel continuare l’attività nonostante il dolore. Per quanto riguarda le attività di “Pacing” esse sono ritenute la soluzione migliore per contrastare il dolore e la disabilità, senza rinunciare all’attività.

Lo studio di Swannell et al. (2016) ha avuto lo scopo di dimostrare una correlazione diretta tra intensità del dolore e la memoria del dolore. Questo studio ha investigato come diversi livelli di attivazione somatica del concetto di dolore possano creare l’anticipazione e l’espressione del dolore stesso, palesando correlazioni specifiche tra memoria e processamento del dolore. Attivare concetti di dolore nella memoria aumenta la percezione del dolore a seguito di uno stimolo doloroso rispetto a quello che accede in relazione alle informazioni ricevute non riferite al dolore. Sono state presentate ai 27 partecipanti scelti delle specifiche parole, a livello subliminale, sia con un basso che con un alto grado di associazione alla parola dolore, ed è stata registrata la reazione agli stimoli dolorosi. La conclusione di questi studi ha dimostrato in modo diretto gli effetti della memoria sulla percezione del dolore che aumenta il dolore sia a livello psicologico che fisiologico.

Il rimuginare sull’idea di dolore ne fa aumentare la sua intensità. Dubois et al. e colleghi (2008) hanno condotto uno studio sulle vocalizzazioni emesse dai bambini non verbalizzanti. In questo studio sono state registrate le vocalizzazioni emesse da bambini non verbalizzanti dopo

un'operazione chirurgica, con lo scopo di registrarne le variazioni ed aggiungere un ulteriore parametro nella delineazione delle caratteristiche degli stati algici.

Il linguaggio ha quindi, un impatto sulla sensazione algica e può causare un effetto di potenziamento della sensazione dolorosa.

### **5.7. Vocalizzazioni del dolore, una visione comparativa**

Le vocalizzazioni sono legate allo stato emotivo di chi le emette poiché si modifica la tensione muscolare e, quindi, le attività dell'apparato vocale e ciò ha un impatto sui parametri vocali delle vocalizzazioni. L'esistenza delle emozioni negli animali è stato suggerito già da Darwin nel suo libro "The Expression of the emotions in Man and Animals" (1872). Le emozioni hanno un ruolo cruciale legato alla sopravvivenza degli animali, in quanto agevolano le risposte agli eventi esterni o interni di elevato significato per l'organismo; emozioni positive provocano comportamenti di approccio positivo verso di stimoli che aumentano la fitness, mentre le emozioni negative innescano comportamenti di evasione. Considerando il modo di vocalizzare si può comprendere e fare delle previsioni su come i parametri vocali dovrebbero variare in relazione all'intensità e alla valenza positiva o negativa dello stato emotivo. Negli animali i migliori indicatori dell'arousal sono la misurazione del range di vocalizzazioni, l'ampiezza, la distribuzione dell'energia, i picchi di frequenza, gli intervalli tra le vocalizzazioni. Queste stesse misurazioni sono impiegate anche negli animali umani, la differenza risiede nella maggiore flessibilità dell'apparato vocale e di conseguenza un ulteriore controllo motorio che permette una maggiore possibilità di variare la lunghezza del tratto vocale, aumentando lo spettro dei suoni riproducibili anche se negli animali, il cambiamento del tratto vocale può essere raggiunto in modi differenti quali l'estensione della labbra, la modificazione del livello di nasalizzazione o anche il retrarre la laringe nella gola.

Le vocalizzazioni quindi variano e tali variazioni sono da porre in relazione all'ambiente in cui sono emesse, al correlato stato emotivo e variano anche in relazione alla motivazione per cui vengono emesse dal soggetto che prova lo stato di dolore. Queste variazioni sono evidenziabili

anche in via comparativa negli animali non umani e l'apporto emotivo nella percezione della sensazione dolorosa è un altro parametro che deve essere tenuto in considerazione.

Studiare le emozioni animali può rivelare la natura delle emozioni umane di base. Questo può aiutarci a comprendere come le emozioni si sono evolute e sviluppate per acquisire una comprensione completa della loro natura (Adolphs, 2010), può darci chiavi di lettura precise su come il dolore si relazioni agli stati emotivi per avere la possibilità di controllarlo perché non amplifichi la sensazione dolorosa.

## CONCLUSIONE

Le ricerche nazionali e internazionali sullo stato algico sembravano mancare di uno sguardo comparativo che ponesse sotto osservazione i vari aspetti del dolore e li collegasse con una prospettiva di stampo evoluzionistico. Lo scopo del mio lavoro di ricerca è stato quello di comparare etologicamente le componenti dello stato algico tra animali umani e non, per identificare le basi evolutive comuni, per una comprensione delle sue componenti specifiche, in modo da avere informazioni utili al riconoscimento e trattamento pratico del dolore, sia negli animali umani che negli animali non umani. La prospettiva d'indagine di questa tesi è stata quindi, quella di comparare i vari aspetti del dolore secondo una visione evoluzionistica.

Alla base della sensazione di dolore vi sono strutture anatomo-fisiologiche che permettono la percezione degli stimoli e la loro trasduzione dalla periferia sensoriale fino agli apparati nervosi centrali. Si è evidenziato come le vie del dolore principali, quali le vie lemnisco spinali, le vie spino talamiche siano presenti sia negli animali umani che negli animali non umani. Anche la formazione reticolare viene identificata sia negli animali umani che nei pesci e negli anfibi sotto forma di soma delle cellule giganti di Mueller (attivate per il nuoto e per la fuga). Altre strutture fisiologicamente condivise si identificano nell'ipofisi, nel talamo e nell'amigdala. Ciò che è evidente dai diversi studi comparativi analizzati è che, più si scende nell'albero evolutivo, più si tende ad evidenziare le mancanze dei substrati specifici nell'elaborazione del dolore cognitivo, emotivo e sociale.

Questa visione però risulta incentrata su una prospettiva antropocentrica in cui non si tiene in dovuta considerazione l'esistenza di strutture anatomiche omoplasiche che elaborano il dolore (Hunt, 2001). Inoltre, alcuni vertebrati come uccelli, rettili, pesci (Sneddon 2006) e anfibi, hanno un insieme di circuiti periferici e spinali simili a quelli degli animali umani. Molti studi hanno dimostrato come non è solo la corteccia a elaborare lo stato algico, bensì anche strutture subcorticali quali l'insula e l'intero sistema nervoso periferico ed enterico. Per questo motivo l'esperienza algica, può essere processata anche da specie animali alla base della struttura

evolutiva.

Quindi, anche se determinate strutture deputate all'elaborazione "superiore" del dolore risultano mancanti in determinate specie di animali non umani, l'evidente manifestazione comportamentale dello stato algico di quest'ultimi, risulta molto simile alla manifestazione comportamentale dell'animale umano. In un momento di dolore acuto l'animale umano infatti si "zittisce", eliminando la produzione di linguaggio articolato, producendo vocalizzazioni non verbali e mettendo in atto delle posture e comportamenti (ad esempio evitamento del dolore) molto simili, se non uguali, agli altri animali. Un esempio è l'azione della ritrazione dell'arto danneggiato, sia gli animali umani che i rettili (Stevens, 2008) mettono in atto questo comportamento, indipendentemente dal contesto in cui si trovano, soprattutto se il dolore è acuto. Nel caso di dolore addominale la postura messa in atto dagli animali umani è identica a quella esibita da svariate specie di mammiferi, posizione raggomitamento su se stessi e testa bassa (primati non umani, cani e gatti ne sono un esempio molto evidente).

Un'ulteriore conferma di questa evidenza evolutiva è data dal fatto che le tecniche di indagine del dolore (le scale del dolore), sia degli animali umani che non umani, siano praticamente le stesse. L'unica differenza nella messa in pratica di queste tecniche di indagine risiede nel fatto che l'obiettiva valutazione del dolore negli animali non umani, risulta particolarmente difficile, sia per la mancanza di un linguaggio condiviso e sia perché gli animali a volte, spaventati dalla figura del ricercatore e dall'ambiente del laboratorio, non manifestano lo stato algico, oppure al contrario, lo enfatizzano.

La compilazione delle scale di indagine dell'algesia umana, avviene tramite il resoconto linguistico del soggetto sofferente, in maniera diretta. Nel caso dei bambini non linguistici, degli individui in generale impossibilitati alla produzione del linguaggio parlato, per esempio, a causa di malattie neurodegenerative e negli animali non umani, la compilazione avviene non in maniera diretta. Le scale vengono compilate successivamente all'interpretazione di terzi come l'osservatore, nel caso degli animali, genitori/tutori nel caso dei bambini e degli anziani non

verbalizzanti.

Bisogna, inoltre, sottolineare che, qualsiasi individuo che prova un dolore acuto, smette di comunicare nel modo tradizionale con i suoi simili, per lasciare spazio a delle vocalizzazioni specifiche non verbali tipiche dello stato algico. Si pensi, ad esempio, al cane che mette in atto una serie di vocalizzazioni specifiche del dolore come il *growling* (brontolio con tono molto basso), lo *snarling* (ringhio), il *grunting* (grugnito), il *whining* (piagnucolio), il *groaning* (gemito), lo *screeching* (urlo) e il *bark* (abbaio) (Goodwin, 1999). Anche l'uomo nel momento di dolore acuto, abbandona la produzione del linguaggio articolato sostituendolo con esclamazioni tipiche come: "Ahi ! Ahi, ouch!" che, quando prodotte, aiutano l'individuo a tollerare meglio il dolore stesso; allo stesso tempo esse costituiscono un mezzo di comunicazione e condivisione sociale del dolore. Inoltre, allo stesso modo, vengono rintracciati ed analizzati nel momento di dolore acuto, sia negli animali umani che non umani, determinati parametri fisiologici quali la tachicardia, la vasocostrizione periferica, diaforesi, la dilatazione delle pupille e l'aumento della secrezione di catecolamine e la produzione di ormoni adrenocorticoidi. Le reazioni immediate che gli umani provano in seguito ad una situazione stressante, presentano differenti caratteristiche comuni con quelle degli animali non umani, esse sono simili nella maggior parte delle specie viventi e su di esse non è possibile avere alcun controllo. È il sistema nervoso autonomo che gestisce determinate reazioni allo stress e tiene sotto controllo un insieme di importanti attività fisiologiche quali la respirazione, l'alternarsi del ritmo sonno/veglia, l'eccitazione sessuale, la digestione e l'attenzione. Il sistema nervoso autonomo viene rintracciato in strutture omoplasiche in differenti specie animali rintracciabili dagli anfibi in poi. (Macri, 2011)

La tesi qui presentata delinea un nuovo modello di indagine comparativo del dolore. Questo modello, permette l'impostazione di un'analisi multiprospettica del dolore che si allontana sempre di più dalle indagini con base antropocentrica o antropomorfa fino ad ora proposte. Il modello parte dall'analisi delle similitudini fisioanatomiche del sistema di elaborazione dell'algesia animale in generale, dall'esistenza di strutture omologhe e omeoplasiche e tiene in considerazione

la comparazione comportamentale, costituita dalla produzione di vocalizzazioni specifiche e da determinate posture, dal livello di stress dell'individuo sofferente, rilevate attraverso le metodologie di indagine simili. Per questo motivo, la tesi apre nuove prospettive di ricerca e indagine all'interno di questo campo di studi. Ad esempio, risulta necessario approfondire gli studi che si occupano delle capacità sensoriali dei differenti animali. L'essere umano, non possiede l'organo del vomero nasale o la capacità di percepire le radiazioni degli infrarossi, o i campi elettromagnetici; l'uomo ha anche una differente e limitata percezione uditiva a differenza degli altri animali.

Poiché il dolore animale viene analizzato per compartimenti nettamente separati e non unificati, le prospettive di ricerca dovrebbero essere direzionate verso l'approfondimento degli studi etologici, con la volontà di delineare nuovi utilizzi pratici di metodologie tra loro diverse, al fine di garantire il welfare animale a differenti livelli. Inoltre, in una prospettiva evolutiva, le nuove tecniche messe in atto potrebbero essere riadattate e utilizzate nella pratica clinica dell'animale umano soprattutto non verbalizzante.

## Bibliografia

Allen C. (2004). Animal pain. *Noûs* 38:617-643.

American Psychiatric Association (2001) *DSM-IV-TR Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. IV ed. Text Revision. Masson, Milano.

Anisman H (1998) Do early-life events permanently alter behaviour and hormonal responses to stressors? *International Journal of Developmental Neuroscience* VI 16, Issues 3-4 June-July 1998 , Pages 149-164

Anolli L(1997) The voice of deception: vocal strategies of naive and able liars journal of nonverbal behavior dec 1997, volume 21, issue 4 , pp 259-284

Apkarian, A.V., Lavarello. S., Randolph, A., Berra, H.H., Chialvo, D.R., Besedovsky, H.O., del Rey, A. 2006. Expression of IL-1beta in supraspinal brain regions in rats with neuropathic pain. *Neurosci Lett* 407(2):176-181.

Baliki, M.N., Chialvo, D.R., Geha, P.Y., Levy, R.M., Harden, R.N., Parrish, T.B., Apkarian, A.V. (2006). Chronic pain and the emotional brain: Specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 26(47):12165-12173.

Baliki, M. N., Mansour, A., Baria, A. T., Huang, L., Berger, S. E., Fields, H. L., & Apkarian, A. V. (2013). Parceling human accumbens into putative core and shell dissociates encoding of values for reward and pain. *The Journal of Neuroscience*, 33(41), 16383-16393.

Berridge, K. C. & Winkielman, P. (2003). What is an unconscious emotion? (The case for unconscious “liking”). *Cogn. Emot.* 17,181—211.

Bianchi, E., Leonardi, L., Breggi, G., & Melanie, P. (2003). Le scale del dolore come ausilio nell'interpretazione dello stato algico del cane. *Annali della Facoltà di Medicina veterinaria*, 56, 267-277.

Bliss, Tim VP, et al. (2016) Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience* 17.8 485-496.

Boissy, A., Manteuffel, G., Jensen, M. B., Oppermann, M. (2007) Animals to improve their welfare. *Physiol. Behav.*92,375—397.

Bonica, J. (1953) *The management of pain*. Lea and Febiger, Philadelphia

Bowsher D. *Trigeminal neuralgia: An anatomically oriented review*. *Clinical Anatomy*.1997;10:409–415.

Braithwaite, V. A., & Boulcott, P. (2007). Pain perception, aversion and fear in fish. *Diseases of aquatic organisms*, 75(2), 131-138.



Brenner (1994). Analgesic potency of alpha adrenergic agents after systemic administration in amphibians. *Ther* 270, 540-5.

Butler (2005) The visceral brain: the hypothalamus and autonomic nervous system. *In comparative vertebrate neuroanatomy*. pp 445-467.

Butler, A. B., & Cotterill, R. M. (2006). Mammalian and avian neuroanatomy and the question of consciousness in birds. *The Biological Bulletin*, 211(2), 106-127.

Carr, D. B., & Goudas, L. C. (1999). Acute pain. *The Lancet*, 353(9169), 2051-2058.

Cecchetto, D. F., & Saper, C. B. (1988). Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 272(4), 579-604.

Cervero, F., and Laird, J.M.A. (1999) "Visceral pain. *The Lancet* 353.9170: 2145-2148.

D'mello, R., and A. H. Dickenson. Spinal cord mechanisms of pain. *British journal of anaesthesia* 101.1 (2008): 8-16.

Dael, N., Mortillaro, M., & Scherer, K. R. (2012). The body action and posture coding system (BAP): Development and reliability. *Journal of Nonverbal Behavior*, 36(2), 97-121.

Dafny (1996) Lateral Hypothalamus: site involved in pain modulation. *Neuroscience*, 70, 2, 449-460.

Damasio, A (1999) Different Contributions of the Human Amygdala And Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making *Journal of Neuroscience* 1 July 1999, 19 (13) 5473-5481

Damasio (2001) Single-neuron responses to emotional visual stimuli recording in human ventral prefrontal cortex *Nature Neuroscience*; New York 4.1 ( Jan 2001):15-6

Damasio, A., & Damasio, H. (2016). Pain and other feelings in humans and animals. *Animal Sentience. An Interdisciplinary Journal on Animal Feeling*, 1(3), 33.

Davis, K. D., & Moayedi, M. (2013). Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 8 (3), 518-534.

Davis, M., 1994. The role of the amygdala in emotional learning. *Int. Rev. Neurobiol.* 36, 225-266

Dawkins, M. S. & Bonney, R. (2008). *The Future of Animal Farming: Renewing an Ancient Contract*. Wiley- Blackwell Science.

Dawkins, M. S. (2001). Who needs consciousness? *Anim. Welf.* 10, 319—329.

Dawkins, M. S. (2006). A user's guide to animal welfare science. *Trends Ecol. Evol.* 25, 77—82.

Dawkins, M. (2012) *Animal Suffering: The Science of Animal Welfare*. Springer Science & Business Media

De Lanerolle, N. C., Youngren, O. M., 1978. Chick vocalization and emotional behavior influenced by apomorphine. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 92, 416–430.

DeGood, D. E., and Kiernan, B. (1996). Perception of fault in patients with chronic pain. *Pain* 64.1 153-159.

Delmas, P., & Brown, D. A. (2005). Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(11), 850-862.

DeWall, C. N., Macdonald G., Webster, G. D., Masten, C. L., Baumeister, R. F., Powell, C. Eisenberg, N. I. (2010). Acetaminophen reduces social pain. *Behavioral and neural evidence. Psychological Science*, 21, 931–937.

Djoughri, L., & Lawson, S. N. (2004). A $\beta$ -fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Research Reviews*, 46(2), 131-145.

Dobromylskyj, P., Flecknell, P. A., Lascelles, B. D., Livingston, A., Taylor, P., & Waterman-Pearson, A. (2000). Pain assessment. *Pain management in animals*, 53-76.

Dubin, A. E., and Patapoutian, A. (2010) Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of clinical investigation*. 120.11 3760-3772.

Dubois, A., Bringuier, S., Capdevilla, X., & Pry, R. (2008). Vocal and verbal expression of postoperative pain in preschoolers. *Pain management nursing*, 9(4), 160-165.

Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL (2009) The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* 29:14223–14235.

Eisenberger, N. I., Gable, S. L., & Lieberman, M. D. (2007). fMRI responses relate to differences in real-world social experience. *Emotion*, 7, 745–754.

Eisenberger, N. I., Inagaki, T. K., Mashal, N., & Irwin, M. R. (2010). Inflammation and social experience: An inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24, 558–563.

Fearon, I., P. J. McGrath, and H. Achat. (1996). ‘Booboos’: the study of everyday pain among young children. *Pain* 68.1: 55-62.

Ericson, A. C., Blomqvist, A., Krout, K., & Craig, A. D. (1996). Fine structural organization of spinothalamic and trigeminothalamic lamina I terminations in the nucleus submedialis of the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 371(4), 497-512.

Esteve, R., Ramírez-Maestre, C., Peters, M. L., Serrano-Ibáñez, E. R., Ruíz-Párraga, G. T., & López-Martínez, A. E. (2016). Development and initial validation of the activity patterns scale in patients with chronic pain. *The Journal of Pain*, 17(4), 451-461.

Fishman, S. M. (2012). *Bonica's management of pain*. Lippincott Williams & Wilkins.

Franklin (2007) *The mouse brain in stereotaxi coordinates* . Elsevier Amsterdam.

Fraser, A.F., Quine, J.P. (1989). Veterinary examination of suffering as a behaviour-linked condition. *Applied animal behavior*, 23, pp. 353-364.

Fraser, D., (1974). The vocalizations and other behaviour of growing pigs in an “open field” test. *Appl. Anim. Ethol.* 1, 3–16.

Frot, M., Magnin, M., Mauguière, F., & Garcia-Larrea, L. (2013). Cortical representation of pain in primary sensory-motor areas (S1/M1)—a study using intracortical recordings in humans. *Human brain mapping*, 34(10), 2655-2668.

Gall, O., Villanueva, L., Bouhassira, D., & Le Bars, D. (2000). Spatial encoding properties of subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *Brain research*, 873(1), 131-134.

Ghazanfar A.A, Logothetis N.K (2003) Neuroperception: facial expression linked to monkey calls. *Nature* 423: 937-938. doi: 10.1038/423937a. *PubMed*. 12827188.

Gentle, M. J., & Corr, S. A. (1995). Endogenous analgesia in the chicken. *Neuroscience letters*, 201(3), 211-214.

Gentle, M. J., Waddington, D., Hunter, L. N., & Jones, R. B. (1990). Behavioural evidence for persistent pain following partial beak amputation in chickens. *Applied Animal Behaviour Science*, 27(1), 149-157.

Georgopoulos, A. P. (1976). Functional properties of primary afferent units probably related to pain mechanisms in primate glabrous skin. *Journal of Neurophysiology*, 39(1), 71-83.

Gilbert (2001) Ecological development biology meets the real world. *DevBiol* 233, 1-12.

Gluckman P. D., Hanson, A. (2004) The Developmental Origins of the metabolic syndrome, in *Trends in Endocrinology of Metabolism* 15(4) pp 183-7.

Goodwin (1999) Paedomorphosis affects agonistic visual signals of domestic dogs. *Anim. Behav.* 53, 297-304.

Grandin, T., (1997). The feasibility of using vocalization scoring as an indicator of poor welfare during cattles laughter. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 56, 121–128.

Grauvogl, A., 1958. *Über das Verhalten des Hausschweines unter besonderer Berücksichtigung des Fortpflanzungsverhaltens. Inaugural-Dissertation*, Freie Universität, Berlin.

Grunau, R. V., & Craig, K. D. (1987). Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*, 28(3), 395-410.

Guilford, T., Dawkins, M.S., 1995. What are conventional signals? *Anim. Behav.* 49, 1689–1695.

Hadjistavropoulos, T., Craig, K. D., Duck, S., Cano, A., Goubert, L., Jackson, P. L., ... & Vervoort, T. (2011). A biopsychosocial formulation of pain communication. *Psychological bulletin*, 137(6), 910.

Hall L.W., Clarke K.W. (1991). *Anaesthesia of the dog. In: Veterinary Anaesthesia*, 9th Ed. Bailliere Tindall, London, 317-320.

Harlow, H., Harlow, M. D., & Suomi, S. J. (1971). From thought to therapy. *American Scientist*, 59, 538-549.

Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., & French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), McGill pain questionnaire (mpq), short-form McGill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis care & research*, 63 (S11), S240-S252.

Hunt, Stephen P., and Patrick W. Mantyh. (2001): "The molecular dynamics of pain control." *Nature Reviews Neuroscience* 2.2 83-91.

Jaggi, A. S., Vivek J., and Nirmal.S. (2011). Animal models of neuropathic pain. *Fundamental & clinical pharmacology*. 25.1: 1-28.

Jahns, G., Kowalczyk, W., Walter, K., 1997. *An application of sound processing techniques for determining condition of cows*. In: Domański, M., Stasiński, R. (Eds.), *Proceedings of the Fourth International Workshop on Systems, Signals and Image Processing*. Poznan, Poland, pp. 105–108.

Jensen, M. P., & Karoly, P. (1992). Self-report scales and procedures for assessing pain in adults.

Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210.

Kang, K., Pulver, S. R., Panzano, V. C., Chang, E. C., Griffith, L. C., Douglas L. Theobald & Paul A. Garrity (2010). Analysis of *Drosophila* TRPA1 reveals an ancient origin for human chemical nociception. *Nature* 464, 597–600.

Key, B. (2016). Why fish do not feel pain. *Animal Sentience: An Interdisciplinary Journal on Animal Feeling*, 1(3), 1.

Kiley, M., (1972) The vocalizations of ungulates, their causation and function. *Z. Tierpsychol.* 31, 171–222.

Kitchen, H., Aronson, A.L. et. al. (1987). Panel report on the colloquium on recognition and alleviation of animal pain and distress. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*; 191:1186-1191.

Korte, S.M., 2001. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25, 117–142.

Krechel, S. W., & Bildner, J. (1995). CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Pediatric Anesthesia*, 5(1), 53-61.

Kuner, R. (2010). Central mechanisms of pathological pain. *Nature medicine*, 16(11), 1258-1266.

Latham, P. M. (1862). *General Remarks on the Practice of Medicine* (Vol. 1).

Lang, S., Yu, T., Markl, A., Müller, F., & Kotchoubey, B. (2011). Hearing others' pain: neural activity related to empathy. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 11(3), 386–395. <http://doi.org/10.3758/s13415-011-0035-0>

Laviola, G., Rea, M., Morley-Fletcher, S., Di Carlo, S., Bacosi, A., De Simone, R., ... & Pacifici, R. (2004). Beneficial effects of enriched environment on adolescent rats from stressed pregnancies. *European Journal of Neuroscience*, 20(6), 1655-1664.

Leary, M. R., & Springer, C. A. (2000). *Hurt feelings: The neglected emotion*. In R. Kowalski (Ed.), *Aversive behaviors and interpersonal transgression* (pp. 151–175). Washington, DC: American Psychological Association

Liles JH, Flecknell PA. (1992). The effects of buprenorphine, nalbuphine and butorphanol alone or following halothane anaesthesia on food and water consumption and locomotor movement in rats. *Lab Anim* 26(3):180-189.

Liles JH, Flecknell PA. (1993a). The effects of surgical stimulus on the rat and the influence of analgesic treatment. *Br Vet J*. 149(6):515-525.

Liles JH, Flecknell PA. (1993b). The influence of buprenorphine or bupivacaine on the postoperative effects of laparotomy and bile-duct ligation in rats. *Lab Anim* 27(4):374-380.

Loeser, JD. (1982). *Concepts of pain*. In M. Stanton-Hicks & R. Boas (Eds.), *Chronic low back pain* (pp. 145-148). New York: Raven Press.

Lorig, Kate, et al. (1989): Development and evaluation of a scale to measure perceived self-efficacy in people with arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 32.1 37-44

MacDonald, G., & Leary, M. R. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological Bulletin*, 131, 202–223.

Macri, Capogrossi, Colognesi (2011) *Che cos'è lo stress?* Carrocci editori Le bussole.

Malavasi LM, Nyman G, Augustsson H, Jacobson M, Jensen-Waern M. 2006. Effects of epidural morphine and transdermal fentanyl analgesia on physiology and behavior after abdominal surgery in pigs. *Lab Anim*. 40 (1):16-27.

Maner, J. K., DeWall, C. N., Baumeister, R. F., & Schaller, M. (2007). Does social exclusion motivate interpersonal reconnection? Resolving the “porcupine problem”. *Journal of Personality and Social Psychology*, 92, 42–55.

Mangione S, De Santis F (2006) *Tassonomia del dolore*. In: Mercadante S (ed) *Il dolore. Valutazione, diagnosi e trattamento*. Masson, Milano, pp 56–64.

Marchand, S. (2008). The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheumatic disease clinics of North America*, 34(2), 285-309.

Marchant-Forde, J.N., Marchant-Forde, R.M., Weary, D.M., (2002) Responses of dairy cows and calves to each other's vocalisation after early separation. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 78, 19–28.

Marx, G., Leppelt, J., Ellendorff, F., 2001. Vocalisation in chicks (*Gallusgallusdom.*) during stepwise social isolation. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 75, 61–74.

McGrath, P. a. (1994). Psychological aspects of pain perception. *Archives of Oral Biology*, 39 Suppl, 55S–62S. [http://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)90189-9](http://doi.org/10.1016/0003-9969(94)90189-9)

Mathews, S., & Herzog, H. A. (1997). Personality and attitudes toward the treatment of animals. *Society & Animals*, 5(2), 169-175.

McKerns, K.W., & Pantic, V.eds. *Neuroendocrine correlates of stress*. Plenum Press, New York, 1985.2.

Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring. *Methods. Pain*,1(3), 277-299.

Melzack, R., & Casey, K. L. (1968). *Sensory, motivational, and central control determinants of pain: A new conceptual model*. In D. Kenshalo (Ed.), *The skin senses*. Springfield, IL: Chas C. Thomas.

Melzack, R., & Wall, P. D. (1988). *The challenge of pain*. London: Penguin.

Melzack, R., & Katz, J. (2013). Pain. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 4 (1), 1-15. doi: 10.1002/wcs.1201.

Melzack, Ronald, & Wall, Patrick D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(3699), 971-979. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.150.3699.971>

Merskey, H. E. (1986). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*.

Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). *Classification of Chronic Pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle: International Association for the Study of Pain.

Molony (1997) Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *J Anim. Sci.* 75, 266-272

Muir, W., & Gaynor, J. S. (2002). Pain behaviors. *Handbook of veterinary pain management. 1st edition. St. Louis (MO): Mosby*, 65-81.

Noll, A.M., 1964. Short-time spectrum and “cepstrum” techniques for vocal-pitch detection. *J. Acoust. Soc. Am.* 36, 296–302.

Norrzell, U., & Craig, A. D. (1999). Behavioral thermosensitivity after lesions of thalamic target areas of a thermosensory spinothalamic pathway in the cat. *Journal of neurophysiology*, 82(2), 611-625.



North, R. Alan. (2004) P2X3 receptors and peripheral pain mechanisms. *The Journal of physiology*. 554.2 301-308.

Oidtman, B., & Hoffmann, R. W. (2001). Pain and suffering in fish..*Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*,114(7-8), 277.

Owren, M.J., Bernacki, R.H., 1997. *Applying linear predictive coding (LPC) to frequency-spectrum analysis of animal acoustic signals*. In: Hopp S.L., Owren M.J., Evans C.S. (Eds.), *Animal Acoustic Communication: Sound Analysis and Research.Methods*. Springer, Heidelberg, pp. 129–162.

Panksepp, J., & Abbott, B. B. (1990). Modulation of separation distress by  $\alpha$ -MSH. *Peptides*, 11(4), 647-653.

Orlandini, G. (1996) *Manuale di chirurgia percutanea del dolore*. Edimes, Pavia.

Parrott, R.F., Vellucci, S.V., Goode, J.A., 2000. Behavioral and hormonal effects of centrally injected “anxiogenic” neuro peptides in growing pigs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 65, 123–129.

Peretz B, Gluck GM: Assessing an active distracting technique for local anesthetic injection in Pediatric dental patients: repeated deep breathing and blowing out air. *J Clin Pediatr Dent* 24:5–8, 1999

Price (1999) Behavioral development in animals undergoing domestication. *Anim. Behav. Science* 64, 245-271.

Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288, 1769–1772.

Riede, T., Herzel, H., Hammerschmidt, K., Brunnberg, L., Tembrock, G., 2001. The harmonic-to-noise ratio applied to dog barks. *J. Acoust. Soc. Am.* 110, 2191–2197.

Robinson (1997) *Neurobiology*, Springer Verlag, Heidelberg, 209.

Rose, J. D., Arlinghaus, R., Cooke, S. J., Diggles, B. K., Sawynok, W., Stevens, E. D., & Wynne, C. D. L. (2014). Can fish really feel pain? *Fish and Fisheries*, 15(1), 97-133.

Rushen, J., Boissy, A., Terlouw, E.M.C., De Passillé, A.M.B., 1999. Opioidpeptides and behavioural and physiological responses of dairy cows to social isolation in unfamiliar surroundings. *J. Anim. Sci.* 77, 2918–2924

Sandkühler, Jürgen. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiological reviews* 89.2 707-758.

Sapolsky, R.M. (2001) *Diario di un uomo scimmia*, Frassinelli, Milano.

Sapolsky, R. M. (2006). Perché alle zebre non viene l'ulcera. *Milano: Orme. Sarno, JE, Mann, SJ, Rashbaum, I. (2007). The Divided Mind: The Epidemic of Mindbody Disorders. London: Paperback.*

Schatzmann, U. (2000). Practical analgesic treatment in horses. *Animal Pain*, 161-179.

Swannell, E. R., Brown, C. A., Jones, A. K., & Brown, R. J. (2016). Some words hurt more than others: semantic activation of pain concepts in memory and subsequent experiences of pain. *The Journal of Pain*, 17(3), 336-349.

Swee, G., & Schirmer, A. (2015). On the importance of being vocal: Saying “ow” improves pain tolerance. *The Journal of Pain*, 16(4), 326-334.

Schön, P.C., Puppe, B., Gromyko, T., Manteuffel, G., 1999. Common features and individual differences in nursing grunting of domestic pigs (*Sus scrofa*): a multi-parametric analysis. *Behaviour* 136, 49–66.

Selye, H. (1973). The Evolution of the Stress Concept: The originator of the concept traces its development from the discovery in 1936 of the alarm reaction to modern therapeutic applications of syntoxic and catatonic hormones. *American scientist*, 61(6), 692-699.

Silvestrini N, Piguet V, Cedraschi C, Zentner MR: Music and Auditory Distraction Reduce Pain Emotional or Attentional Effects? *Music Med* 3:264–70, 2011.

Sneddon, L.U. (2006). Ethics and welfare: Pain perception in fish. *B EurAssoc Fish Pat* 26(1): 6-10.

Sneddon, L. U. (2003). The evidence for pain in fish: the use of morphine as an analgesic. *Applied Animal Behaviour Science*, 83(2), 153-162.

Stevens (1988). Opioid antinocption in amphibians. *Brais Res Bull.* 21, 959-62.

Stevens, C. W. (2008). Nonmammalian models for the study of pain. In *Sourcebook of models for biomedical research* (pp. 341-352). Humana Press.

Thomas, T.J., Weary, D.M., Appleby, M.C., 2001. Newborn and 5-week-old calves vocalize in response to milk deprivation. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 74, 165–173.

Turk, Dennis C., and Akiko Okifuji. (2002) Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of consulting and clinical psychology* 70.3: 678.

Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., ... & Serra, J. (2008). Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18), 1630-1635.

Turk D, Okifuji A (2001) *Pain terms and taxonomies of pain*. In: Loeser J, Bonica J, Butler S et al. (eds) *Bonica's management of pain*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 16–25.

Turk D, Rudy T (1988) Toward an empirically derived taxonomy of chronic pain patients: integration of psychological assessment data. *J Consult Clin Psychol.* 56:233–238.



Turk, D. C., & Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of consulting and clinical psychology, 70*(3), 678.

Van Damme, S., Legrain, V., Vogt, J., & Crombez, G. (2010). Keeping pain in mind: a motivational account of attention to pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 34*(2), 204-213. doi: [dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.005](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.005),

Vervest, A. C., & Schimmel, G. H. (1988). Taxonomy of pain of the IASP. *Pain, 34*(3), 318-321.

Voogd, J. (2011). Cerebellar zones: a personal history. *The cerebellum, 10*(3), 334-350.

Walters, E. T., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1981). Associative learning in Aplysia: Evidence for conditioned fear in an invertebrate. *Science, 211*(4481), 504-506.

Watts, J.M., Stookey, J.M., 1999. Effects of restraint and branding on rates and acoustic parameters of vocalization in beef cattle. *Appl. Anim. Sci. 62*, 125–135.

Way, B. M., Taylor, S. E., & Eisenberger, N. I. (2009). Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106*, 15079–15084.

Weary, D.M., Fraser, D., 1995a. Signal lingneed. Costly signals and animal welfare assessment. *Appl. Anim. Behav. Sci. 44*, 159–169.

White, R.G., DeShazer, J.A., Tressler, C.J., Borchert, G.M., Davey, S., Waninge, A., Parkhurst, A.M., Milanuk, M.J., Clemens, E.T., 1995. Vocalization and physiological response of pigs during castration with or without a local anesthetic. *J. Anim. Sci. 73*, 381–386.

Williams, A. C. (2002). Facial expression of pain: An evolutionary account. *The Behavioral and Brain Sciences, 25*, 439–488.

Williams, A. C. D. C. (2002). Facial expression of pain: an evolutionary account. *The Behavioral and Brain Sciences, 25*(4), 439–455; discussion 455–488. <http://doi.org/10.1017/S0140525X02000080>

Woolf, C. J., and Mannion, R. J. (1999) Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The lancet 353*:9168 1959-1964.

Winkielman, P. & Berridge, K. C. (2005). Unconscious affective reactions to masked happy versus angry faces influence consumption behavior and judgements of value. *Pers. Soc. Psychol. Bull. 31*, 111—135.

Wooten, M., Weng, H. J., Hartke, T. V., Borzan, J., Klein, A. H., Turnquist, B., ... & Ringkamp, M. (2014). Three functionally distinct classes of C-fibre nociceptors in primates. *Nature communications, 5*.

Wright-Williams SL, Courade JP, Richardson CA, Roughan JV, Flecknell PA. 2007. Effects of vasectomy surgery and meloxicam treatment on fecal corticosterone levels and behavior in two strains of laboratory mouse. *Pain 130* (1-2):108-118.

Wylie, L. M., & Gentle, M. J. (1998). Feeding-induced tonic pain suppression in the chicken: reversal by naloxone. *Physiology & behavior*, 64(1), 27-30.

Zaki, J., Wager, T. D., Singer, T., Keysers, C., & Gazzola, V. (2016). The anatomy of suffering: understanding the relationship between nociceptive and empathic pain. *Trends in cognitive sciences*, 20 (4), 249-259.

Zeilhofer, H. U. (2005). The glycinergic control of spinal pain processing. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 62(18), 2027-2035.

Zeng, W., Wen, X., Gong, L., Sun, J., Yang, J., Liao, J., ... & Gao, F. (2015). Establishment and ultrasound characteristics of atherosclerosis in rhesus monkey. *Biomedical engineering online*, 14(1), 1.

Zimmerman, P.H., Koene, P., 1998. The effect of frustrative non reward on vocalisations and behaviour in the lay in ghen, Gallusgallus domesticus. *Behav. Proc.* 44, 73–79.