



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

Il ruolo dei fattori psicologici nella spalla dolorosa aspecifica: quali evidenze in letteratura?

Candidato:

Azra Krusko

Relatore:

Marco Strobe

INDICE

pagina

ABSTRACT	4
CAP. 1 – INTRODUZIONE	6
1.1 Razionale/Background	
1.2 Obiettivi	
CAP. 2 – MATERIALI E METODI	11
2.1 Criteri di eleggibilità	
2.2 Ricerca e selezione degli studi	
2.3 Processo di acquisizione dati	
2.4 Summary Measures	
CAP. 3 – RISULTATI	15
3.1 Selezione degli studi	
3.2 Caratteristiche degli studi inclusi	
3.3 Risultati degli studi	
CAP. 4 – DISCUSSIONE	24
CAP. 5 – CONCLUSIONE	27
CAP. 6 – BIBLIOGRAFIA	28

ABSTRACT

Background. La spalla dolorosa è uno dei più comuni disturbi muscolo-scheletrici e può essere causata da molteplici patologie del complesso scapolo-omerale. Una patologia a carico di questo distretto ne riduce la funzionalità, incide pesantemente anche sulla partecipazione sociale, crea disabilità e riduzione della qualità di vita, oltre ad avere conseguenze negative sui costi socioeconomici. Spesso, in pazienti con problematiche muscoloscheletriche, non siamo capaci di apprezzare condizioni significative a livello periferico perché il problema è alimentato da strutture centrali. La diagnosi e il trattamento efficaci di una spalla dolorosa esigono la comprensione delle modalità con cui il dolore viene generato, propagato e modificato nel corpo umano, poiché numerosi studi di imaging funzionale hanno evidenziato le basi neurologiche della modulazione psicologica del dolore; i fattori psicologici indagati infatti modificavano l'attività di diverse regioni cerebrali e subcorticali attivate dallo stimolo doloroso.

Obiettivo. Infatti, il presente elaborato ha come obiettivo l'esplorazione della letteratura riguardo alla presenza di fattori psicologici nei soggetti che soffrono di spalla dolorosa, sia in termini eziologici sia in termini prognostici.

Risorse dati. la ricerca è stata effettuata utilizzando i database elettronici, tra cui Medline e Cochrane library, e consultando manualmente la bibliografia degli articoli ottenuti.

Selezione studi. Sono stati presi in considerazione solamente studi di tipo osservazionale in lingua inglese. I fattori psicologici analizzati dagli studi ottenuti sono molteplici: i più ricorrenti sono la catastrofizzazione, la kinesiofobia, la paura del dolore, l'ansia e lo stress. Anche credenze pessimistiche e l'ottimismo sono analizzati in due studi prospettici. Gli outcome con cui sono stati messi tutti in correlazione erano la percezione del dolore (VAS, NRS ecc.) e della disabilità (DASH, SPADI ecc.).

Risultati. Sono stati inclusi 11 studi. La catastrofizzazione, fattore psicologico più ricorrente, è stato riportato dagli studi prospettici come elemento la cui influenza sugli outcome di dolore e disabilità si è rivelata altamente significativa, insieme alla kinesiophobia e alla paura del dolore. Solamente i risultati sull'ansia sono stati contrastanti tra due studi, che però avevano disegni di studio differenti.

Conclusioni. I risultati estratti suggeriscono una valutazione più approfondita degli impairment psicologici in soggetti con spalla dolorosa aspecifica. La predominanza di fattori centrali in un disturbo muscoloscheletrico, prevede di conseguenza la gestione di essi. Un piano terapeutico multidisciplinare, dunque, è la strategia da adottare per ottenere risultati soddisfacenti sugli outcome di dolore e disabilità. Sono necessari studi con un più elevato livello di validità interna ed esterna, come per esempio un'analisi sistematica quantitativa, per avere conclusioni scientifiche più certe e consistenti.

INTRODUZIONE

BACKGROUND

La spalla dolorosa è uno dei più comuni disturbi muscolo-scheletrici e può essere causata da molteplici patologie del complesso scapolo-omerale. Affligge fino a 9,5 pazienti su 1000¹ ed è caratterizzata da una prevalenza nella popolazione generale che si aggira intorno al 67%^{2,3}, collocando dunque le patologie di spalla al terzo posto tra i motivi muscolo-scheletrici che portano a richiedere una consulenza medica⁴; infatti, circa metà della popolazione adulta sperimenta almeno un episodio doloroso all'anno. La rilevanza di questi disordini muscolo-scheletrici è significativa, perché la spalla ricopre un ruolo molto importante all'interno di tutte le attività della vita quotidiana, stabilizzando e orientando tutti i movimenti dell'arto superiore; per questo motivo una patologia a carico di questo distretto che ne riduca la funzionalità, incide pesantemente anche sulla partecipazione sociale, crea disabilità e riduzione della qualità di vita⁴, oltre ad avere conseguenze negative sui costi socioeconomici⁵.

La prognosi di un soggetto con dolore alla spalla può non essere positiva, con circa il 40% degli individui che continua a presentare dolore dopo 12 mesi^{6,7}. Croft et al⁸ riportano che circa il 50% dei soggetti manifesta un incompleto recupero della funzionalità a 18 mesi di distanza dall'esordio del problema. Il decorso naturale non sempre porta ad una risoluzione dei sintomi nel tempo e infatti, tali patologie sono caratterizzate molto frequentemente da recidive¹ se non opportunamente trattate. Il trattamento di prima scelta è conservativo; se questo fallisce, il paziente viene sottoposto ad un intervento chirurgico.

Sfortunatamente, gli studi randomizzati controllati non hanno dimostrato un beneficio maggiore della chirurgia rispetto al trattamento conservativo^{9,10}, ragione per cui un gran numero di pazienti continua a soffrire di dolore cronico. Gli approcci chirurgici e, in secondo luogo, quelli di tipo conservativo sono rivolti alla problematica periferica.

Spesso, in pazienti con problematiche muscoloscheletriche, non siamo capaci di apprezzare condizioni significative a livello periferico: il paziente in esame può riferire dolore e descrivere la propria sintomatologia, ma esami strumentali diagnostici e test ortopedici possono non essere in grado di rilevare alcun danno periferico alla struttura coinvolta. Infatti, una diagnosi specifica è possibile solamente in una minoranza di persone con problemi muscoloscheletrici^{11,12}. Una situazione non specifica in cui è presente dolore senza segni fisici e senza patologie riconoscibili, è un disturbo comune che tuttavia non ha un'eziologia ben chiara^{12,13}. Sembra che i fattori biologici, metabolici e biomeccanici contribuiscano più allo sviluppo di cambiamenti strutturali, quindi di individuazioni cliniche ben evidenti. I sintomi non specifici, che rimangono privi di segni clinici evidenti, tendono invece a relazionarsi ad altri determinanti, come fattori psicologici e tratti della personalità¹⁴. Miranda et al¹⁴ studia questi fenomeni sulla popolazione finlandese, confermandoci che la depressione si rivela essere il fattore più fortemente associato a un quadro di dolore non specifico di spalla; inoltre riporta altri studi che dimostrano come sintomi depressivi predicano futuri disturbi muscoloscheletrici, ad esempio LBP¹⁵, cervicalgia^{16,17}, dolori all'avambraccio¹⁸ e spalla dolorosa¹⁹. Altri studi ancora concludono che alti livelli di angoscia o *distress* psicologico predicano più intenso dolore auto percepito e più scarse abilità auto percepite riferiti da pazienti con disordini alla spalla²⁰⁻²².

La diagnosi e il trattamento efficaci di una spalla dolorosa non esigono solamente una dettagliata conoscenza delle strutture periferiche e della loro patomeccanica, ma anche la comprensione delle modalità con cui il dolore viene generato, propagato e modificato nel corpo umano²³. È certamente vero che la componente sensoriale, la cosiddetta dimensione fisiologica-discriminativa del dolore è fondamentale e consente, fra l'altro, di attribuirgli un particolare valore biologico in quanto segnale di danno e pericolo per l'integrità dell'organismo; è anche vero che, almeno in linea generale, il segnale viene registrato secondo un'intensità proporzionale allo stimolo applicato, tuttavia il "fenomeno" dolore non può essere così semplificato²⁴. Come sottolineato da numerosi autori, il dolore non va considerato una sensazione specifica variabile solo per la sua intensità. Alla sua definizione quali-quantitativa concorrono

fattori non strettamente sensoriali ma soggettivi, individuali come la personalità dell'interessato, l'insieme delle sue caratteristiche emozionali ed intellettive, il suo assetto psicologico che ne forniscono la particolare coloritura²⁵. Questi ultimi fanno parte delle funzioni cognitive superiori, per la cui elaborazione è implicata la corteccia prefrontale²⁶. Nel 1965, la teoria del cancello di Wall e Melzack ha contribuito a promuovere un modello in cui la percezione del dolore viene modulata sia da stimoli sensoriali sia dal sistema nervoso centrale²⁷. L'individuazione di fibre discendenti che modulano l'attività delle vie nocicettive ha rappresentato una scoperta di importanza notevole. Il sistema di fibre più studiato ha origine dalla corteccia frontale e dall'ipotalamo e proietta alle cellule della regione periacqueduttale del mesencefalo. In particolare, nella corteccia prefrontale troviamo la corteccia anteriore del cingolo (ACC) che appartiene al sistema limbico rostrale insieme all'amigdala, al setto, alle corteccie orbito-frontale e insulare anteriore, allo striato ventrale e ad alcuni nuclei del tronco encefalico tra cui la sostanza grigia periacqueduttale (PAG). La modulazione del dolore è data da questo sistema discendente che nasce in una molteplicità di aree, compreso l'ipotalamo, l'amigdala, l'ACC, fino ad arrivare al PAG che a sua volta proietta al midollo. È stato visto che i neuroni all'interno di alcuni nuclei del midollo rostrale ventromediale (RVM) proiettano ai corni dorsali con la funzione di facilitare o inibire, in modo diretto o indiretto, le informazioni nocicettive, modificando così l'esperienza del dolore²⁸.

Inoltre, integrazione tra le informazioni sensoriali periferiche, gli aspetti cognitivi ed emotivi dell'esperienza del dolore è resa possibile da una complessa interconnessione tra vie nervose ascendenti, strutture subcorticali e aree cerebrali²⁹. Il sistema nocicettivo laterale che trasmette le informazioni sensoriali alla corteccia somato-sensoriale primaria (S1) e secondaria (S2) e il sistema nocicettivo mediale che veicola le informazioni riguardanti la componente affettivo-motivazionale alle strutture del sistema limbico, non sono del tutto separati grazie alla corteccia insulare. Quest'ultima riceve afferenze principalmente da S1 e S2 e proietta afferenze ad alcune strutture subcorticali del sistema limbico, in particolare all'amigdala, all'ippocampo e all'ACC³⁰. Questa via cortico-limbica è cruciale per comprendere la complessità dell'esperienza dolorosa e la sua modulazione: la funzione insulare è infatti quella di integrare le componenti sensoriale-discriminativa e affettiva-motivazionale. Infine, tutte le aree corticali che

controllano le funzioni sensoriali, cognitive e affettive del dolore costituiscono, tramite le loro connessioni sia in serie che in parallelo, una complessa e ramificata rete neurale. Questo concetto ha importanti implicazioni nella modulazione psicologica del dolore perché ciascuna di queste connessioni rappresenta un punto nodale potenzialmente influenzabile da fattori psicologici^{29,31}.

Numerosi studi di imaging funzionale hanno evidenziato le basi neurologiche della modulazione psicologica del dolore; i fattori psicologici indagati infatti modificavano l'attività di diverse regioni cerebrali e subcorticali attivate dallo stimolo doloroso. La suggestione ipnotica coinvolgeva regioni diverse a seconda del tipo di emozione suscitata, positiva o negativa³²; le emozioni negative aumentavano l'attività dell'ACC e della corteccia insulare³³; la distrazione modulava l'attività dell'ACC, della corteccia insulare, del talamo e il PAG³⁴⁻³⁷. Infine, l'anticipazione e l'aspettativa attivavano la corteccia somatosensoriale primaria, l'ACC, la corteccia insulare, la corteccia prefrontale e il PAG³⁸⁻⁴⁰. Tali risultati mostrano come la modulazione psicologica del dolore avvenga attraverso meccanismi diversi, tra cui il coinvolgimento dei sistemi oppioidi endogeni discendenti dalla corteccia al midollo spinale, sede dell'origine delle vie ascendenti del dolore. È interessante notare come le medesime aree corticali possono essere responsabili sia dell'insorgenza del dolore che del suo controllo^{29,41}.

Questa è la ragione per la quale andiamo a indagare quanto potere abbiano i fattori psicologici di influenzare l'insorgenza di una spalla dolorosa aspecifica, ma anche quanto riscontro hanno sulla prognosi positiva o negativa di questo disturbo muscoloscheletrico. Poiché per "specifico" intendiamo un quadro in cui sintomi e lamentele corrispondono esattamente ad una lesione anatomica o a una disfunzione patomeccanica del distretto, la cui presenza è evidenziabile tramite esami strumentali, non prenderemo in considerazione quadri clinici di fratture, neoplasie, dislocazioni, infezioni, patologie sistemiche, situazioni postchirurgiche o prechirurgiche e la spalla congelata. Per definire la categoria di spalla dolorosa aspecifica prendiamo spunto dallo studio di Van den Dolder⁴², che ci include tutte quelle situazioni in cui si rilevano danni a strutture che potenzialmente possono essere fonte di dolore, insieme a tante altre, ma non le cause direttamente associabili al quadro doloroso; ne fanno parte le seguenti diagnosi: tendinite della

cuffia dei rotatori, tendinopatia, lesioni della cuffia dei rotatori, sindrome da impingement, borsite, periartrite e capsulite adesiva. Infatti in questi quadri non è possibile capire con esattezza da dove origina la percezione del sintomo, data la grande quantità di strutture potenzialmente coinvolte²³. È alto il rischio di cronicità dei sintomi nel caso di fattori psicosociali individuali come lo stile di coping passivo, la kinesiofobia e stress psicologico generale, motivo per cui è importante mirare gli interventi terapeutici anche rispetto a questi aspetti nel caso di una spalla dolorosa. La gestione del dolore alla spalla dovrebbe essere quindi multidisciplinare e includere l'educazione del paziente su ciò che provoca il suo dolore e su come comportarsi, oltre agli analgesici e alla fisioterapia⁴³.

OBIETTIVO

Il presente elaborato ha come obiettivo l'esplorazione della letteratura riguardo alla presenza di fattori psicologici nei soggetti che soffrono di spalla dolorosa, sia in termini eziologici sia in termini prognostici. In tal modo verrebbe così fornita una spiegazione plausibile alla scarsa validità di alcuni test clinici che mirano a identificare disfunzioni patomeccaniche e alla scarsa efficacia del trattamento chirurgico e conservativo rivolto all'impairment periferico in alcuni soggetti cronici.

MATERIALI E METODI

Per rispondere al quesito è stata condotta una revisione della letteratura scientifica.

CRITERI DI ELEGIBILITA'

Gli studi, per poter essere inclusi nella revisione, dovevano possedere le seguenti caratteristiche:

PAZIENTI

I soggetti dovevano essere di maggiore età e con dolore aspecifico alla spalla, unilaterale. Sono stati esclusi gli articoli che consideravano soggetti con le seguenti patologie, caratterizzate da un quadro sintomatologico e da un decorso specifico, come le fratture di spalla, la rottura completa della cuffia dei rotatori, le sindromi radicolari di origine cervicale, i disturbi del SNC, le neoplasie, le lesioni strutturali rilevanti, le malattie sistemiche e le lesioni SLAP (tipo 3 e 4 classificazione Snyder). Sono stati inclusi gli studi che si occupavano di patologie minori, come tendinopatie, lesioni tendinee parziali, impingement subacromiale e altre, responsabili di un quadro clinico aspecifico, presenti anche in soggetti asintomatici e non ritenute cause del dolore alla spalla ma solamente fonti contribuenti al dolore.

OUTCOME

L'outcome sul quale si misura l'influenza degli eventuali fattori psicologici presenti nel soggetto è la percezione del dolore nel distretto dell'articolazione della spalla da parte dello stesso, misurata con scale come la VAS o la NRS, oppure con questionari come il *Brief Pain Inventory* (BPI) e il *Pain Standard Evaluation Questionnaire* (SEQ). Inoltre può essere considerata come outcome anche la funzionalità/disabilità che il paziente ci riporta riguardo alla sua spalla attraverso misure come la DASH, la *Shoulder Pain and Disability Index* (SPADI), *Shoulder Disability Questionnaire* (SDQ) e *Pennsylvania Shoulder Score* (Penn-F).

STUDI

Sono stati presi in considerazione gli studi di tipo osservazionale, indicati per rilevare la presenza di un fenomeno in una popolazione di soggetti, in particolare quelli analitici. Sono stati esclusi gli studi osservazionali descrittivi per il minor livello qualitativo. Fra questi, gli studi di coorte e gli studi caso-controllo rappresentavano maggiormente la risposta al quesito clinico. Era necessario che gli studi fossero in lingua inglese, con il full text disponibile e sulla specie umana. Non sono stati posti limiti per la data di pubblicazione.

RICERCA DEGLI STUDI

La ricerca bibliografica è stata condotta da Settembre 2016 a Maggio 2017, usando i seguenti database:

- MEDLINE - COCHRANE LIBRARY.

MEDLINE

Su Medline sono stati usati: - operatori booleani AND, OR e NOT. - Mesh Terms e il termine libero "dyskinesia scapular". La stringa di ricerca utilizzata è stata:

(Shoulder Impingement Syndrome OR rotator cuff OR dyskinesia scapular OR (shoulder AND (pain OR Bursitis OR labral injury OR Joint Instability OR Tendinopathy OR Myofascial Pain Syndromes))) AND (depression OR anxiety OR psychological factors OR psychological distress OR fear of movement OR kinesiophobia) NOT (surgery OR work OR fracture OR nerve injury OR neoplasia OR animals)

Limiti:

- Non sono stati posti limiti riguardanti la data di pubblicazione;

- Sono stati posti limiti riguardanti l'età, in quanto l'impostazione del limite "All Adult: 19+ years" su PubMed sembrava escludere i soggetti sotto i 19 anni.

- La ricerca è stata limitata agli studi riguardanti la specie umana. Nonostante l'applicazione di questo filtro, venivano comunque riportati nei records studi riguardanti gli animali, per cui il termine "animals" è stato introdotto nella stringa.

- La ricerca è stata ulteriormente limitata agli studi in lingua inglese e reperibili in full text.

COCHRANE LIBRARY

Le parole chiave usate su Medline sono state usate singolarmente e in combinazione su questo database.

ULTERIORI STUDI

Al fine di individuare ulteriori studi, su Medline è stata condotta un'altra ricerca manuale utilizzando le references degli articoli incerti e le funzioni "articoli dello stesso autore" e "articoli correlati". Sono state consultate le riviste elettroniche contenenti studi incerti, revisioni narrative e sistematiche inerenti.

SELEZIONE DEGLI STUDI

La selezione degli studi è stata effettuata da un unico revisore. Dopo una prima lettura dei titoli e dell'abstract sono stati esclusi gli articoli non attinenti al tema della revisione. Gli articoli incerti sono stati letti completamente ed esclusi quelli non attinenti e non rispondenti ai criteri d'inclusione/esclusione.

PROCESSO DI ACQUISIZIONE DATI

Al fine di facilitare le analisi degli studi inclusi e il loro confronto, è stata redatta una tabella contenente informazioni rispetto al disegno di studio, il numero di soggetti considerati con i relativi criteri d'inclusione,

il fattori psicologici analizzati come fattori di rischio e come fattori prognostici . I dati sono stati estratti da un unico revisore. Non sono stati contattati gli autori per ottenere informazioni rispetto ai dati mancanti.

SUMMARY MEASURES

Non è stata svolta una metanalisi dei dati; la valutazione degli studi è di tipo qualitativo.

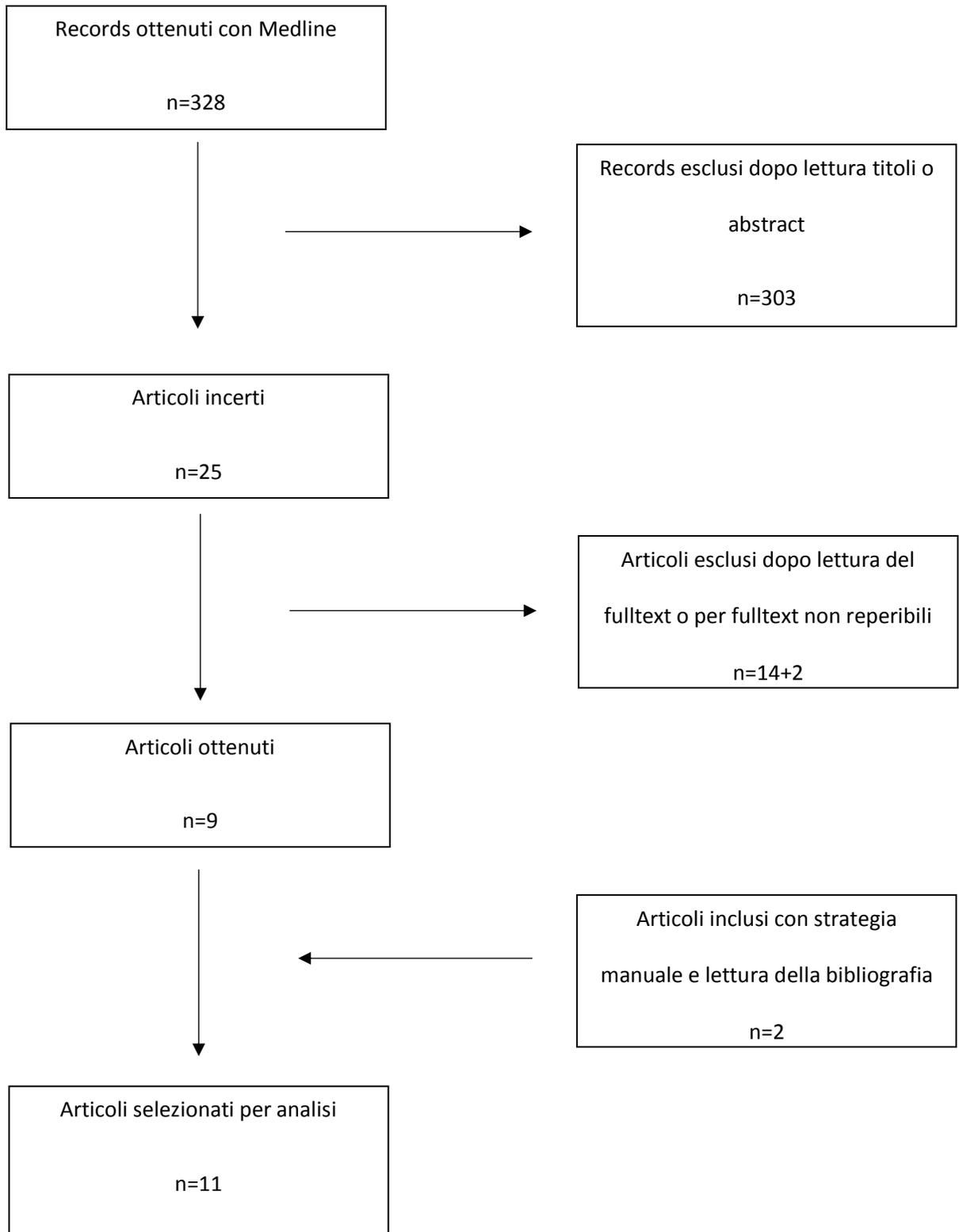
L'esistenza di un'interazione tra i fattori psicologici rilevati e l'outcome (dolore/disabilità) dovevano essere dimostrati con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra le medie dei valori, tra il gruppo che presentava un punteggio alto ai questionari psicologici e il gruppo di controllo.

RISULTATI

SELEZIONE DEGLI STUDI

Dalla ricerca effettuata su PubMed attraverso le stringhe sono stati ottenuti 328 record. Una prima selezione è stata effettuata a partire dal titolo degli articoli: per quanto riguarda gli articoli il cui titolo non fosse sufficientemente esplicativo per capire se potessero essere inclusi, si è proceduto con la lettura dell'abstract. A seguito di questo primo screening sono risultati 25 articoli, dei quali non è stato possibile ottenere 2 full text. Si è proceduto con la lettura dei 23 full text rimasti. Di questi, 14 non soddisfacevano i criteri di inclusione. Dalla lettura della bibliografia degli studi selezionati è stato possibile includere 2 ulteriori articoli. Un totale di 11 articoli^{16,44-53} sono stati inclusi nella revisione in quanto soddisfacevano i criteri stabiliti. La grande maggioranza degli articoli screenati sono stati esclusi⁵⁴⁻⁶¹ in quanto non erano studi osservazionali o in quanto l'assessment di shoulder pain era misurato insieme a numerosi altri distretti anatomici, rendendo troppo generiche le conclusioni ottenute. Inoltre, molti studi di George S.Z.⁶²⁻⁶⁶ consideravano i fattori di rischio psicologici combinati a fattori di altro tipo (es. genetici) senza scinderli per l'analisi statistica.

L'intero processo di selezione degli studi viene riportato nella *flow chart*.



CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

TIPI DI STUDI

Sei studi^{16,44,46,49,52,62} erano prospettici di coorte, 3 erano cross-sectional^{45,48,50} e 2 erano cross-sectional e longitudinali^{47,53}. Gli studi cross-sectional confrontavano i risultati dei pazienti con un gruppo di controllo di soggetti sani o senza la presenza di fattori psicologici. Tutti gli studi sono stati approvati dal comitato etico e hanno ottenuto il consenso informato da parte dei partecipanti.

PARTECIPANTI

Gli studi inclusi avevano coinvolto 4670 soggetti di cui hanno misurato il dolore alla spalla, la rispettiva disabilità e la presenza di fattori psicologici. I principali criteri di inclusione erano:

- l'età, superiore ai 18 anni.
- Dolore o disabilità nel distretto della spalla: diagnosi di shoulder impingement syndrome (SIS), solo per alcuni studi, ma solo pochi hanno riportato i criteri per stabilire la condizione: la positività al test di Neer e Hawkins e la positività ad almeno un test per l'impingement associata a dolore durante l'elevazione dell'arto o alla rotazione esterna con la spalla a 90° sul piano coronale. Altri non hanno specificato alcun parametro per identificare i soggetti SIS; soggetti con dolore alla spalla, che poteva essere coesistente a una tendinopatia e/o lesione parziale cuffia rotatori, lesione SLAP.

Anche rispetto ai criteri di esclusione si evidenzia un'importante variabilità tra gli studi. Gli studi hanno escluso soggetti con: tumore, infezione, fratture alla spalla coinvolta, artrite reumatoide, storia di osteoartrosi alla spalla, problemi renali e gastrointestinali, rottura completa della cuffia rotatori, fibromialgia e problemi sistemici, problematiche neurologiche periferiche, soggetti che avevano effettuato chirurgia alla spalla affetta, soggetti che avevano svolto iniezioni di steroidi e trattamenti conservativi alla spalla e al collo.

FATTORI DI RISCHIO/PROGNOSTICI INDAGATI E MISURE

Con la stringa utilizzata per fare la ricerca di studi che analizzano il ruolo dei fattori psicologici in disturbi muscoloscheletrici, come la spalla dolorosa, abbiamo ottenuto testi che riportano vari tipi di impairment a livello psicologico (Tabella 1): quello maggiormente analizzato, soprattutto in modo prospettico è la catastrofizzazione (*pain catastrophizing*), misurata con l'utilizzo della *Pain Catastrophizing Scale* (PCS) da parte di tutti gli studi^{46,47,49,52,53}, tranne quello di Van Der Windt⁴⁴ che utilizza la *6-item Catastrophizing Subscale of the Pain Coping and Cognition List* (PCCL). Altri due fattori psicologici simili tra di loro sono la kinesiophobia (*kinesiophobia*) e l'evitamento da paura (*fear-avoidance*), che vengono rispettivamente misurati con la *Tampa Scale of Kinesiophobia* (TSK) e la *Fear Avoidance Beliefs Questionnaire* (FABQ) e entrambi analizzati in studi a coorti prospettiche^{47,51,57}. Anche la paura del dolore (*fear of pain*) primeggia come fattore psicologico preso in considerazione negli studi trovati^{49,52,64}, sia prospettici sia cross-sectional, e viene misurata dal *The Fear Of Pain Questionnaire* (FPQ-III), tranne nello studio di Lentz et al.⁴⁵ che utilizzano la versione accorciata di TSK. L'ansia (*anxiety*) viene misurata con la *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) in tre studi^{46,49,52}; solamente Williams et al.⁴⁸ utilizza invece la *Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (SCID) per misurare lo stato di ansia insieme ai disturbi dell'umore. Infine troviamo pochi altri fattori psicologici, come lo stress, la depressione, la somatizzazione, le credenze pessimistiche sul dolore (*pessimistic back beliefs*) e sintomi psicologici generali, tra cui gli ultimi due vengono rispettivamente misurati con il *Back Beliefs Questionnaire* (BBQ)⁵⁰ e il *General Health Questionnaire* (GHQ)⁴⁸. L'unico fattore psicologico positivo considerato è l'ottimismo, misurato con *Life Orientation Test-Revised* (LOT-R); nello studio di Coronado et al.⁵¹ viene analizzato l'effetto che ha sulla catastrofizzazione e sulla kinesiophobia, le quali si ripercuotono poi sugli outcome in soggetti con spalla dolorosa.

Studio	Disegno di studio	Fattori psicologici analizzati
Leino 1993 ¹⁶	Prospettico di coorte	<ul style="list-style-type: none"> • Distress • Depression
Van Der Windt 2007 ⁴⁴	Prospettico di coorte	<ul style="list-style-type: none"> • Pain catastrophizing • Distress • Somatisation • Fear Avoidance
Lentz 2009 ⁴⁵	Cross-sectional	<ul style="list-style-type: none"> • Fear of pain
Valencia 2011 ⁴⁶	Prospettico di coorte	<ul style="list-style-type: none"> • Anxiety • Pain catastrophizing • Depression
Parr 2013 ⁴⁷	Misto	<ul style="list-style-type: none"> • Fear of pain • Pain catastrophizing • Kinesiophobia
Williams 2012 ⁴⁸	Cross-sectional	<ul style="list-style-type: none"> • Mood disorders • Anxiety • Psychological general symptomatology
Parr 2014 ⁴⁹	Prospettico di coorte	<ul style="list-style-type: none"> • Fear of pain • Pain catastrophizing • Anxiety
Elfering 2015 ⁵⁰	Cross-sectional	<ul style="list-style-type: none"> • Pessimistic Back Beliefs
Coronado 2016 ⁵¹	Prospettico di coorte	<ul style="list-style-type: none"> • Optimism
Kromer 2014 ⁵³	Misto	<ul style="list-style-type: none"> • Fear Avoidance • Pain catastrophizing
George 2007 ⁵²	Prospettico di coorte	<ul style="list-style-type: none"> • Anxiety • Fear of pain • Pain catastrophizing

Tabella 1.

OUTCOME E MISURE

Le valutazioni sono state eseguite al baseline in tutti gli studi, che poi hanno considerato follow up diversi a seconda dell'outcome valutato: dolore indotto da esercizio^{47,49,52} veniva misurato dopo 24, 28, 96 ore; dolori persistenti hanno rispettato un follow up di 3 mesi o di 1 anno quando si studiava il rischio di insorgenza del dolore alla spalla. Anche la funzionalità della spalla è stata presa in considerazione dalla maggioranza degli studi, valutata al baseline e con gli stessi follow up della percezione del dolore. Gli strumenti utilizzati per misurare la disabilità della spalla sono la DASH, la SPADI, SDQ e Penn-F. Soltanto lo studio di Leino et al.¹⁶ riporta outcome diversi: sintomi, rilevati con un questionario annuale, e segni clinici, misurati all'esame clinico con esperti.

Studio	Popolazione al follow-up (n)	Strumento di valutazione dei fattori psicologici	Strumento di valutazione della spalla dolorosa	Esito analisi
Leino 1993 ¹⁶	607	SSS DSS	Questionario + esame clinico	1.Sintomi (β =femmine;maschi) β =0.081; 0.111, p=0.014; 0.000 (SSS) β =0.176; 0.133, p=0.003; 0.003 (DSS) 2.Segni clinici β =0.006; 0.031, p=ns; 0.007 (SSS) β =0.021; 0.045, p=ns; 0.048 (DSS)
Van Der Windt 2007 ⁴⁴	517	PCCL 4DSQ FABQ	7-point Likert Scale SDQ	Associazioni tra fattori psicologici e outcome non significative. Solo catastrofizzazione (PCCL) ha associazione significativa con sintomi persistenti al follow up di 3 mesi.

Lentz 2009 ⁴⁵	142	TSK	NRS, SPADI	r = 0.288, p = 0.001 (correlazione baseline tra TSK e SPADI) 6,8%, p = 0.002 (contribuzione di TSK sulla varianza di SPADI)
Valencia 2011 ⁴⁶	59	STAI PCS BDI	BPI	1.CLINICAL PAIN r=0.17, p=NS (STAI) r=0.46, p<0.01 (PCS) r=0.29, p<0.05 (BDI) 2.EXPERIMENTAL PAIN SENSIVITY (QST) r=0.21, p=NS (STAI) r=0.11, p=NS (PCS) r=0.11, p=NS (BDI)
Parr 2013 ⁴⁷	126	FPQ-III PCS TSK	BPI QuickDASH	1.DOLORE β = 0.310, p = 0.002 (FPQ al follow up di 96h misurato alla baseline) β = 0.282, p=0.012 (PCS al follow up di 96h misurato al follow up di 48h) 2.DISABILITÀ β =0.223, p=0.028 (TSK al follow up di 96h misurato al follow up di 48h)
Williams 2012 ⁴⁸	1067	SCID GHQ	VAS	OR=2.2, 95% CI 1.2–4.2, p=0.01 (disturbi dell'umore) OR=1.9, 95% CI 1.0–3.5, p=0.05 (ansia) OR=2.4, 95% CI 1.5–3.8, p≤0.001 (sintomi psicologici)
Parr 2014 ⁴⁹	126	FPQ-III PCS STAI	BPI (QuickDASH)	1.persistenza dolore OR=1.01, 95% CI 0.94–1.08, p=0.81 OR=1.06, 95% CI 1.00–1.11, p=0.03 OR=0.99, 95% CI 0.93–1.05, p=0.68 2.durata dolore β =0.00, p=0.98 (FPQ) β =0.08, p=0.33 (PCS) β =0.22, p=0, 007 (STAI)
Elfering 2015 ⁵⁰	63	BBQ	SEQ	Rischio prospettivo β =0.06, p<0.05
Coronado 2016 ⁵¹	1833	LOT-R	BPI, Penn-F	1.DOLORE: mean difference= -1.6 [95% CI:-2.1; -1.2], d=0.86, p<0.05 2.DISABILITA': mean difference= 2.4 [95%CI:0.3; 4.4], d=0.28, p<0.05

Kromer 2014 ⁵³	42	FABQ PCS	SPADI (NRS)	1. BASELINE $\beta=0.278$, $p=0.006$ (FABQ) $\beta=0.090$, $p=0.403$ (PCS) 2. FOLLOW UP 3 MESI Varianza β non significativa.
George 2007 ⁵²	88	STAI FPQ-III CSQ	VAS, DASH	1. DOLORE: 16% ($P=0.008$) (predictor: FPQ) 2. DISABILITA': 50% ($P<0.001$) (predictor: FPQ + pain intensity)

Tabella 2. SSS, Stress Symptoms Score; DSS, Depressive Symptoms Score; PCCL, Pain Coping and Cognition List; 4DSQ, 4 Dimensional Symptoms Questionnaire; FABQ, Fear Avoidance Beliefs Questionnaire; SDQ, Shoulder Disability Questionnaire; TSK, Tampa Scale of Kinesiophobia; NRS, Number Rating Scale; SPADI, Shoulder Pain and Disability Index; STAI, State-Trait Anxiety Index; PCS, Pain Catastrophizing Scale; BDI, Beck Depression Inventory; BPI, Brief Pain Inventory; FPQ-III, Fear of Pain Questionnaire; SCID, Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GHQ, General Health Questionnaire; VAS, Visual Analogic Scale; BBQ, Back Beliefs Questionnaire; SEQ, Pain Standard Evaluation Questionnaire; LOT-R, Life Orientation Test-revised; Penn-F, Pennsylvania Shoulder Scale; CSQ, Coping strategies Questionnaire.

RISULTATI DEGLI STUDI

Il primo studio¹⁶ da noi analizzato ci riporta quanto lo stress e la depressione siano responsabili dello sviluppo di sintomi e segni clinici nel distretto della spalla, confermando il loro potere con risultati statisticamente significativi, specialmente nella popolazione maschile. Al contrario, Williams et al.⁴⁸, che studia un campione di sole donne, riporta odds ratio statisticamente significative per variabili tra cui disordini dell'umore, l'ansia e sintomi psicologici generalizzati, sulla percezione del dolore da parte dei soggetti. I due studi di Parr et al.^{47,49} analizzano l'influenza dei fattori psicologici riportati in Tabella 1, su dolore indotto attraverso un protocollo di esercizi: il primo riporta risultati statisticamente significativi per tutti i fattori analizzati, alcuni al primo follow up, altri al secondo; lo studio più recente invece analizza come questi fattori predicano la persistenza del dolore e la sua durata, di cui solamente la

catastrofizzazione mostra potere significativo per quanto riguarda la persistenza e l'ansia per quanto riguarda la durata del dolore. Anche Van der Windt et al.⁴⁴ evidenzia la catastrofizzazione come unico fattore associato in modo significativo a sintomi persistenti dopo 3 mesi; gli altri fattori mostrano associazioni deboli e poco significative. Lo studio di Valencia et al.⁴⁶ ci riporta la correlazione significativa dei fattori psicologici analizzati con il dolore clinico, ma non con il dolore sperimentale. Kromer et al.⁵³ dà più importanza alla funzionalità della spalla come outcome, la quale è influenzata in modo significativo da fattori diversi dalla catastrofizzazione, la quale non risulta essere in correlazione significativa, soprattutto al follow up di tre mesi. Elfering⁵⁰ ci suggerisce come credenze pessimistiche siano fattori importanti nello sviluppo della sintomatologia a un anno. L'unico studio che mette alla prova un fattore psicologico positivo è quello di Coronado et al.⁵¹, in cui l'ottimismo non è associato direttamente al dolore e alla funzionalità della spalla, ma con risultati significativi diminuisce l'effetto negativo della catastrofizzazione e della paura del movimento in soggetti con spalle dolorose. Un fattore che influenza molto la presenza di disabilità nelle spalle, a distanza di 3 mesi, è la kinesiophobia, le cui valenze statistiche si trovano nel progetto di Lentz et al.⁴⁵ Infine George, nel 2007 conferma che la paura del dolore è un fattore psicologico che inevitabilmente porta a incrementi statisticamente significativi, sia di dolore che di disabilità.

DISCUSSIONE

Le evidenze che riguardano l'influenza dei più frequenti fattori psicologici nelle problematiche muscoloscheletriche, come il LBP e il NP, sono elevate. Il modello biopsicosociale, che tutt'ora fatica ad entrare nella concezione di molti professionisti sanitari, ci propone da sempre una spartizione uniforme degli impairment, indipendentemente dalla loro natura: biologici, strutturali, funzionali o psicologici. In particolare le yellow flags, se predominanti in un quadro clinico, renderanno l'approccio monoprofessionale o monodisciplinare fallimentare. Le linee guida invitano, con raccomandazioni di grado A, di trattarli come se fossero problemi fisici o disfunzioni biologiche, una volta individuati⁶⁸. Per capire se in un soggetto ci troviamo di fronte a una problematica muscoloscheletrica alimentata dalla predominanza di yellow flags, abbiamo uno strumento che ci propone la letteratura⁶⁹, che è il Test di Waddell. Questo ci permette, attraverso dei test veloci, di osservare le risposte del paziente ad alcuni stimoli ed escludere che la problematica sia prettamente periferica. Le yellow flags vengono definite come fattori di rischio o fattori prognostici psicosociali per il dolore cronico oppure per il dolore e disabilità sostenuti da meccanismi centrali. Ne fanno parte le convinzioni e credenze false che si instaurano nei pazienti, il comportamento e le strategie di coping che un paziente adotta, problemi economici o familiari, esperienze legate a trattamenti pregressi e infine la componente emotiva. Quest'ultima riassume quelle che sono le paure del paziente, l'irritabilità, la depressione, l'ansia eccessiva, tutti fattori responsabili di un'eccessiva o una prolungata percezione del dolore e della disabilità all'interno di disordini muscoloscheletrici.

La correlazione significativa tra sintomi depressivi e la severità del dolore percepito, ormai conclamata nel LBP⁷⁰, non è ancora così certa nelle problematiche di spalla. Gli studi analizzati nel nostro lavoro prendono in considerazione tanti fattori psicologici diversi. Quelli più ricorrenti sono la catastrofizzazione e la kinesiofobia, ossia la percezione del dolore o del movimento come una minaccia. Entrambe infatti, quasi sempre riportano un'influenza statisticamente significativa sugli outcome, sia in termini di fattori di rischio sia in termini di fattori prognostici^{44-47,49,53}. La paura del dolore viene dimostrata significativa come fattore predittivo nel dolore e disabilità nello studio di George et al.⁵² e nel primo studio di Parr et al.⁴⁷, i quali analizzano la correlazione con il dolore indotto da esercizio (DOMS) a 24, 48 e 96 ore; tuttavia il secondo lavoro di Parr et al.⁴⁹ non riporta risultati significativi per questo fattore psicologico, né sulla persistenza del dolore né sulla sua durata. Uno dei punti di forza di questi studi è che il dolore indotto da esercizio ha un

pattern prevedibile, sia per quanto riguarda il picco di intensità, sia per il recupero completo della funzione. Queste caratteristiche permettono di esaminare fattori che potenzialmente sono responsabili di un recupero ritardato in alcuni soggetti, per cui misurare il livello di catastrofizzazione in un soggetto in seguito a un infortunio spiegherebbe il motivo per cui questo necessita di una finestra di tempo più estesa per riprendere le funzioni normali. Anche la valutazione del livello di ansia alla baseline spiega la variabilità della durata del dolore. Dunque, i dati riportati suggeriscono di tener conto di questi fattori quando il decorso della guarigione non è quello che uno ci si aspetta. Infatti l'epidemiologia ci conferma quanto la prognosi di una problematica di spalla non sia incoraggiante, in quanto uno studio prospettivo ha trovato solamente il 20% di individui che riportano una completa risoluzione del nuovo episodio di spalla dolorosa dopo 6 mesi, e il 50% non recupera nemmeno dopo 18 mesi⁸. Tra gli studi da noi analizzati, quello di Elfering et al.⁵⁰ ci riporta un follow up di 12 mesi, in cui prende atto delle credenze pessimistiche sui dolori muscoloscheletrici in 1833 soggetti. Queste si riflettono sul coping del paziente, che diventa passivo e induce a riposo e all'evitamento di attività normali. Con un punteggio alla BBQ alto, il rischio di sviluppare dolore alla spalla è statisticamente significativo. Il suggerimento quindi è quello di tenerne conto dalla prima valutazione e agire con un tipo di terapia cognitivo-comportamentale. Al contrario, Coronado et al.⁵¹ studia come l'ottimismo influenzi il dolore ad un follow-up di 3 mesi (statisticamente negativo) e soprattutto che effetto ha sulla catastrofizzazione in un quadro di spalla dolorosa. L'ottimismo, che è definito come la generale aspettativa di outcome favorevoli, diminuisce in misura statisticamente significativa l'effetto negativo della catastrofizzazione e della paura del movimento sugli outcome della spalla. L'ansia è un fattore psicologico che si ritrova soprattutto nella popolazione femminile, e porta spesso a disturbi del sonno. Un substrato neurobiologico, infatti, spiega la relazione tra sonno e dolore con l'esistenza di strutture cerebrali, le quali oltre a regolare il ciclo del sonno, sono coinvolte nella modulazione del dolore. L'importanza di questo fattore psicologico viene riportata negli studi di Williams et al.⁴⁸ e Valencia et al.⁴⁶, che hanno disegni di studio diversi. Il primo, un cross-sectional, riporta una relazione tra ansia e dolore statisticamente significativa, mentre lo studio prospettivo esclude il fatto che questo fattore psicologico possa essere predittivo di dolore, sia clinico che sperimentale. Questa differenza può essere dovuta al fatto che nel primo studio la direzione della relazione potrebbe non essere la stessa del secondo studio, in quanto il limite di un disegno di studio cross-sectional è quello di non avere il potere di determinare la direzione di una relazione, per cui ogni associazione trovata tra il dolore e lo stato di salute mentale è bidirezionale. Infine, lo studio di Van der Windt et al.⁴⁴ afferma che la conclusione più importante della loro ricerca è stata la ridotta importanza dei fattori psicologici nel predire dolore persistente

nella spalla, nonostante altri studi riportano il contrario. Infatti, i fattori psicologici risultano avere meno valore di alcune caratteristiche cliniche, come l'intensità del dolore al baseline, la durata dei sintomi e problemi muscoloscheletrici annessi. Per spiegare questo contrasto, un'ipotesi potrebbe essere che i sintomi dei pazienti che consultano un professionista sono molto più severi di quelli raccolti in un campione estratto dalla popolazione comune, e che questa severità sia dovuta a patologie fisiche serie, a differenza di soggetti comuni, in cui, di conseguenza, anche i fattori psicologici si presentano con minor importanza. Dunque, risultano essere molto più valide le conclusioni degli studi che scelgono di fare le analisi su campioni più rilevanti, ossia pazienti veri che richiedono una cura.

LIMITI DELLA REVISIONE

Sono presenti diverse limitazioni nello studio che abbiamo condotto. La prima è che non è stato redatto un protocollo di revisione in maniera formale. La seconda è che la selezione degli studi, l'acquisizione dei dati e l'interpretazione dei risultati è stata eseguita da un unico revisore. Questo potrebbe aver causato variabilità nei risultati. Un terzo limite è quello di tipo metodologico in quanto non è stata svolta una valutazione della validità interna dei singoli studi analizzati. Un altro limite è quello della lingua, essendo stati presi in considerazione solamente studi in lingua inglese; infine il limite di ricerca, poiché le uniche due banche dati consultate sono state Medline e Cochrane Library.

CONCLUSIONI

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

I risultati estratti suggeriscono dunque di tenere a mente che i disordini muscoloscheletrici di spalla hanno una natura biopsicosociale e che il rischio di cronicizzazione del dolore sia frutto di fattori multipli. La valutazione della spalla dolorosa, non dovrebbe includere soltanto l'ispezione e la palpazione, test clinici che stressano solamente strutture periferiche, ma una ricca anamnesi completa che rispecchi la persona da molteplici punti di vista, tra cui quello psicologico. Allo stesso modo, il trattamento andrebbe programmato su misura, considerando i fattori di rischio individuali, e effettuato in modo progressivo sia per quanto riguarda disfunzioni periferiche, sia per quanto riguarda quelle centrali. Il piano terapeutico di maggior efficacia è sempre quello multidisciplinare e la sua adozione da parte dei professionisti sanitari rimane la promessa che necessita di essere realizzata, se vogliamo ottenere un trend positivo sulla percentuale di problematiche muscoloscheletriche nella popolazione.

IMPLICAZIONI PER LA RICERCA

Anche la ricerca dovrebbe tener conto dei risultati riportati in questi studi. Campioni più rilevanti, con soggetti che soffrono problematiche muscoloscheletriche e richiedono una cura, si sono dimostrati più indicativi rispetto a certe correlazioni tra fattori di rischio e outcome. Inoltre, sarebbero necessarie analisi sistematiche di tipo quantitativo per poter rendere più potenti alcuni risultati degli studi prospettici di coorte. Infine, la grande influenza che i fattori psicologici hanno sugli outcome sia al baseline sia al follow up, potrebbero spiegare la minor validità clinica di alcuni test ortopedici, e l'incerta efficacia di alcuni trattamenti studiati negli RCT.

BIBLIOGRAFIA

1. Kromer TO, De Bie RA, Bastiaenen CHG. Effectiveness of physiotherapy and costs in patients with clinical signs of shoulder impingement syndrome: One-year follow-up of a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2014;46(10):1029-1036. doi:10.2340/16501977-1867.
2. J. Luime, B. Koes, I. Hendriksen, A. Burdorf, A. Verhagen, H. Miedema JV. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(March 2003):73-81. doi:10.1080/03009740310004667.
3. Ryall C, Coggon D, Peveler R, Reading I, Palmer KT. A case-control study of risk factors for arm pain presenting to primary care services. *Occup Med (Chic Ill)*. 2006;56(2):137-143. doi:10.1093/occmed/kqj024.
4. Hanratty CE, McVeigh JG, Kerr DP, et al. The Effectiveness of Physiotherapy Exercises in Subacromial Impingement Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(October):297-316. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.03.015.
5. Greenberg DL. Evaluation and treatment of shoulder pain. *Med Clin North Am*. 2014;98(3):487-504. doi:10.1016/j.mcna.2014.01.016.
6. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *BestPractResClinRheumatol*. 2007;21(3):403-425. doi:10.1016/j.berh.2007.03.003.
7. Van Der Windt DAWM, Koes BW, Boeke AJP, Devillé W, De Jong BA, Bouter LM. Shoulder disorders in general practice: Prognostic indicators of outcome. *Br J Gen Pract*. 1996;46(410):519-523.
8. Croft P, Pope D, Silman A. The clinical course of shoulder pain: prospective cohort study in primary care. Primary Care Rheumatology Society Shoulder Study Group. *BMJ*. 1996;313(7057):601-602. doi:10.1136/bmj.313.7057.601.
9. Dorrestijn O, Stevens M, Winters JC, van der Meer K, Diercks RL. Conservative or surgical treatment for subacromial impingement syndrome? A systematic review. *J Shoulder Elb Surg*. 2009;18(4):652-660. doi:10.1016/j.jse.2009.01.010.
10. Ketola S, Lehtinen J, Arnala I, et al. Does arthroscopic acromioplasty provide any additional value in the treatment of shoulder impingement syndrome?: a two-year randomised controlled trial. *J Bone Jt Surg Br*. 2009;91(10):1326-1334. doi:10.1302/0301-620x.91b10.22094.
11. Walker-Bone K, Palmer KT, Reading I et al. Prevalence and impact of musculoskeletal disorders of the upper limb in the general population. *Arthritis Rheum*. 2004;51:642-51.
12. Helliwell PS, Bennett RM, Littlejohn G et al. Towards epidemiological criteria for soft-tissue disorders of the arm. *Occup Med*. 2003;53:313-19.
13. PS H. Diagnostic criteria for work-related upper limb disorders. *Br J Rheumatol*. 1996;35:1195-6.
14. Miranda H, Viikari-Juntura E, Heistaro S, Heliövaara M, Riihimäki H. A population study on differences in the determinants of a specific shoulder disorder versus nonspecific shoulder pain

without clinical findings. *Am J Epidemiol*. 2005;161(9):847-855. doi:10.1093/aje/kwi112.

15. Carroll LJ, Cassidy JD CP. Depression as a risk factor for onset of an episode of troublesome neck and low back pain. *Pain*. 2004;107:134–9.
16. Leino P MG. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. *Pain*. 1993;53:89–94.
17. Pietri-Taleb F, Riihimaäki H, Viikari-Juntura E et al. Longitudinal study on the role of personality characteristics and psychological distress in neck trouble among working men. *Pain*. 1994;58:261–7.
18. Macfarlane GJ, Hunt IM SA. Role of mechanical and psychosocial factors in the onset of forearm pain: prospective population based study. *Bmj*. 2000;321:676–9.
19. Leclerc A, Chastang JF, Niedhammer I et al. Incidence of shoulder pain in repetitive work. *Occup Env Med*. 2004;61:39–44.
20. Cho CH, Seo HJ, Bae KC, Lee KJ, Hwang I WJ. The impact of depression and anxiety on self-assessed pain, disability, and quality of life in patients scheduled for rotator cuff repair. *J Shoulder Elb Surg*. 2013;22:1160–1166.
21. Roh YH, Lee BK, Noh JH, Oh JH, Gong HS, Baek GH. Effect of depressive symptoms on perceived disability in patients with chronic shoulder pain. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132(9):1251-1257. doi:10.1007/s00402-012-1545-0.
22. Roh YH, Noh JH, Oh JH, Baek GH GH. To what degree do shoulder outcome instruments reflect patients' psychologic dis- tress? *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470:3470–3477.
23. Dean BJB, Gwilym SE, Carr AJ. Why does my shoulder hurt? A review of the neuroanatomical and biochemical basis of shoulder pain. *Br J Sports Med*. 2013;47(17):1095-1104. doi:10.1136/bjsports-2012-091492.
24. Ropper, Allan H, Raymond D. Adams, Maurice Victor, Robert H. Brown and MV. Adams and Victor's Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill Medical Pub.
25. Ferri S. Control of pain. 1985;76(7-8):401-418.
26. Goldberg D. Vulnerability factors for common mental illnesses. *Br J Psychiatry Suppl*. 2001.
27. Wall PD. Pain Mechanisms : A New The (. 1965;150(3699).
28. Fields HL, Basbaum AI HM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: *Textbook of Pain*. ; 2005:125–142.
29. Price, Donald D. and Bushnell MC. Overview of Pain Dimensions and their Psychological Modulation. *Price and Bushnell (eds)*. 2004:3-17.
30. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH JA. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999;79(2-3):105-111.
31. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R, Zubieta J. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. 2005;9:463-484. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001.
32. Faymonville ME, Laureys S, Degueldre C, DelFiore G, Luxen A, Franck G, Lamy M MP. Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis. *Anesthesiology*. 2000;92(5):1257-1267.

33. Philips C. [Pain management: health economics and quality of life considerations]. *Drugs*. 2003.
34. Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S, Ingvar M. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain*. 2000;85(1-2):19-30. doi:10.1016/S0304-3959(99)00232-8.
35. I. Susanna J. Bantick, Richard G. Wise, Alexander Ploghaus, Stuart Clare, Stephen M. Smith IT. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MR. *Brain*. 2002;Feb:310–319.
36. Sandra E. Brooks, Nancy J. Gordon, Sarah J. Keller, Simu K. Thomas, T. Timothy Chen GM. Association of knowledge, anxiety, and fear with adherence to follow up for colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*. 2002;Jan:17–22.
37. Irene Tracey, Alexander Ploghaus, Joseph S. Gati, Stuart Clare, Steve Smith, Ravi S. Menon PMM. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci*. 2002;Apr:2748–2752.
38. Sawamoto N, Honda M, Okada T, et al. Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2000;20(19):7438-7445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007903>.
39. Porro C a, Baraldi P, Pagnoni G, et al. Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci*. 2002;22(8):3206-3214. doi:20026310.
40. Chantal Villemure MCB. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*. 2002;Feb:195–199.
41. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2000;30(5):263-288. doi:10.1016/S0987-7053(00)00227-6.
42. van den Dolder PA, Ferreira PH, Refshauge KM. Effectiveness of soft tissue massage and exercise for the treatment of non-specific shoulder pain: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sport Med*. 2014;48(16):1216-1226. doi:10.1136/bjsports-2011-090553.
43. Mitchell C, Adebajo A, Hay E, Carr A. Shoulder pain: Diagnosis and management in primary care. *Bmj*. 2005;8(November):331-1124. doi:10.1007/BF00320147.
44. van der Windt DAWM, Kuijpers T, Jellema P, van der Heijden GJMG, Bouter LM. Do psychological factors predict outcome in both low-back pain and shoulder pain? *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):313-319. doi:10.1136/ard.2006.053553.
45. Lentz TA, Barabas JA, Day T, Bishop MD, George SZ. The relationship of pain intensity, physical impairment, and pain-related fear to function in patients with shoulder pathology. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2009;39(4):270-277. doi:10.2519/jospt.2009.2879.
46. Valencia C, Fillingim RB, George SZ. Suprathreshold heat pain response is associated with clinical pain intensity for patients with shoulder pain. *J Pain*. 2011;12(1):133-140. doi:10.1016/j.jpain.2010.06.002.
47. Parr J, Borsa P, Fillingham R, et al. Pain Related Fear and Catastrophizing predict pain intensity and disability independently using an induced muscle injury model. *J Pain*. 2013;13(4):370-378. doi:10.1016/j.jpain.2011.12.011.Pain.

48. Williams LJ, Pasco JA, Jacka FN, Dodd S, Berk M. Pain and the relationship with mood and anxiety disorders and psychological symptoms. *J Psychosom Res.* 2012;72(6):452-456. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.03.001.
49. Parr J, Borsa P, Fillingim R, et al. Psychological Influences Predict Recovery Following Exercise Induced Shoulder Pain. 2014:232-237. doi:10.1055/s-0033-1345179.
50. Elfering A, Müller U, Rolli Salathé C, Tamcan Ö, Mannion AF. Pessimistic back beliefs and lack of exercise: a longitudinal risk study in relation to shoulder, neck, and back pain. *Psychol Health Med.* 2015;20(7):767-780. doi:10.1080/13548506.2015.1017824.
51. Rogelio A. Coronado; Corey B. Simon; Trevor A. Lentz; Charles W. Gay; Lauren N. Mackie; Steven Z. George. Optimism Moderates the Influence of Pain Catastrophizing on Shoulder Pain Outcome: A Longitudinal Analysis. 2008;12(3):115-128.
52. George SZ, Dover GC, Fillingim RB. Fear of pain influences outcomes after exercise-induced delayed onset muscle soreness at the shoulder. *Clin J Pain.* 2007;23(1):76-84. doi:10.1097/01.ajp.0000210949.19429.34.
53. Kromer TO, Sieben JM, de Bie RA, Bastiaenen CHG. Influence of Fear-Avoidance Beliefs on Disability in Patients With Subacromial Shoulder Pain in Primary Care: A Secondary Analysis. *Phys Ther.* 2014;94(12):1775-1784. doi:10.2522/ptj.20130587.
54. Canivet C, Östergren P-O, Choi B, et al. Sleeping problems as a risk factor for subsequent musculoskeletal pain and the role of job strain: Results from a one-year follow-up of the Malmö shoulder neck study cohort. *Int J Behav Med.* 2008;15(4):254-262. doi:10.1080/10705500802365466.
55. Kuppens, Kevin Struyf, Filip Nijs, Jo Cras, Patrick Fransen, Erik Hermans, Linda Meeus, Mira Roussel NA. Exercise- and Stress-Induced Hypoalgesia in Musicians with and without Shoulder Pain: A Randomized Controlled Crossover Study. *Pain Physician J.* 2016;1:59-68. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
56. Vranceanu AM, Safren S, Zhao M, Cowan J, Ring D. Disability and psychologic distress in patients with nonspecific and specific arm pain. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(11):2820-2826. doi:10.1007/s11999-008-0378-1.
57. Sjörs A, Larsson B, Persson AL, Gerdle B. An increased response to experimental muscle pain is related to psychological status in women with chronic non-traumatic neck-shoulder pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(1):230. doi:10.1186/1471-2474-12-230.
58. Rajala U, Keinänen-Kiukaanniemi S, Uusimäki A, Kivelä SL. Musculoskeletal pains and depression in a middle-aged Finnish population. *Pain.* 1995;61(3):451-457. doi:10.1016/0304-3959(94)00206-T.
59. Menendez ME, Bot AGJ, Hageman MGJS, Neuhaus V, Mudgal CS, Ring D. Computerized adaptive testing of psychological factors: relation to upper-extremity disability. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(20):e149. doi:10.2106/JBJS.L.01614.
60. Wong WS, Chan STM, Fung VBK, Fielding R. The differential mediating effects of pain and depression on the physical and mental dimension of quality of life in Hong Kong Chinese adults. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:1. doi:10.1186/1477-7525-8-1.
61. Feleus A, van Dalen T, Bierma-Zeinstra SM, et al. Kinesiophobia in patients with non-traumatic arm, neck and shoulder complaints: a prospective cohort study in general practice. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8(1):117. doi:10.1186/1471-2474-8-117.

62. George SZ, Dover GC, Wallace MR, et al. Biopsychosocial influence on exercise-induced delayed onset muscle soreness at the shoulder: pain catastrophizing and catechol-o-methyltransferase (COMT) diplotype predict pain ratings. *Clin J Pain*. 2008;24(9):793-801. doi:10.1097/AJP.0b013e31817bcb65.
63. George SZ, Wallace MR, Wright TW, et al. Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: Pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. *Pain*. 2008;136(1-2):53-61. doi:10.1016/j.pain.2007.06.019.
64. George SZ, Parr JJ, Wallace MR, et al. Biopsychosocial influence on exercise-induced injury: Genetic and psychological combinations are predictive of shoulder pain phenotypes. *J Pain*. 2014;15(1):68-80. doi:10.1016/j.jpain.2013.09.012.
65. George SZ, Wallace MR, Wu SS, et al. Biopsychosocial influence on shoulder pain: Risk subgroups translated across preclinical and clinical prospective cohorts. *Pain*. 2015;156(1):148-156. doi:10.1016/j.pain.0000000000000012.
66. George SZ, Wu SS, Wallace MR, et al. Biopsychosocial Influence on Shoulder Pain: Influence of Genetic and Psychological Combinations on Twelve-Month Postoperative Pain and Disability Outcomes. *Arthritis Care Res*. 2016;68(11):1671-1680. doi:10.1002/acr.22876.
67. George SZ, Stryker SE. Fear-Avoidance Beliefs and Clinical Outcomes for Patients Seeking Outpatient Physical Therapy for Musculoskeletal Pain Conditions. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2011;41(4):249-259. doi:10.2519/jospt.2011.3488.
68. Kendal, N. A.; Linton, S.J.; Main CJ. Guide to Assessing Psychosocial Yellow Flags in Acute Low Back Pain: Risk factors for Long-Term Disability and Work Loss. 1997.
69. Nicholas, M.K.; Linton, S.J.; Watson, P.J.; Main CJ. Early identification and management of psychological risk factors ("yellow flags") in patients with low back pain: a reappraisal. *Epub*. 2011.
70. Elfering AKAMM. Relationship between depressive symptoms and acute low back pain at first medical consultation, three and six weeks of primary care. *Psychol Heal Med*. 2014.