



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

## **UTILIZZO DELL'ESERCIZIO TERAPEUTICO COME TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON WAD CRONICO. REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Candidata:

Dott.ssa Ft. Rebecca Andreutto

Relatore:

Dott. Ft. OMT Andrea Zimoli



# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>7</b>
1.1 WHIPLASH ASSOCIATED-DISORDERS .....	7
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	8
1.3 CLASSIFICAZIONE WAD.....	9
1.4 WAD CRONICO E SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE.....	12
1.5 ESERCIZIO TERAPEUTICO E WAD .....	13
1.6 SCOPO DELLO STUDIO .....	16
<b>2. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>17</b>
<b>3. RISULTATI</b> .....	<b>19</b>
<b>4. DISCUSSIONE</b> .....	<b>25</b>
<b>5. CONCLUSIONI</b> .....	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>28</b>



## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND**

Il termine *Whiplash* si riferisce ad un movimento di iperestensione e successiva flessione cervicale causato da una brusca accelerazione-decelerazione. Spesso si verifica a seguito di incidente stradale. Gli effetti lesivi associati ad esso sono chiamati *Whiplash Associated Disorders* (WAD) e rappresentano un ampio spettro di sintomi classificabili per la loro gravità.

La problematica ha una grande incidenza nell'Europa occidentale e l'Italia si colloca al secondo posto dopo la Gran Bretagna per prevalenza del disturbo. La difficoltà a riconoscere i segni di WAD ed il suo meccanismo eziopatogenico spesso mettono in gioco interessi economici e assicurativi, implicando rilevanti costi sociali diretti ed indiretti.

Il disturbo può essere caratterizzato da cronicizzazione, nella quale ansia, depressione, catastrofizzazione ed aspettative per il recupero sembrano rappresentare importanti fattori prognostici. In molti casi il dolore e la disabilità non sembrano essere correlati solamente al danno organico, ma anche a processi di sensibilizzazione centrale, la quale può presentarsi sin da subito, e non solo in fasi di cronicità, con ipersensibilità e vere e proprie alterazioni delle strutture nervose centrali.

Le evidenze scientifiche suggeriscono l'uso dell'esercizio terapeutico, spesso come parte di un approccio multimodale, per intervenire in situazioni di WAD cronico.

### **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio è quello di indagare le caratteristiche principali e le modalità di applicazione dell'esercizio terapeutico nel trattamento del WAD cronico, in particolare in condizioni di sensibilizzazione centrale.

### **MATERIALI E METODI**

È stata effettuata una revisione della letteratura attingendo alla banca dati Medline tramite i motori di ricerca PeDro e PubMed ed utilizzando come principali parole chiave: *chronic whiplash, chronic WAD, exercise, physical therapy, central sensitization, chronic pain* e i rispettivi sinonimi. I termini sono stati uniti in una stringa di ricerca costruita secondo il modello PICO utilizzando gli opportuni operatori booleani e termini Mesh. Gli studi, per poter essere inclusi nella revisione, dovevano possedere le seguenti caratteristiche: riguardare pazienti con WAD cronico e/o con aspetti di sensibilizzazione centrale, essere RCT, essere pubblicati negli ultimi dieci anni e in lingua inglese.

### **RISULTATI**

La ricerca ha prodotto in totale 390 risultati, successivamente sono stati estratti 5 articoli rispondenti ai criteri di ricerca. Questi ultimi sono stati esaminati e le caratteristiche degli interventi utilizzati e i risultati ottenuti sono stati riassunti in una tabella.

## **DISCUSSIONE**

La letteratura scientifica appare eterogenea nel definire le modalità di applicazione (volume, intensità e frequenza) dell'esercizio terapeutico. La maggior parte degli studi sottolinea l'importanza di proporre programmi di intervento di esercizio terapeutico coadiuvato da un approccio comportamentale verso il paziente. Infatti gli RCT inclusi nella revisione hanno dimostrato maggior soddisfazione da parte dei partecipanti e cambiamenti clinicamente significativi verso gli *outcome* primari e secondari seguendo un approccio multidisciplinare (esercizi specifici, graduale esposizione e ripresa delle attività funzionali, educazione del paziente riguardo l'anatomia cervicale, la conoscenza dei meccanismi a sostegno del dolore e tecniche di autogestione verso la propria condizione), rispetto ai programmi di mero esercizio specifico.

Il quesito clinico di questa revisione ha compreso nell'outcome la riduzione del dolore sia di tipo cronico sia da sensibilizzazione centrale, con lo scopo di approfondire ulteriormente la questione e di indagare se ci fosse un filone di esercizi mirato al recupero degli aspetti, appunto, causati dalla sensibilizzazione centrale. A tal proposito, è stato notato, tuttavia, che in letteratura il concetto di dolore cronico e di dolore da sensibilizzazione centrale sono spesso utilizzati come sinonimi.

## **CONCLUSIONI**

La letteratura fino ad ora considerata fornisce diversi spunti sul trattamento del paziente con WAD cronico attraverso l'utilizzo dell'esercizio terapeutico specifico, poiché riduce disabilità e dolore, ma anche alcuni aspetti psicologici, come ansia, depressione, chinesifobia e catastrofizzazione; tuttavia non è possibile delineare le precise modalità di applicazione in modo da renderlo riproducibile.

Sulla base delle evidenze disponibili, sembra che il protocollo migliore sia un programma composto da una corretta informazione, educazione e rassicurazione del paziente, dalla pianificazione di un programma di esercizio terapeutico e da tecniche di terapia manuale.

Secondo i risultati di questa revisione si evidenzia la necessità di effettuare ulteriori studi in grado di delineare opportune modalità di trattamento attraverso l'uso dell'esercizio terapeutico applicabili anche in un contesto di sensibilizzazione centrale, procedendo con attenzione alla selezione di una popolazione diversa da quella del WAD con semplice dolore cronico.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 WHIPLASH ASSOCIATED-DISORDERS

Il termine *whiplash* o colpo di frusta è stato introdotto nel 1928 da Crowe e si riferisce ad un movimento fisiologico del rachide cervicale di iperestensione e successiva flessione del capo, che si verifica in seguito ad un trasferimento di energia in accelerazione-decelerazione [1].

Tale movimento viene considerato lesivo per le strutture cervicali nel momento in cui si verifica un'accelerazione-decelerazione particolarmente brusca e istantanea, dovuta nella maggior parte dei casi ad un impatto legato ad un incidente stradale [1]. Si parlerà quindi di esiti da colpo di frusta.

In questo caso, infatti, si sono evidenziate una serie di variazioni nella biomeccanica del rachide cervicale [2, 3] in grado di procurare danno a diverse componenti: a strutture molli del rachide cervicale e nello specifico al midollo spinale, al complesso disco-radicolare, all'apparato miolegamentoso, al sistema del simpatico cervicale con i 3 gangli cervicali, al sistema vascolare vertebrale, al complesso dei nervi cervicali e del plesso brachiale, mentre, a livello dell'apparato scheletrico, può determinare danni alle vertebre ed alle articolazioni interapofisarie posteriori ed uncali [2-5].

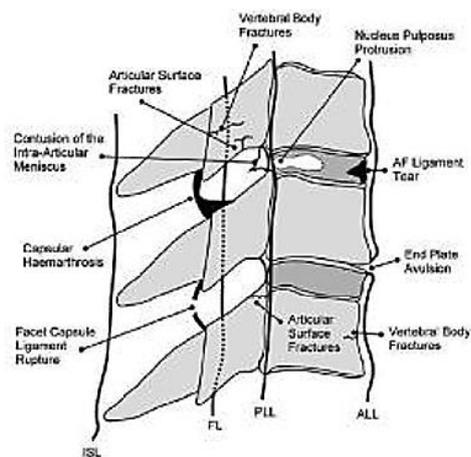


Figura 1- Possibili siti di lesione del Rachide Cervicale Inferiore (RCI) causati da Whiplash [3].

Nella letteratura medica anglosassone la terminologia stessa permette di distinguere il semplice movimento articolare, privo di connotazioni patologiche (indicato con il termine *whiplash*), dagli (eventuali) effetti lesivi associati al colpo di frusta, indicati come Whiplash Associated Disorders (WAD), termine ombrello all'interno del quale si ritrovano varie manifestazioni cliniche differenti tra loro in termini di gravità, severità e durata, caratterizzate da una chiara relazione causa-effetto con l'evento lesivo [1, 6].

I sintomi principali e più frequenti in seguito al colpo di frusta sono il dolore (si presenta fra l'88% ed il 100% dei casi tipicamente nella regione posteriore del collo, ma che può anche irradiare al capo, alle spalle, agli arti superiori, al distretto toracico, a livello interscapolare e lombare) e cefalea (tra il 54% ed il 66%) [5].

Il quadro clinico è complesso, dal momento che vengono coinvolti:

- Il sistema neuro-muscolo-scheletrico con presentazione di debolezza al collo e rigidità, diminuzione dell'AROM e PROM cervicale, disfunzioni muscolari, come un alterato reclutamento muscolare cervicale e/o del cingolo scapolare, disordini temporo-mandibolari, iperalgesia locale cervicale,

parestesia, anestesia, riduzione dei Riflessi Osteo Tendinei (ROT), e diminuzione della sensibilità e/o della forza.

- Il sistema sensori-motorio con non infrequente *dizziness*, ovvero senso di “essere in barca”, disequilibrio soggettivo, giramenti di testa e vertigini, senso di disequilibrio, alterazioni del senso di posizione, scotomi scintillanti, tinnito.
- Infine il sistema psicologico-cognitivo-comportamentale con manifestazione di chinesiofobia, ansia, depressione, disturbi del sonno, disturbi cognitivi, come difficoltà nella memoria e nella capacità di concentrazione [1, 7-9].

L'insieme di queste manifestazioni va sotto il nome di “disordini associati al colpo di frusta” e si possono manifestare immediatamente dopo l'incidente o dopo un intervallo di 12-15 ore [5].

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

Il colpo di frusta è ritenuto motivo di oltre 300 su 100.000 richieste di prestazioni di pronto soccorso ogni anno. Negli ultimi 20 anni, la sua incidenza a seguito di incidente stradale è aumentata nella maggior parte dei paesi occidentali: questo costituisce la causa più comune del colpo di frusta [10].

La prevalenza è stata indicata come 3 casi ogni 1000 persone nel Nord America e in Europa occidentale [11], con 300 mila individui che lo sperimentano ogni anno nel Regno Unito [21], fino a 70 su 100.000 abitanti in Québec [6], 106 su 100.000 in Australia [12] e 188-325 su 100.000 abitanti nei Paesi Bassi [23].

Per avere informazioni più specifiche sul contesto italiano si porti l'attenzione allo studio di Chappuis del 2008 [13], che ha evidenziato grandi differenze tra i 10 paesi europei partecipanti (tra cui l'Italia) per quanto riguarda la proporzione delle lievi lesioni alla colonna cervicale (intese come distorsioni causate da un meccanismo accelerativo-decelerativo, senza complicazioni neurologiche o lesioni ossee, nervose, discollegamentose, che possono portare a sintomi dolorosi a riposo o durante i movimenti accompagnati da riduzione della mobilità del tratto cervicale) in relazione a tutte le lesioni del corpo.

Da questo studio emerge che l'Italia si situa al secondo posto in Europa in termini di prevalenza, alle spalle della sola Gran Bretagna e precedendo la Finlandia. Questi paesi mostrano una situazione che può essere messa in relazione ad un aspetto comune: ossia l'assenza di una formazione specializzata per i professionisti medici, che non sono sempre in grado di distinguere nelle vittime da incidenti il tipo di trauma distorsivo e, quindi, di fare diagnosi differenziale. Le raccomandazioni sottolineano perciò il ruolo fondamentale della medicina, separando chiaramente il ruolo del medico curante dal ruolo del medico esperto e mettono in evidenza la necessità di una formazione specifica del medico di fiducia.

Il WAD contribuisce anche ad un notevole impegno economico in tutto il mondo industrializzato. E' stato riportato un aumento dei costi diretti e indiretti, incluse le spese per la salute (esami diagnostici e cure riabilitative), la riduzione della produttività lavorativa data dall'assenteismo, diminuzione della capacità di guadagno, costi socio-economici più alti, tempo contribuito ai *care-givers* [13, 14], servizi legali ed altre spese legate alla disabilità che ne consegue [15, 16]. I costi annuali relativi al WAD sono stimati a 3,9 miliardi di dollari negli USA [17] e a 10 miliardi in Europa [18]. Le spese di assicurazione sono alte anche nel mondo occidentale, [11, 13, 19-21] con il Regno Unito che è stato definito come la “capitale del colpo di frusta d'Europa” dall'Association of British Insurers, che stima che una persona su 140 denuncia un colpo di frusta ogni anno. Nel Regno Unito, il costo dei sinistri è aumentato da 7 a 14 miliardi di sterline nell'ultimo decennio.

La facilità di simulazione dei sintomi porta i sinistrati a comportamenti frodati: in alcune situazioni nazionali, come quella italiana, le truffe assicurative connesse alla simulazione del colpo di frusta raggiungono effetti definiti “devastanti” sui costi del sistema assicurativo e sull'ingombro delle cause giudiziarie.

Non c'è accordo in letteratura per ciò che riguarda il naturale decorso e l'epidemiologia del *whiplash* [6, 22, 23]. La dichiarazione della Task Force Quebec, secondo la quale i colpi di frusta hanno “prognosi favorevole” e l'87% dei pazienti recupera dall'infortunio entro 6 mesi mentre il 97% entro 1 anno dalla collisione dei veicoli, è discutibile in quanto alcuni aspetti tra cui se questi pazienti avessero ancora dolore o disagio e se necessitassero ancora di cure mediche non sono stati riportati all'interno dello studio Barnsley et al. [22], infatti, contraddice queste conclusioni, dimostrando che tra il 14% ed il 42% dei pazienti che subiscono *whiplash* sviluppano problematiche croniche (della durata maggiore di 6 mesi) ed il 10% di questi ha un dolore severo e costante. A livello internazionale, la proporzione di chi ha complicanze croniche varia dal 2 al 58%, ma si trova soprattutto fra il 20% ed il 40 [24].

Sulla base della revisione di Scholten-Peeters et al. [5], vi è una forte evidenza che l'età avanzata, il sesso femminile, la deformità angolare del collo e il risarcimento sono estranei a una prognosi sfavorevole. Le credenze catastrofiche sul dolore, tuttavia, sono associate ad aumentati dolore e disabilità nelle persone con WAD cronica, e svolgono un ruolo importante nel passaggio da WAD (sub)acuta a cronica [25-27].

I pazienti possono manifestare anche sintomi di stress psicologico: oltre alla catastrofizzazione, anche depressione, ansia e aspettative per il recupero sono stati identificati come importanti fattori prognostici per i pazienti con WAD [9, 11, 28], arrivando anche ad associarsi alla persistenza dei sintomi. È, infatti, controverso come il dolore cronico e la disabilità possano essere esclusivamente correlate a una lesione organica o a segni muscolo-scheletrici, o entrambi.

Le strategie di *coping*, come distogliere l'attenzione e aumentare l'attività sono correlate con outcome positivi [26].

### **1.3 CLASSIFICAZIONE WAD**

Nel 1995 la Quebec Task Force (QTF) ha definito il *whiplash* come “un meccanismo accelerativo-decelerativo di trasferimento di energia sul collo che può derivare da tamponamenti ed impatti laterali conseguenti ad incidenti stradali, ma anche in seguito a tuffi, immersioni ed altri incidenti. Il trauma può dar luogo a lesioni dello scheletro o dei tessuti molli, che a loro volta possono portare ad una serie di manifestazioni cliniche chiamate *Whiplash-Associated Disorders*” [6].

La QTF condusse una *review* della letteratura al fine di creare uno strumento di classificazione adeguato sia ai criteri di ricerca che alle esigenze cliniche di valutazione e management del paziente affetto da *whiplash*. Venne, quindi, prodotta una classificazione in cinque gradi, dove un grado più elevato indicava una maggiore gravità. Tale classificazione viene comunemente utilizzata sia nella pratica clinica che nelle linee guida [29]:

The Quebec Task Force classification of whiplash associated disorders	
QTF classification grade	Clinical presentation
0	No complaint about neck pain No physical signs
I	Neck complaint of pain, stiffness or tenderness only No physical signs
II	Neck complaint Musculoskeletal signs including: Decreased range of movement Point tenderness
III	Neck complaint Musculoskeletal signs Neurological signs including: Decreased or absent deep tendon reflexes Muscle weakness Sensory deficits
IV	Neck complaint and fracture or dislocation

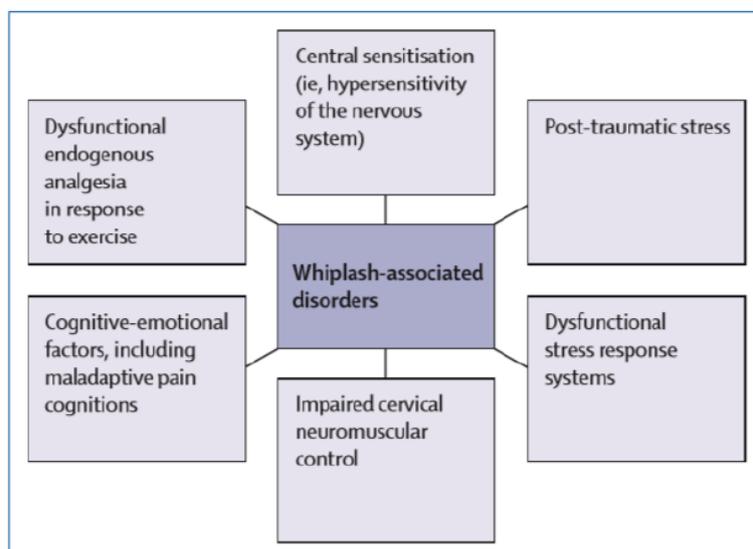
**Figura 2 - Classificazione in cinque gradi proposta dalla Quebec Task Force: mentre il grado 0 e IV rappresentano rispettivamente i quadri di assenza di patologia e di estrema gravità, i gradi I, II e III si riferiscono anche a danni dei tessuti muscoloscheletrici di lieve o moderata gravità. Si nota una scarsa capacità di differenziazione tra un grado e l'altro per eccessiva inclusività, in particolar modo nel grado due [29].**

Tale classificazione è stata criticata fin da subito sia per la scelta degli articoli inclusi, che secondo il parere di diversi autori non rispettavano rigorosi criteri di validità scientifica, sia per una presunta scarsa predittività dello strumento di valutazione [1, 23, 30, 31].

Nel 2001 Hartling et al. [31] ne dimostrarono una buona capacità prognostica a 6, 12, 18 e 24 mesi, tuttavia gli autori suggerirono un'ulteriore suddivisione in sottogruppi del grado WAD II della classificazione, in quanto quest'ultimo risultava troppo inclusivo e rappresentava la grande maggioranza dei casi di WAD.

Nel 2004 Sterling [29] ha proposto una nuova classificazione, differenziando il grado WAD II in 2a, 2b, 2c ed ampliando ulteriormente il grado III. L'autore, inoltre, ha sottolineato l'importanza di considerare nella classificazione, nella prognosi, nella valutazione e nella gestione del paziente dopo colpo di frusta anche l'aspetto psicologico, oltre a quello biologico, soprattutto per l'eventuale sviluppo del dolore cronico.

Difatti viene sempre più dimostrato dalla letteratura un importante coinvolgimento di complessi meccanismi psicologici nello sviluppo di WAD cronici [9, 32-34].



**Figura 3 - Diverse problematiche vanno a sovrapporsi nella condizione di WAD cronico [35]**

Proposed classification grade	Physical and psychological impairments present
WAD 0	No complaint about neck pain No physical signs
WAD I	Neck complaint of pain, stiffness or tenderness only No physical signs
WAD IIA	Neck pain Motor Impairment Decreased ROM Altered muscle recruitment patterns (CCFT) Sensory Impairment Local cervical mechanical hyperalgesia
WAD II B	Neck pain Motor Impairment Decreased ROM Altered muscle recruitment patterns (CCFT) Sensory Impairment Local cervical mechanical hyperalgesia Psychological impairment Elevated psychological distress (GHQ-28, TAMP A)
WAD II C	Neck pain Motor Impairment Decreased ROM Altered muscle recruitment patterns (CCFT) Increased JPE Sensory Impairment Local cervical mechanical hyperalgesia Generalised sensory hypersensitivity (mechanical, thermal, BPPT) Some may show SNS disturbances Psychological Impairment Psychological distress (GHQ-28, TAMP A) Elevated levels of acute posttraumatic stress (IES)
WAD III	Neck pain Motor Impairment Decreased ROM Altered muscle recruitment patterns (CCFT) Increased JPE Sensory Impairment Local cervical mechanical hyperalgesia Generalised sensory hypersensitivity (mechanical, thermal, BPPT) Some may show SNS disturbances Psychological Impairment Psychological distress (GHQ-28, TAMP A) Elevated levels of acute posttraumatic stress (IES) Neurological signs of conduction loss including: Decreased or absent deep tendon reflexes Muscle weakness Sensory deficits
WAD IV	Fracture or dislocation

Figura 4 - Classificazione WAD secondo Sterling et al. 2002. Viene effettuata un'ulteriore suddivisione del grado 2, si fa inoltre riferimento alle scale di valutazione indicate per la valutazione degli impairment (CCFT: Cranio Cervical Flexion Test, JPE: Joint Position Error, GHQ-28: General Health Questionnaire, TAMP A: Tampa Scale for Kinesiophobia, IES: Impact Event Scale).

La classificazione secondo Sterling et al. riesce a colmare buona parte delle carenze mostrate dalla classificazione QTF, fornendo al clinico uno strumento più dettagliato, avvalendosi di scale cliniche scientificamente validate per la misurazione di impairment e menomazioni.

## 1.4 WAD CRONICO E SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

Diversamente dalla consistente presenza di disfunzioni motorie, l'ipersensibilità sensoriale (ipereccitabilità centrale) può essere la caratteristica determinante che differenzia il *whiplash* da condizioni di dolore al collo meno severo e il *whiplash* in sottogruppi con livelli di dolore e disabilità più o meno alti.

Secondo la teoria fisiopatologica, la sensibilizzazione centrale si può verificare, sia in fase acuta che cronica, a carico di diverse strutture e meccanismi ed è definita come un'alterata capacità del cervello di integrare correttamente informazioni sensomotorie incongruenti tra loro e si esplica con una minore efficienza dei meccanismi di inibizione endogena discendente, in particolare della modulazione condizionata del dolore.

Una lesione periferica determina nel SNC profondi cambiamenti, responsabili dell'aumento dell'eccitabilità neuronale e del dolore: le fibre A $\beta$  assumono le caratteristiche delle fibre C, avviene una distruzione dell'interneurone inibitorio e delle connessioni eccitatorie aberranti e, infine, un aumento dei campi recettivi dei neuroni del corno dorsale.

Esistono prove di efficacia consistenti circa l'alterata elaborazione del dolore centrale e della sensibilizzazione centrale in persone con WAD cronico.

Sterling et al. [35, 36] hanno riscontrato una riduzione della soglia dolorosa alla stimolazione meccanica nella cervicale e negli arti sia precocemente ad 1 mese sia dopo 6 mesi. Inoltre, hanno stimolato i nervi attraverso l'ULNT1 (timing a 3 e 6 mesi) e i pazienti hanno riportato una minor estensione di gomito associata ad alti livelli di dolore, con risposta bilaterale, indipendentemente dalla sede e dalla presenza dello stimolo.

Nel 2008 Kosek et al. [37], (sempre WAD vs gruppo controllo sani) hanno utilizzato i monofilamenti (*Von Frey Hairs filaments*) e hanno valutato la soglia di sensibilità tattile: i pazienti con WAD presentavano, dopo 3 mesi, un aumento della soglia di sensibilità tattile (cioè i pazienti sentono meno). Bock et al. [38] nel 2005, tramite l'algesimetro, hanno valutato la sensibilità dolorifica: l'allodinia toracica è presente nel 70% dei pazienti con WAD (i pazienti discriminano meno).

Chien et al. [39, 40] hanno dimostrato che si verifica anche una alterazione/aumento della soglia vibratoria C6-C7-C8 (anche in questo caso, i pazienti sentono meno).

Altri studi rivelano alterazioni della sensibilità termica: riduzione della soglia dolorosa alla stimolazione fredda nella zona cervicale e negli arti [40], [41] e una riduzione della soglia dolorosa alla stimolazione calda nella cervicale ed arti [42], [43]. I WAD, rispetto ai sani, sentono prima il caldo ed il freddo.

Altri autori riportano una riduzione della soglia per evocare il riflesso flessorio [44], [36] e riduzione della soglia dolorosa alla stimolazione elettrica nella cervicale e arti [45], [46]. Anche le terapie farmacologiche locali non diminuiscono il dolore. Infatti in questi studi si evince anche che l'anestesia non influenza la soglia dolorosa nella zona cervicale e negli arti [45] e che l'iniezione di soluzione ipersalina comporta un aumento del dolore riferito con espansione prossimale [46]. Infine, grazie allo studio tramite brain imaging (PET - SPET) attraverso l'attivazione di glucosio in alcune aree cerebrali (timing a 3 mesi), vengono registrate in pazienti con WAD aree maggiori (iperperfusione paraippocampo posteriore, giro del cingolo posteriore, talamo destro, giro prefrontale mediale destro – ipoperfusione occipito-parietale) coerenti con il dolore cronico [47], [48].

La presenza dell'ipersensibilità sensoriale non deve essere sottostimata, dal momento che la sua presenza in fase precoce è associata ad un recupero funzionale non ottimale [9, 49] e ad una mancanza di risposta al trattamento multimodale [50].

La ragione per cui i pazienti con *whiplash* sviluppano ipersensibilità non è chiara. Numerose strutture del rachide cervicale sono implicate come possibili fonti di nocicezione. È possibile che le lesioni alle strutture cervicali profonde non guariscano rapidamente e che quindi diventino lo starter nocicettivo di ipereccitabilità per il sistema nervoso centrale. Anche se questa proposta può incontrare l'opposizione di coloro che credono che i tessuti molli colpiti guariscano entro alcune settimane dall'infortunio, tale teoria sta guadagnando sostegno come contributo allo sviluppo del dolore cronico nel paziente con *whiplash* [51, 52]. Inoltre il fenomeno di ipersensibilità dopo il colpo di frusta è spesso associato ad altri disturbi, come vasocostrizione simpatica e fattori stress-correlati. La copresenza di questi elementi suggerisce una complessa interazione fra vari meccanismi che può portare ad una risposta sistemica in pazienti dopo il *whiplash*.

Quindi è emersa la chiara presenza di un quadro di sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD, sia in fase acuta sia cronica; essa potrebbe spiegare la discrepanza tra l'assenza di un danno periferico evidente e la persistenza del dolore nei soggetti con WAD cronici. L'esistenza della sensibilizzazione centrale può esserci fin da subito (a 3 settimane dal trauma) nei pazienti con colpo di frusta, da qui la necessità di considerare nuove evidenze.

La disfunzione dei meccanismi centrali di processazione del dolore potrebbe spiegare il dolore in assenza di una diagnosi anatomopatologica chiara e precisa, anche in questo caso v'è il bisogno di indagare ulteriormente e in maniera combinata.

La precoce insorgenza della sensibilizzazione centrale e mantenimento di essa potrebbero spiegare il perché alcuni trattamenti, seppur corretti, non riescono a migliorare il quadro clinico del paziente: ecco il motivo per cui è necessario il monitoraggio costante nella clinica.

## 1. 5 ESERCIZIO TERAPEUTICO E WAD

Mentre per quanto riguarda il trattamento del WAD acuto e subacuto sono presenti molti articoli scientifici e revisioni sistematiche, lo stato dell'arte sull'uso dell'esercizio terapeutico nel WAD cronico non va di pari passo.

In una revisione, Nijs et al. [53] hanno riportato delle indicazioni terapeutiche per i pazienti con WAD cronico basate su alcuni punti chiave, descritti a seguire.

- I muscoli ipertonici/la fascia e i *trigger point* possono sostenere il processo di sensibilizzazione centrale e devono pertanto essere trattati, ma sempre sotto la soglia del dolore. I modi aggressivi di trattare i trigger point non sono di solito ben tollerati e, quindi, non raccomandati. Quando si applicano tecniche manuali, bisogna sempre ricordare che qualsiasi intervento terapeutico che genera più dolore rappresenta una nuova fonte periferica di barriera nocicettiva e quindi sosterrà il processo di sensibilizzazione centrale [54].

- Riallenare la propriocezione e il controllo motorio della regione cranio-cervicale per prevenire e/o trattare l'incongruenza senso-motoria. Ancora una volta, è necessario prestare attenzione a non indurre o aggravare il dolore e gli altri sintomi durante il trattamento. La riabilitazione può aggravare i sintomi di alcuni pazienti con WAD cronico, come dimostra uno studio che mostra fino al 20% di effetti collaterali in risposta ad un programma di esercizio fisico individuale, progressivo, sub-massimale rispetto ad un programma di autogestione consistente in consigli e esercizio [55]. Pertanto, l'uso di esercizi a basso carico e tecniche di mobilizzazione a bassa velocità è raccomandato per i pazienti con WAD [50]. Quando si utilizzano esercizi di stabilizzazione specifici per rieducare il controllo muscolare nella regione cervicale e scapolare o quando si utilizzano tecniche di mobilitazione cervicale nel trattamento dei pazienti con cronici WAD, si consiglia di rimanere al di sotto della soglia del dolore. Il consiglio ergonomico sulle attività quotidiane frequentemente incontrate dal paziente potrebbe limitare anche la barriera nocicettiva. Nei pazienti con WAD cronico, un programma riabilitativo multimodale costituito da specifici esercizi di stabilizzazione, tecniche di

mobilizzazione a bassa velocità e consulenza ergonomica è stato dimostrato superiore a un programma di autogestione (con *effect size* moderato di 0,48) [50]. Altri tipi di trattamenti conservatori come l'istruzione fisiologica del dolore sono probabili avere il loro posto nella prevenzione e nel trattamento del WAD cronico e saranno spiegati di seguito.

- Indirizzare la sensibilizzazione cognitivo-emotiva attraverso un programma progressivo per raggiungere gli obiettivi o utilizzando la *pain physiology education*.

- Fare attenzione agli interventi di esercizio terapeutico secondo approccio tempo-contingente. Sono disponibili dati che suggeriscono che la presenza di sensibilizzazione centrale influenza l'esito nella riabilitazione dei pazienti con WAD cronico [50]. Infatti i soggetti dello studio di Jull et al. presentavano iperalgesia diffusa sia meccanica sia al freddo e hanno mostrato un miglioramento minimo dopo il trattamento. Pare che usare nei pazienti con WAD cronico e sensibilizzazione centrale principi di terapia cognitivo-comportamentale per implementare un programma di esercizi individualizzato, progressivo e sub-massimale potrebbe non essere appropriato. Le terapie cognitivo-comportamentali vengono sostenute da un approccio tempo-contingente piuttosto che sintomo-contingente. Da un lato, questo approccio allontana l'attenzione dai sintomi e, in tal modo, diminuisce l'ipervigilanza verso il dolore. Dall'altra parte, l'approccio tempo-contingente insegna al paziente ad ignorare l'aumento del dolore. Ciò aumenta il rischio di aumentare la barriera nocicettiva verso il sistema nervoso centrale durante e dopo il trattamento, il che a sua volta è in grado di sostenere il processo di sensibilizzazione centrale. Nijs et al. sostengono che ciò potrebbe spiegare la grande quantità di effetti collaterali (fino al 20% dei soggetti studiati), come osservato nei pazienti con WAD cronico in risposta a un programma di esercizi con il supporto dell'approccio cognitivo comportamentale [55]. Potrebbe essere, quindi, giustificato ridefinire l'approccio cognitivo-comportamentale per renderlo appropriato al WAD cronico. Nijs et al. suggeriscono di avviare la riabilitazione modificando comportamenti e credenze inadeguate, ma allo stesso tempo spiegando che qualsiasi tipo di attività fisica (compresi gli interventi di riabilitazione) che aumenti la gravità dei sintomi può sostenere la cronicità. Successivamente, si consiglia di fare eseguire gli esercizi specifici (ad esempio l'allenamento del controllo motorio cervicale), quelli più generali (aerobici) e gli interventi gradualmente su alcune attività in maniera flessibile e cauta, in modo tale che il paziente possa essere istruito su come adattare l'intensità e la durata degli esercizi per rimanere al di sotto della soglia del dolore. secondo gli autori della revisione questo tipo di riabilitazione può ancora essere classificato come un programma di esercizi secondo l'approccio cognitivo comportamentale, ma è adattato nel quadro della sensibilizzazione centrale.

Nelle conclusioni in ogni caso gli autori dichiarano che, sebbene il ragionamento descritto nella revisione si basi su una forte logica teorica (sostenuta da prove fondamentali e cliniche), sono necessari studi clinici sull'efficacia delle strategie di trattamento proposte.

Nijs et al. [56] nel 2014 hanno proposto un approccio integrato per il dolore cronico. L'autore propone un intervento rivolto alle varie problematiche, appunto, di dolore cronico riguardanti la colonna vertebrale in toto (da WAD cronico a *Low Back pain* cronico, ad esiti di chirurgici negativi) assumendo, come suggerito dalle linee guida, che il dolore cronico legato al WAD possa essere trattato secondo i principi di base del dolore cronico in generale. Questo prevede un'iniziale educazione del paziente al fine di riconcettualizzare l'idea di dolore cronico, cercando di spezzare i processi maladattativi che potrebbero essersi innescati nel paziente nel corso del tempo. Nonostante, quindi, le difficoltà nel programmare il trattamento nei pazienti con WAD cronico, ci sono delle evidenze secondo le quali si può programmare l'attivazione e l'esercizio con step stereotipati per, appunto, il *chronic pain*.

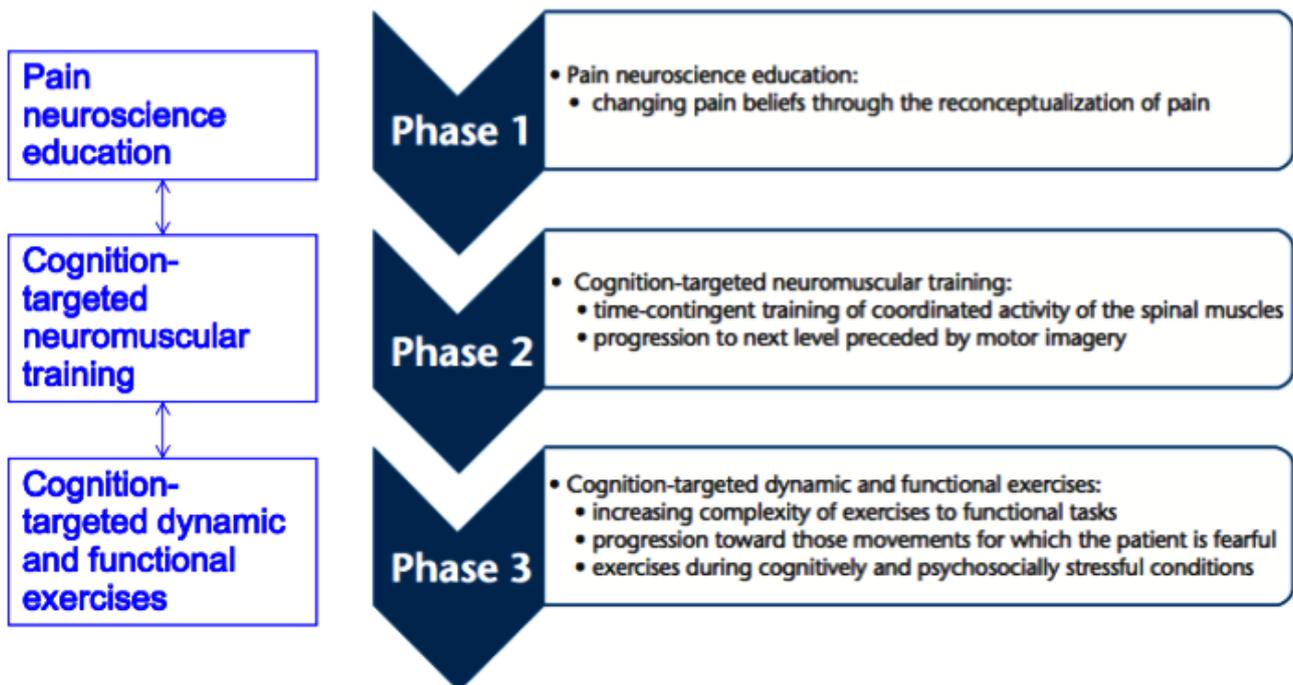


Figura 5 - L'approccio neuroscientifico al dolore cronico spinale [56].

Sono delle fasi stereotipate in cui si cerca di dare al paziente degli stimoli di comprensione, che agiscono sul dolore a livello top-down, per cui lavorano sulla conoscenza e sulla consapevolezza dei meccanismi del dolore e sulla corretta accettazione dello stesso. Viene promossa l'importanza dell'esposizione all'esercizio che non abbia condizioni sintomo-guidate, ma tempo-guidate. L'ultimo step prevede il recupero delle attività funzionali. In particolare le tre fasi prevedono:

1. Educazione al dolore, in cui l'obiettivo è modificare le credenze sul dolore. La strategia è la riconcettualizzazione del problema "dolore", con un timing di 2-3 sessioni in 2 settimane. La migliore modalità è l'utilizzo di presentazioni, come Power Point, dal momento che sono molto utili le immagini e le metafore.
2. Allenamento neuro-muscolare con cognizione mirata, in cui l'obiettivo è migliorare la funzione di specifici muscoli spinali, la postura e il movimento. È una fase in cui si propongono esercizi svolti per 5 minuti nonostante il dolore, cioè secondo un approccio tempo-contingente. Vengono scelti esercizi posturali e di rinforzo della muscolatura, sempre in condizioni di scarico e facilitanti. A volte può essere utile indurre al paziente una sorta di immagine motoria.
3. Esercizi funzionali e dinamici con cognizione mirata, in cui si promuove un'attivazione in modo più generalizzato del paziente e viene aumentata l'esposizione al gesto funzionale. L'obiettivo è quello di migliorare la precisione e la coordinazione, attraverso *task* dinamici e funzionali, quindi vengono proposti movimenti e attività della vita quotidiana evitate fino a quel momento o ritenute paurose, in aggiunta ad attività aerobiche. In questa fase è molto utile l'esercizio dato per casa al paziente.

Nella revisione sistematica promossa da OPTIMA Collaboration sono riportate delle raccomandazioni circa il trattamento dei pazienti con WAD cronico [57].

- Raccomandazione forte circa l'importanza dell'informazione, dell'educazione e della rassicurazione del paziente. Si deve enfatizzare lo stare attivi, promuovendo la motilità, vanno dato consigli sull'autogestione e sulle strategie di *coping*, vanno definiti gli obiettivi per il miglioramento delle funzioni. Per la gestione dell'ansia nei pazienti con reazioni da stress post traumatico è raccomandato fortemente il supporto psicologico per aiutare il paziente a convivere con la propria malattia e il trattamento cognitivo-comportamentale.

- Raccomandazione forte circa gli esercizi per il rachide cervicale e il ritorno alle attività: mobilizzazione attiva precoce, ripristino del controllo motorio, rinforzo dei muscoli del collo e scapolari, ritorno alle proprie attività quotidiane.
- Raccomandazione moderata circa la mobilizzazione passiva e/o le manipolazioni per la riduzione del dolore e il recupero del ROM.
- Raccomandazione moderata riguardo l'uso di FANS in caso di dolore. È raccomandato fortemente il supporto farmacologico con serotoninergici ed eventualmente con antidepressivi per alleviare i sintomi dell'arousal e trattare depressione, ansia generalizzata e/o fobie.

## **1.6 SCOPO DELLO STUDIO**

Preso atto che in letteratura emerge l'importante rilevanza socio-economica del problema, il legame tra WAD e sensibilizzazione centrale è sempre più spesso confermato e studiato. L'esercizio terapeutico è uno degli interventi suggeriti nell'approccio multimodale, ma non sempre è chiara la modalità di applicazione, la tempistica di somministrazione e la tipologia di esercizio migliore. Come si può gestire il processo di sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD cronico nella pratica quotidiana attraverso l'esercizio terapeutico? Come si devono adattare le nostre attuali strategie di riabilitazione tenendo conto dei processi coinvolti nella sensibilizzazione centrale?

Ai fini di trasporre in clinica quanto consigliato dai vari *trial*, *review* e linee guida, si sente la necessità di riuscire a comprendere con che modalità e, se possibile, a che caratteristiche di intensità, volume e frequenza dovrebbe rispondere l'esercizio per poter effettivamente risultare efficace.



**capacity) OR function) OR pain improvement) OR Catastrophization [Mesh]) OR Catastrophiz\*) OR pain related fear) OR fear avoidance belief).**

I filtri di ricerca inseriti sono la data di pubblicazione entro gli ultimi dieci anni e la lingua inglese.

Al fine di individuare ulteriori studi, è stata condotta su Medline un'altra ricerca manuale, utilizzando le references degli articoli incerti e le funzioni “articoli dello stesso autore” e “articoli correlati”.

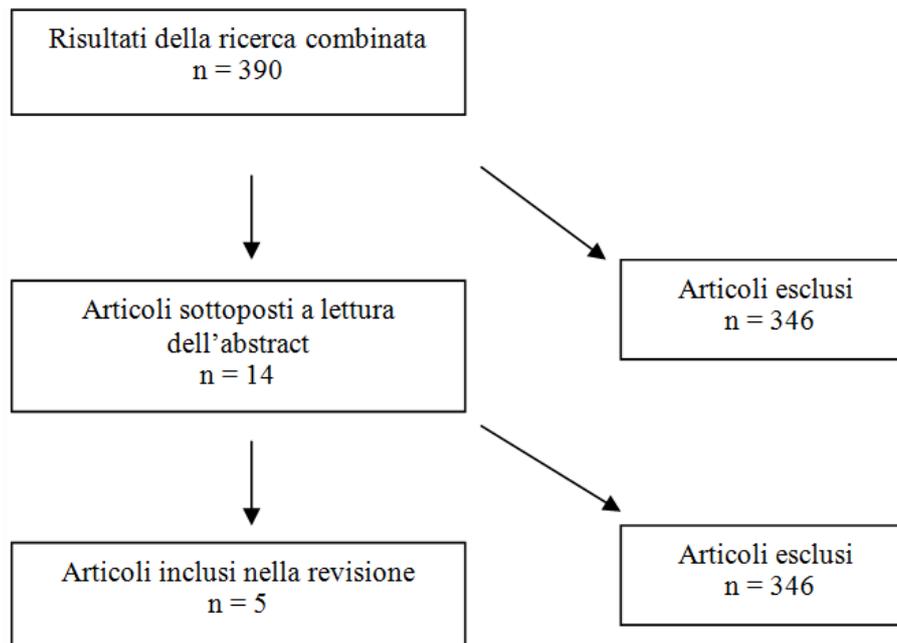
Gli studi, per poter essere inclusi nella revisione, dovevano possedere le seguenti caratteristiche:

- riguardare pazienti con WAD cronico e/o con aspetti di sensibilizzazione centrale;
- essere RCT;
- essere pubblicati negli ultimi dieci anni;
- essere pubblicati in lingua inglese.

Sono stati esclusi i case series e gli study protocol.

La valutazione degli studi è stata effettuata da un unico revisore. La selezione degli articoli è stata eseguita in primis sulla base del titolo, successivamente sulla lettura dell'abstract, grazie alla quale sono stati esclusi gli articoli non attinenti al tema della revisione. Gli articoli ritenuti interessanti ai fini dello studio sono stati ricercati in modalità di full-text. Gli studi incerti sono stati letti completamente ed esclusi quelli non attinenti e non rispondenti ai criteri d'inclusione/esclusione.

### 3. RISULTATI



Sono stati identificati complessivamente un totale di 5 trial da includere nella revisione. La ricerca nei database Medline e PEDro ha fornito 390 citazioni bibliografiche. Di queste, 346 sono stati escluse perché leggendo il solo titolo si è notato non riguardassero il *topic* della revisione. Sono stati letti 14 abstract e di questi sono stati inclusi solo 5 studi, poiché gli altri non soddisfacevano i criteri di eleggibilità.

La media degli articoli secondo il punteggio PEDro è di 7.6, denotando quindi una buona qualità metodologica. Tutti e cinque gli studi sono RCT, cioè *randomized controlled trial*. L'allocazione è stata nascosta (uso di software per lo smistamento o di buste chiuse) in quasi tutti gli studi ad esclusione di quello di Jull et al. [50], in cui alcuni pazienti sono stati stratificati prima della randomizzazione. Nei cinque RCT, coloro che hanno eseguito la randomizzazione e gli statisti erano in cieco, mentre sia i pazienti sia i fisioterapisti non hanno potuto esserlo, a causa della natura stessa degli studi. Tutti gli studi inclusi sono stati approvati dal comitato etico.

Referenza, Anno, Rivista, Punteggio PEDro	Popolazione e Metodi	Misure di Outcome	Risultati
Jull et al. [50], 2007, Pain, 7/10	RCT. 71 partecipanti assegnati random a ricevere un trattamento di 10 settimane: programma self-management (SMP) o fisioterapico multimodale (MPT).	<i>Outcome</i> primario: dolore e disabilità al collo (NPI). <i>Outcome</i> secondari: ROM cervicale (3D Fastrac), forza muscoli cranio-cervicali (CCFT), test psicologici (GHQ-28, TSK, IES), percezione sull'efficacia del trattamento (VAS). La valutazione è stata fatta al baseline e alla fine del trattamento.	Miglioramenti statisticamente significativi nel MPT in riduzione del dolore e della disabilità al collo, benefici auto-percepiti, al CCFT. Nessuna differenza nel ROM. Cambiamenti marginali nelle caratteristiche psicologiche, no differenze fra i due gruppi per valori IES e GHQ 28.

<p>Michaleff et al. [58], 2014, Lancet, 8/10</p>	<p>RCT. 172 partecipanti assegnati random o all'advise group o al comprehensive exercise programme.</p>	<p><i>Outcome</i> primario: intensità media del dolore (NRS). <i>Outcome</i> secondari: intensità media di dolore nelle ultime 24 ore (questionario), disabilità (NDI e <i>Whiplash Disability Questionnaire</i>), qualità della vita (SF-36), abilità funzionali (<i>Patient-Specific Functional Scale</i>), ROM cervicale (inclinometro), dolore neuropatico (S-LANSS), soglia di dolore alla pressione, soglia di dolore al freddo, disturbi psicologici (<i>Posttraumatic Stress Diagnostic Scale</i>) e catastrofizzazione (<i>Pain Catastrophising Scale</i>). La valutazione è stata fatta al baseline, a 14 settimane, a 6 e a 12 mesi dalla fine del trattamento.</p>	<p>12 settimane di trattamento riabilitativo specifico non hanno comportato un miglioramento significativo nel dolore rispetto al trattamento di controllo. Sono stati notati dei miglioramenti significativi, ma non clinicamente importanti, solo nel recupero auto-riferito e nelle abilità funzionali.</p>
<p>Peterson et al. [59], 2015, J Manipulative Physiol Ther, 8/10</p>	<p>RCT. 216 partecipanti assegnati random a far parte di uno dei tre gruppi NSE (<i>neck-specific exercise</i>), NSEB (<i>neck-specific exercise with behaviour intervention</i>) e PPA (<i>prescribed physical activity</i>).</p>	<p><i>Outcome</i> primario: <i>neck muscle endurance (endurance time in seconds)</i>. <i>Outcome</i> secondari: dolore (VAS), chinesiophobia (<i>Tampa</i>), soddisfazione dei pazienti (questionario), <i>compliance</i> rispetto il trattamento proposto. La valutazione è stata fatta al baseline, a 3 e a 6 mesi dalla fine del trattamento.</p>	<p>NSE e NSEB miglioramento statisticamente significativo per la resistenza dei muscoli estensori a 6 mesi di follow-up rispetto a PPA. NSE diminuzione del dolore a 3 mesi di follow-up rispetto a PPA e a 6 mesi di follow-up sia il NSE sia il NSEB rispetto al PPA. NSE e NSEB maggiore soddisfazione riguardo il trattamento seguito a 6 mesi di follow-up, rispetto a PPA. Punteggio <i>Tampa</i> e <i>compliance</i> rispetto al trattamento non hanno mostrato differenze significative fra i gruppi.</p>
<p>Treleaven et al. [60], 2015, Manual Therapy, 7/10</p>	<p>RCT. 140 partecipanti assegnati random a far parte di uno dei tre gruppi NSE (<i>neck-specific exercise</i>), NSEB (<i>neck-specific exercise with behaviour intervention</i>) e PPA (<i>prescribed physical activity</i>).</p>	<p><i>Outcome</i> primario: riduzione della <i>dizziness</i>, valutata con scala VAS, UCLA-DQ, test per l'equilibrio statico (test di Romberg), test per l'equilibrio dinamico, accuratezza nel riposizionamento del capo (CROM). <i>Outcome</i> secondari: disabilità specifica del collo (NDI) intensità peggiore di dolore cervicale durante l'ultima settimana (VAS). La valutazione è stata fatta al baseline, a 3, a 6 e a 12 mesi dalla fine del trattamento.</p>	<p>NSEB è l'unico gruppo che ha mostrato miglioramenti notevoli nel tempo.</p>

Overmeer et al. [61], 2016, Medicine, 8/10	RCT. 216 partecipanti assegnati random a far parte di uno dei tre gruppi NSE ( <i>neck-specific exercise</i> ), NSEB ( <i>neck-specific exercise with behaviour intervention</i> ) e PPA ( <i>prescribed physical activity</i> ).	<i>Outcome</i> primario: dolore (PDI). <i>Outcome</i> secondari: catastrofizzazione (PCS), ansia e depressione (HAD) e chinesifobia (TSK). La valutazione è stata fatta al baseline a 3, a 6, a 12 e a 24 mesi dalla fine del trattamento.	Dolore diminuito nel NSEB dal baseline a 3 mesi, con mantenimento a 6, 12 e 24 mesi. Catastrofizzazione diminuita nel NSE dal baseline a 6 e a 12 mesi e nel NSEB dal baseline a 3 e a 24 mesi. Ansia diminuita dal baseline a 12 e a 24 mesi nel NSE. Depressione no cambiamenti significativi. NSE ha mostrato diminuzione chinesifobia dal baseline a 12 mesi.
--	---	--	---

Tabella 1 – Sintesi dei risultati

Jull et al. [50] si sono chiesti se la presenza di ipersensibilità sensoriale potesse influenzare i risultati della riabilitazione fisica nei pazienti con colpo di frusta cronico. È stato condotto un trial su 71 partecipanti con dolore persistente al collo dopo incidente automobilistico (WAD II) per capire se un programma multimodale di terapie fisiche costituisse una gestione appropriata in tali pazienti. I partecipanti sono stati stratificati secondo la presenza o meno di iperalgesia meccanica o al freddo e successivamente allocati in modo random a ricevere per 10 settimane o un programma di fisioterapia multimodale (MPT, *multimodal physiotherapy program*) o un programma autogestito (SMP, *self-management program*). L'outcome primario dello studio era la valutazione del dolore e della disabilità al collo secondo il questionario *Nothwich Park Pain Index* (NPI), gli outcome secondari il ROM cervicale (valutato con il dispositivo esterno 3D Fastrac), la forza dei muscoli cranio-cervicali attraverso il *cranio-cervical flexion test*, sono stati eseguiti tre test psicologici (il *General Health Questionnaire 28* GHQ-28 per il distress emotivo, la *Tampa Scale of Kinesophobia* TSK per la chinesifobia e l'*Impact of Event Scale* IES, per la sindrome da stress post-traumatico). La percezione da parte dei soggetti sull'efficacia del trattamento e il sollievo ottenuto sono stati valutati usando due scale VAS.

L'MPT era un programma di trattamento fisioterapico multimodale a basso carico. Il programma si è rivelato efficace per i pazienti con dolore idiopatico al collo e viene descritto esaurientemente in un studio di Jull et al. [62]. Esso comprendeva specifici esercizi a basso carico con lo scopo di rieducare il controllo dei muscoli flessori ed estensori del collo e quelli della regione scapolare e il loro inserimento in attività funzionali e posturali. I soggetti si sono sottoposti anche ad esercizi mirati a rieducare il senso chinestesico. La terapia manipolativa comprendeva solo tecniche di mobilizzazione a bassa velocità. Sono state anche fornite educazione e rassicurazione, comprendendo consigli ergonomici su attività di vita quotidiana e lavorative. I soggetti venivano incoraggiati a continuare gli esercizi a casa e a completare un diario quotidiano di conformità al programma.

Il SMP era documentato in un libretto fornito a ciascun soggetto. Esso comprendeva informazioni circa il meccanismo del colpo di frusta, rassicurazione sulla guarigione e sottolineava la necessità di restare attivi. I consigli ergonomici erano simili a quelli forniti al gruppo MPT, così come la descrizione del programma di esercizi.

L'analisi dei risultati ha rilevato che il gruppo MPT aveva ottenuto una maggior riduzione del dolore e della disabilità al collo rispetto al gruppo SMP. Questa differenza si è anche vista nei valori VAS sui benefici percepiti dai pazienti e pure nei valori riguardanti il *cranio-cervical flexion test*. Non c'è stata nessuna differenza nel range di movimento tra i due gruppi. Cambiamenti marginali sono stati valutati nelle caratteristiche psicologiche e non ci sono state differenze nei due gruppi per i cambiamenti nei valori IES e GHQ 28. Dopo la rilevazione di questi outcome, i soggetti dei due gruppi vennero divisi in sottogruppi in base alla presenza di una o più caratteristiche sensoriali: nessuna caratteristica sensoriale anomala, iperalgesia meccanica diffusa (PPT diminuita sia negli arti superiori che inferiori), iperalgesia diffusa sia meccanica sia al freddo (PPT diminuito e CPT aumentato) e iperalgesia al freddo.

Considerando i valori NPI al baseline, è sembrato che gli effetti del trattamento MPT potessero essere inferiori per il gruppo che si presentava con iperalgesia meccanica e fredda insieme, con un miglioramento confrontabile a quello del gruppo SMP. Mentre il gruppo con iperalgesia meccanica diffusa aveva ottenuto un accettabile risultato attraverso il trattamento MPT. Gli autori hanno dichiarato che le risposte variabili osservate nei sottogruppi indicavano che questi avrebbero dovuto essere maggiormente studiati nel progetto di futuri trial clinici, soprattutto esaminando l'effetto a lungo termine, dal momento che questo studio ha mostrato che la riabilitazione fisica può produrre cambiamenti clinicamente significativi per i pazienti con disordini associati a colpo di frusta cronico, almeno nel periodo immediatamente successivo al trattamento.

Michaleff et al. [58] hanno condotto un RCT in cui i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, ad entrambi dei quali è stato dato un opuscolo informativo riguardo i danni dopo colpo di frusta, con consigli utili su come gestire i sintomi e con descritti alcuni semplici esercizi per ridurre il dolore. I pazienti appartenenti all'*advise group* hanno ricevuto mezz'ora di consulto con un fisioterapista, durante il quale si è letto l'opuscolo, visionato gli esercizi con guida verbale o fisica e chiarificato alcuni dubbi espressi da ogni paziente. Coloro che facevano parte del *comprehensive exercise programme* hanno ricevuto 20 sedute individuali da un'ora ciascuna con un terapeuta per 12 settimane. Il programma riabilitativo comprendeva esercizi specifici per il rachide cervicale, come il training dei muscoli flessori ed estensori cranio-cervicali e quello dei muscoli peri-scapolari, la rieducazione posturale, esercizi senso-motori (cinestesici, propriocettivi e oculo-motori), tecniche di terapia manuale (manipolazioni escluse), unite a strategie della terapia cognitivo-comportamentale. Le valutazioni sono state fatte al baseline, a 14 settimane, a 6 e a 12 mesi. L'*outcome* primario dello studio era l'intensità media del dolore (valutata secondo la *Numeric Rating Scale*, NRS). Gli *outcome* secondari l'intensità media di dolore nelle ultime 24 ore (questionario con punteggio -5 = molto peggio, 0 = invariato, 5 = completamente recuperato), la disabilità (misurata con il *Neck Disability Index*, NDI, e con 13 item del *Whiplash Disability Questionnaire*), la qualità della vita (valutata con SF-36), le abilità funzionali (misurate con la *Patient-Specific Functional Scale*) e, infine, il ROM cervicale (con un inclinometro). Sono stati anche misurati i valori circa l'ipersensibilità del SNC e i disturbi psicologici al baseline e ad ogni follow-up. Per misurare il dolore neuropatico è stata usata la *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (S-LANSS), per la soglia di dolore alla pressione si è testato il processo spinoso di C5 e bilateralmente il anteriore tibiale con un algometro di pressione e per la soglia di dolore al freddo si è misurato bilateralmente sopra la colonna cervicale (livello da C3 a C7) con un sistema Thermotest. Per misurare i disturbi psicologici è stata utilizzata la *Posttraumatic Stress Diagnostic Scale* e per la catastrofizzazione la *Pain Catastrophising Scale*. Per quanto riguarda l'*outcome* primario, il programma completo di esercizi non ha portato al raggiungimento del *clinically worthwhile effect* specificato nel protocollo dello studio. Anche la maggior parte degli *outcome* secondari non hanno manifestato miglioramenti significativi. Le uniche eccezioni sono rappresentate dai risultati sul recupero auto-percepito a tutti i follow-up e da quelli sulla capacità funzionale a 14 settimane. I ricercatori hanno dimostrato che 12 settimane di trattamento riabilitativo specifico non hanno comportato un miglioramento significativo nel dolore rispetto al trattamento di controllo. Sono stati notati dei miglioramenti significativi, ma non clinicamente importanti, solo nel recupero auto-riferito e nelle abilità funzionali. Gli autori hanno dichiarato, tuttavia, che la complessità dei WAD cronici, inclusa la presenza dell'ipereccitabilità nocicettiva centrale e dei sintomi di stress post-traumatico, potrebbe essere la ragione per cui questi programmi di trattamento non hanno mostrato grandi miglioramenti nei risultati.

In un RCT di Peterson et al. [59] 216 partecipanti sono stati randomizzati in tre gruppi, in ciascuno dei quali era previsto uno specifico protocollo di interventi. Il primo gruppo (NSE, *neck-specific exercise*) ha eseguito degli esercizi specifici per il rachide cervicale, il secondo gruppo (NSEB, *neck-specific exercise with behaviour intervention*) i medesimi esercizi in associazione ad un approccio comportamentale e il terzo (PPA, *prescribed physical activity*) ha eseguito un trattamento aspecifico, di attività fisica generalizzata. Sebbene l'*outcome* primario dello studio fosse la *neck muscle endurance* (misurata con il test *endurance time in seconds*), i ricercatori hanno valutato anche il dolore (VAS), la chinesifobia (*Tampa Scale of Kinesophobia*), la soddisfazione dei pazienti (rispondendo alla domanda: "Qual è la tua esperienza rispetto al

trattamento per il tuo dolore cervicale?”, usando una scala a 7 gradi, in 1 rappresenta grande insoddisfazione e 7 grande soddisfazione) e la *compliance* rispetto il trattamento proposto (definita come almeno la partecipazione al 50% delle sessioni di trattamento raccomandate). Tutti gli outcome sono stati valutati a 3 e a 6 mesi di follow-up. I risultati hanno dimostrato che i pazienti appartenenti al primo e al secondo gruppo hanno avuto un miglioramento statisticamente significativo per quanto riguarda la resistenza dei muscoli estensori a sei mesi di follow-up rispetto al gruppo PPA, una diminuzione del dolore a tre mesi di follow-up il gruppo NSE rispetto al PPA e a sei mesi di follow-up sia il NSE sia il NSEB rispetto al PPA e una maggiore soddisfazione riguardo il trattamento seguito a sei mesi di follow-up, rispetto ai pazienti appartenenti al gruppo con prescrizione di esercizi generalizzati. Il punteggio secondo la scala *Tampa* non ha mostrato differenze significative fra i gruppi e anche la *compliance* rispetto al trattamento non è differita significativamente tra i tre gruppi.

Week	Neck-specific exercise (NSE)	Neck-specific exercise with behavioural approach (NSEB)	Prescription of physical activity group (PPA)
1	Exercise to facilitate the deep neck muscles' Activate 3–5 s 3 sets × 5, progress to 3 sets × 10 Exercise 2 to 3 times/day Basic information of neck muscle function and to exercise but not aggravate pain	Neck-specific exercise, the same as for the NSE group. Specific activity goal setting Neurophysiological and neurobiological processes to explain chronic pain education Body awareness techniques for relaxation and postural control Information on coping strategies to recover from pain relapse	Motivational interviewing Physical examination and individualized physical exercise program (Neck-specific exercise was not included)
2–3	Neck-specific exercise with isometric resistance in supine, progress to sitting Hold 3–5 s, 3 sets × 5, progress to 3 sets × 10 Exercise 2 to 3 times/day Information on postural control and to not aggravate pain Introduction to specific gym exercise twice weekly.	Neck-specific exercise with isometric resistance (same as NSE) Awareness of the influence thoughts have on pain and behaviour	Continued exercise at home or location outside of health care system One follow-up with the physiotherapist was possible and the participants could phone with questions
4–6	Neck-specific gym exercise in weighted pulley, starting load 0.25–0.5 kg 3 sets × 5, progress to 3 sets × 30 Introduction to home-exercise, the same as in gym but with resistance rubber bands. Exercise in gym 2 times/week and home exercise 1 time/week.	Introduction to neck-specific gym and home exercise (same as NSE) Exercise in gym 2 times/week and home 1 time/week Home-exercise including exercises to reach the specific activity goal Introduction to breathing exercises for relaxation	Continued exercise at home or location outside of health care system
7–8	Continued gym and home exercise with gradual progression	Continued gym and home exercise with gradual progression. Repetition and reinforcement of pain education from week 1	Continued exercise at home or location outside of health care system
9–10	Continued gym and home exercise with gradual progression	Continued gym and home exercise with gradual progression Follow-up of the specific activity goal	Continued exercise at home or location outside of health care system
11–12	Continued gym and home exercise with gradual progression	Continued gym and home exercise with gradual progression Participant formulated strategies for dealing with pain relapse Follow-up of specific activity goal	Continued exercise at home or location outside of health care system

Figura 6 - Descrizione degli interventi. Per maggiori dettagli, confrontare l'appendice A, B e C presenti nell'articolo [59].

Treleaven et al. [60] hanno realizzato una sub-analisi dello studio di Overmeer et al. [61], ricercando se ci fosse una riduzione della *dizziness* dopo ciascuno delle tre tipologie di trattamento. La valutazione è stata fatta al baseline, a 3, a 6 e a 12 mesi dalla fine del trattamento. La *dizziness* è stata valutata in vari modi: intensità auto-riferita della vertigine durante il riposo, il movimento e le attività (misurata con scala VAS), vertigini auto-segnalate con la *University of California Los Angeles Dizziness Questionnaire* (UCLA-DQ), test per l'equilibrio statico (test di Romberg), test per l'equilibrio dinamico, accuratezza nel riposizionamento del capo (misurata in gradi utilizzando il CROM). Sono state eseguite anche delle misure complementari, come la disabilità specifica del collo (Neck Disability Index, NDI) e il valore dell'intensità peggiore di dolore cervicale durante l'ultima settimana (misurato con VAS). Solamente i pazienti appartenenti al gruppo NSEB hanno dimostrato un miglioramento notevole nel tempo. Nei risultati raccolti si era notato un trend di miglioramento nei pazienti appartenenti al gruppo NSE rispetto al PPA, ma questi non hanno raggiunto la differenza statistica. Tuttavia, nonostante i cambiamenti positivi con gli interventi eseguiti dal gruppo NSEB, la dimensione dell'effetto è stata bassa e le vertigini e il disequilibrio persistevano nella maggior parte dei

pazienti (almeno il 60%) in ciascun gruppo a 12 mesi post trattamento. In ogni caso, i trend positivi e i risultati che mostrano un certo miglioramento solo nei gruppi che hanno effettuato esercizi specifici per il collo, sostengono l'importanza della gestione della *dizziness* e dei disturbi del controllo senso-motorio nei soggetti con dolore al collo, sottolineando che il trattamento locale al collo debba essere eseguito in combinazione con esercizi di controllo senso-motorio, unitamente ad un approccio comportamentale.

Overmeer et al. [61] hanno eseguito un RCT con la stessa tipologia di interventi proposti nell'articolo di Peterson et al. [59], quindi con i tre gruppi NSE, NSEB e PPA, eseguendo però un follow-up fino a 2 anni.

L'outcome primario dello studio era valutare l'efficacia dei tre trattamenti rispetto al dolore, valutato attraverso il PDI (*Pain Disability Index*), che indaga disabilità specifiche e generali collegate al dolore cronico. Gli outcome secondari erano la catastrofizzazione (valutata attraverso la *Pain Catastrophizing Scale* PCS), l'ansia e la depressione (valutate con la *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD) e la chinesifobia (valutata con la *TSK short version*). Per quanto riguarda la disabilità del dolore, questa è diminuita nel gruppo NSEB dal baseline a 3 mesi e i miglioramenti si sono mantenuti nel tempo (a 6, 12 e 24 mesi) rispetto ai gruppi NSE e PPA. Non c'è stato un cambiamento nel tempo né per il NSE né per il PPA.

La catastrofizzazione è diminuita nel gruppo NSE dal baseline a 6 e a 12 mesi e nel gruppo NSEB dal baseline a 3 e a 24 mesi rispetto al gruppo PPA, che invece non ha mostrato cambiamenti nel tempo. L'ansia è diminuita nel tempo dal baseline a 12 e a 24 mesi nel gruppo NSE, ma non nel NSEB e nel PPA. Per quanto riguarda la depressione, non ci sono stati cambiamenti significativi in alcuno dei tre gruppi. A proposito della chinesifobia, il gruppo NSE è migliorato nel tempo dal baseline a 12 mesi rispetto al NSEB e al PPA. Questo è l'unico outcome in cui è stato notato un significativo effetto di genere. Nel gruppo NSE, gli uomini hanno mostrato una chinesifobia significativamente superiore al baseline e a 6 mesi rispetto alle donne del medesimo gruppo e nel gruppo PPA a 6 mesi. I valori erano vicini alla differenza significativa di genere anche al baseline nel gruppo NSEB, dove gli uomini ad avere maggiore chinesifobia. Nonostante i *bias* apertamente esposti nella discussione del RCT, i risultati di questo studio con un follow-up di 2 anni mostrano che i trattamenti fisioterapici NSEB e NSE hanno avuto un esito migliore sulla disabilità generale e sulla maggior parte dei fattori psicologici rispetto al semplice PPA, il quale non ha comportato alcun effetto migliorativo. Più in dettaglio, l'allenamento specifico al rachide cervicale con l'aggiunta di un trattamento con approccio comportamentale ha significativamente ridotto fino al 26% la disabilità e il dolore generale nei primi 3 mesi, mantenendosi tale fino a 2 anni. Il trattamento attivo fisioterapico con o senza la componente comportamentale ha anche ridotto la catastrofizzazione, cosa che il PPA non ha comportato. Inoltre, il trattamento NSE ha ridotto significativamente la chinesifobia nel primo anno e l'ansia fino a due anni.

## 4. DISCUSSIONE

Anche se in letteratura vi sono molti articoli circa il WAD cronico, pochi sono gli RCT e gli studi con buona qualità metodologica.

Attraverso l'analisi degli RCT inclusi in questa revisione, è emerso dai risultati di quattro studi [50, 59-61] che i programmi di esercizio terapeutico in pazienti con WAD cronico e aspetti di sensibilizzazione centrale comportano riduzione del dolore e della disabilità al rachide cervicale, aumentano la forza e la resistenza dei muscoli cranio-cervicali, la percezione del beneficio auto-percepito e la soddisfazione rispetto al trattamento seguito. Questi risultati, negli studi in cui si è proseguito con i follow-up a lungo termine, si mantengono fino a 24 mesi di follow-up.

I programmi di intervento che comprendono anche un approccio comportamentale verso il paziente hanno dimostrato maggior soddisfazione da parte dei partecipanti, rispetto ai programmi di solo esercizio specifico [50, 59-61]. Ansia, depressione, chinesifobia, catastrofizzazione sono diminuite sia nei programmi fisioterapici con soli esercizi specifici sia in quelli con aggiunta di trattamento comportamentale [50, 59-61].

Sebbene l'importanza sottolineata da questi studi circa l'esercizio terapeutico, soprattutto se appunto accompagnato da un approccio cognitivo-comportamentale, restano molti dubbi circa le modalità di somministrazione (volume, intensità e frequenza) dello stesso. Solo uno studio [59], infatti, ha riportato la tabella che presenta il protocollo riabilitativo, quindi persiste la necessità di identificare quale programma di esercizi sia davvero utile ed efficace.

A complicare la situazione è l'eterogeneità degli interventi proposti, che sebbene prevedano terapia riabilitativa combinata con forme di *counselling* psicologico, queste componenti sono piuttosto diverse e combinate in modo differente. Proprio per questi motivi, non c'è da sorprendersi se ci sono nei vari studi risultati diversi: in alcuni studi l'approccio cognitivo-comportamentale unito all'esercizio terapeutico migliora aspetti psicologici ben definiti, in altri studi i medesimi aspetti migliorano con semplicemente l'esercizio specifico. Nuovamente si ribadisce il concetto che sono necessarie ulteriori analisi.

Inoltre, sebbene la maggior parte degli studi suggerisca che gli interventi multidisciplinari siano effettivi, c'è un RCT che mostra risultati conflittuali [58]. Pertanto si nota quanto ancora bisogna procedere con la ricerca scientifica riguardo i pazienti con WAD cronico e sensibilizzazione centrale.

Tutte le informazioni cliniche evidenziate negli studi analizzati andrebbero integrate con le indicazioni terapeutiche riportate nella revisione di Nijs et al. [53]. L'autore ha mostrato, infatti, come siano imprescindibili il trattamento dei muscoli ipertonici, della fascia e dei *trigger point* e il riallenamento della propriocezione e del controllo motorio della regione cranio-cervicale attraverso un programma di esercizio fisico individuale, progressivo, sub-massimale, cioè con esercizi a basso carico e con tecniche di mobilizzazione a bassa velocità, e rimanendo al di sotto della soglia del dolore. Inoltre Nijs et al. [53] hanno sottolineato l'importanza di indirizzare la sensibilizzazione cognitivo-emotiva attraverso la *pain physiology education* e attraverso un programma progressivo tempo-contingente per raggiungere gli obiettivi.

Il quesito clinico di questa revisione ha compreso nell'outcome la riduzione del dolore sia di tipo cronico sia da sensibilizzazione centrale, con lo scopo di approfondire ulteriormente la questione e di indagare se ci fosse un filone di esercizi mirato al recupero degli aspetti, appunto, causati dalla sensibilizzazione centrale. A tal proposito, è stato notato, tuttavia, che in letteratura il concetto di dolore cronico e di dolore da sensibilizzazione centrale sono spesso utilizzati come sinonimi, nonostante non rappresentino propriamente la medesima condizione. Le due tipologie di dolore, seppure presentino caratteristiche sintomatologiche simili e siano una risposta maladattativa agli stimoli dolorifici, si differenziano dal punto di vista temporale: il dolore cronico è definito come tale se la persona percepisce sintomatologia algica da più di 12 settimane

ininterrottamente, il dolore da sensibilizzazione centrale può comparire anche prima di tre mesi, ovvero a tre settimane, in caso di *whiplash*. La sensibilizzazione centrale, inoltre, si manifesta con alcuni aspetti psicologico-comportamentale, come la chinesifobia, ansia eccessiva, depressione, catastrofizzazione ed evitamento di movimenti e abilità funzionali. In conclusione, tutti gli studi analizzati esaminano vari aspetti sintomatologici presenti nei pazienti con WAD, ma non specificatamente quelli causati dalla sensibilizzazione centrale.

Tra i limiti di questa revisione si evidenziano il processo di selezione degli articoli effettuato da un unico revisore, il bias linguistico dovuto all'esclusione di articoli non riportati in lingua inglese, il fatto che non sia sistematica e, infine, l'inclusione di un numero molto limitato di studi.

## 5. CONCLUSIONI

Il trattamento dei pazienti con WAD cronico resta molto complesso a causa della molteplicità dei sintomi che coinvolgono varie strutture e sistemi e a causa di pochi studi ben condotti.

Dalla revisione emerge la chiara importanza circa l'applicazione dell'esercizio terapeutico nei pazienti con WAD cronico, poiché riduce disabilità e dolore, ma anche alcuni aspetti più prettamente psicologici, come ansia, depressione, chinesiophobia e catastrofizzazione. Il trattamento comporta *outcome* migliori se è caratterizzato da esercizi specifici.

Tuttavia le attuali risorse in letteratura non forniscono informazioni tali da poter delineare un preciso programma di somministrazione della metodologia, questo non solo perché solo uno studio ha dettagliato il trattamento riabilitativo seguito con i pazienti, ma anche perché, data la grande eterogeneità dei pazienti con WAD cronico e sensibilizzazione centrale, vi possono concorrere molti fattori che confondono il progetto di un *trial* clinico. Infatti si è notato che la maggior parte delle evidenze in letteratura tende a fondere assieme il concetto e gli aspetti del dolore cronico con quelli del dolore da sensibilizzazione centrale, assumendo che quest'ultima sia direttamente collegata alla condizione cronica. Questo potrebbe portare ad errori nella selezione della popolazione, nell'applicazione e nella scelta dell'intervento e nelle successive misure di *outcome* utilizzate.

Sulla base delle evidenze disponibili, sembra che il protocollo migliore sia un programma composto da una corretta informazione, educazione e rassicurazione, dalla pianificazione di un programma di esercizio terapeutico (da locale a generale, per concludere con funzionale) e da tecniche di terapia manuale. Ciò nonostante è necessaria ulteriore ricerca per determinare i tempi di somministrazione dell'esercizio terapeutico, in modo tale da poter individuare un programma riabilitativo specifico per i pazienti con WAD cronico e aspetti di sensibilizzazione centrale, tenendo sempre conto che poi comunque ogni programma va adattato al singolo paziente.

Secondo i risultati di questa revisione, quindi, emerge l'esigenza di nuovi *trial* in grado di delineare opportune modalità di trattamento attraverso l'uso dell'esercizio terapeutico applicabili anche in un contesto di sensibilizzazione centrale, procedendo con attenzione alla selezione di una popolazione diversa da quella del WAD con semplice dolore cronico.

A questo si accompagna la necessità di ottenere informazioni precise sul protocollo di somministrazione dell'intervento, con chiarezza sulle modalità di applicazione, frequenza, volume e intensità delle sessioni, in modo da renderlo riproducibile sia in campo clinico che in ricerca.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bono, G., et al., *Whiplash injuries: clinical picture and diagnostic work-up*. Clin Exp Rheumatol, 2000. **18**(2 Suppl 19): p. S23-8.
2. Chen, H.B., K.H. Yang, and Z.G. Wang, *Biomechanics of whiplash injury*. Chin J Traumatol, 2009. **12**(5): p. 305-14.
3. Kaneoka, K., et al., *Motion analysis of cervical vertebrae during whiplash loading*. Spine (Phila Pa 1976), 1999. **24**(8): p. 763-9; discussion 770.
4. Ettlin, T.M., et al., *Cerebral symptoms after whiplash injury of the neck: a prospective clinical and neuropsychological study of whiplash injury*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(10): p. 943-8.
5. Scholten-Peeters, G.G., et al., *Prognostic factors of whiplash-associated disorders: a systematic review of prospective cohort studies*. Pain, 2003. **104**(1-2): p. 303-22.
6. Spitzer, W.O., et al., *Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders: redefining "whiplash" and its management*. Spine (Phila Pa 1976), 1995. **20**(8 Suppl): p. 1s-73s.
7. Kamper, S.J., et al., *Course and prognostic factors of whiplash: a systematic review and meta-analysis*. Pain, 2008. **138**(3): p. 617-29.
8. Rebbeck, T., et al., *A prospective cohort study of health outcomes following whiplash associated disorders in an Australian population*. Inj Prev, 2006. **12**(2): p. 93-8.
9. Sterling, M., et al., *Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury*. Pain, 2005. **114**(1-2): p. 141-8.
10. Russell, R.S., *Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims*. N Engl J Med, 2000. **343**(15): p. 1119-20.
11. Holm, L.W., et al., *The burden and determinants of neck pain in whiplash-associated disorders after traffic collisions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders*. J Manipulative Physiol Ther, 2009. **32**(2 Suppl): p. S61-9.
12. Miles, K.A., et al., *The incidence and prognostic significance of radiological abnormalities in soft tissue injuries to the cervical spine*. Skeletal Radiol, 1988. **17**(7): p. 493-6.
13. Chappuis, G. and B. Soltermann, *Number and cost of claims linked to minor cervical trauma in Europe: results from the comparative study by CEA, AREDOC and CEREDOC*. Eur Spine J, 2008. **17**(10): p. 1350-7.
14. Jennum, P., et al., *Health, social, and economic consequences of neck injuries: a controlled national study evaluating societal effects on patients and their partners*. Spine (Phila Pa 1976), 2013. **38**(5): p. 449-57.
15. Freeman, M.D., et al., *A review and methodologic critique of the literature refuting whiplash syndrome*. Spine (Phila Pa 1976), 1999. **24**(1): p. 86-96.
16. Yoganandan, N., F.A. Pintar, and M. Kleinberger, *Whiplash injury. Biomechanical experimentation*. Spine (Phila Pa 1976), 1999. **24**(1): p. 83-5.
17. Eck, J.C., S.D. Hodges, and S.C. Humphreys, *Whiplash: a review of a commonly misunderstood injury*. Am J Med, 2001. **110**(8): p. 651-6.
18. Crouch, R., et al., *Whiplash associated disorder: incidence and natural history over the first month for patients presenting to a UK emergency department*. Emerg Med J, 2006. **23**(2): p. 114-8.
19. Barnsley, L., *Whiplash after motor vehicle crashes*. Bmj, 2013. **347**: p. f5966.

20. Buitenhuis, J., et al., *Work disability after whiplash: a prospective cohort study*. Spine (Phila Pa 1976), 2009. **34**(3): p. 262-7.
21. Cote, P., et al., *Early aggressive care and delayed recovery from whiplash: isolated finding or reproducible result?* Arthritis Rheum, 2007. **57**(5): p. 861-8.
22. Barnsley, L., S. Lord, and N. Bogduk, *Whiplash injury*. Pain, 1994. **58**(3): p. 283-307.
23. Freeman, M.D., A.C. Croft, and A.M. Rossignol, "*Whiplash associated disorders: redefining whiplash and its management*" by the Quebec Task Force. A critical evaluation. Spine (Phila Pa 1976), 1998. **23**(9): p. 1043-9.
24. Cote, P., et al., *A systematic review of the prognosis of acute whiplash and a new conceptual framework to synthesize the literature*. Spine (Phila Pa 1976), 2001. **26**(19): p. E445-58.
25. Nederhand, M.J., et al., *Predictive value of fear avoidance in developing chronic neck pain disability: consequences for clinical decision making*. Arch Phys Med Rehabil, 2004. **85**(3): p. 496-501.
26. Soderlund, A. and P. Lindberg, *Cognitive behavioural components in physiotherapy management of chronic whiplash associated disorders (WAD)--a randomised group study*. G Ital Med Lav Ergon, 2007. **29**(1 Suppl A): p. A5-11.
27. Berglund, A., et al., *The influence of prognostic factors on neck pain intensity, disability, anxiety and depression over a 2-year period in subjects with acute whiplash injury*. Pain, 2006. **125**(3): p. 244-56.
28. Borsbo, B., M. Peolsson, and B. Gerdle, *Catastrophizing, depression, and pain: correlation with and influence on quality of life and health - a study of chronic whiplash-associated disorders*. J Rehabil Med, 2008. **40**(7): p. 562-9.
29. Sterling, M., *A proposed new classification system for whiplash associated disorders--implications for assessment and management*. Man Ther, 2004. **9**(2): p. 60-70.
30. Teasell Robert, W. and P. Shapiro Allan, *Whiplash Injuries: An Update*. Pain Research and Management, 1998. **3**(2).
31. Hartling, L., et al., *Prognostic value of the Quebec Classification of Whiplash-Associated Disorders*. Spine (Phila Pa 1976), 2001. **26**(1): p. 36-41.
32. Nederhand, M.J., et al., *Cervical muscle dysfunction in the chronic whiplash associated disorder grade II (WAD-II)*. Spine (Phila Pa 1976), 2000. **25**(15): p. 1938-43.
33. Nederhand, M.J., et al., *Cervical muscle dysfunction in the chronic whiplash associated disorder grade II (WAD-II)*. Spine (Phila Pa 1976), 2002. **25**(15): p. 1938-43.
34. Dunne-Proctor, R.L., J. Kenardy, and M. Sterling, *The Impact of Posttraumatic Stress Disorder on Physiological Arousal, Disability, and Sensory Pain Thresholds in Patients With Chronic Whiplash*. Clin J Pain, 2016. **32**(8): p. 645-53.
35. M., S., *Differential development of sensory hypersensitivity and a measure of spinal cord hyperexcitability following whiplash injury*. . 2011: Pain p. 159-160.
36. Sterling, M., et al., *Cervical lateral glide increases nociceptive flexion reflex threshold but not pressure or thermal pain thresholds in chronic whiplash associated disorders: A pilot randomised controlled trial*. Man Ther, 2010. **15**(2): p. 149-53.
37. Kosek, E. and A. Januszewska, *Mechanisms of pain referral in patients with whiplash-associated disorder*. Eur J Pain, 2008. **12**(5): p. 650-60.

38. Bock, S.L., C.J. Centeno, and J.M. Elliott, *The presence and interrater reliability of thoracic allodynia in a whiplash cohort*. Pain Physician, 2005. **8**(3): p. 267-70.
39. Chien, A., E. Eliav, and M. Sterling, *Whiplash (grade II) and cervical radiculopathy share a similar sensory presentation: an investigation using quantitative sensory testing*. Clin J Pain, 2008. **24**(7): p. 595-603.
40. Chien, A., E. Eliav, and M. Sterling, *The development of sensory hypoesthesia after whiplash injury*. Clin J Pain, 2010. **26**(8): p. 722-8.
41. Schneider, G.M., et al., *Minimizing the source of nociception and its concurrent effect on sensory hypersensitivity: an exploratory study in chronic whiplash patients*. BMC Musculoskelet Disord, 2010. **11**: p. 29.
42. Scott, D., G. Jull, and M. Sterling, *Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain*. Clinical Journal of Pain, 2005. **21**(2): p. 175-181.
43. Raak, R. and M. Wallin, *Thermal thresholds and catastrophizing in individuals with chronic pain after whiplash injury*. Biol Res Nurs, 2006. **8**(2): p. 138-46.
44. Banic, B., et al., *Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia*. Pain, 2004. **107**(1-2): p. 7-15.
45. Curatolo, M., et al., *Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury*. Clin J Pain, 2001. **17**(4): p. 306-15.
46. Lemming, D., et al., *The responses to pharmacological challenges and experimental pain in patients with chronic whiplash-associated pain*. Clin J Pain, 2005. **21**(5): p. 412-21.
47. Linnman, C., et al., *Chronic whiplash symptoms are related to altered regional cerebral blood flow in the resting state*. Eur J Pain, 2009. **13**(1): p. 65-70.
48. Otte, A., et al., *PET and SPECT in whiplash syndrome: a new approach to a forgotten brain?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **63**(3): p. 368-72.
49. Sterling, M., G. Jull, and J. Kenardy, *Physical and psychological factors maintain long-term predictive capacity post-whiplash injury*. Pain, 2006. **122**(1-2): p. 102-8.
50. Jull, G., et al., *Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash?--A preliminary RCT*. Pain, 2007. **129**(1-2): p. 28-34.
51. Vierck, C.J., Jr., *Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia)*. Pain, 2006. **124**(3): p. 242-63.
52. Curatolo, M., L. Arendt-Nielsen, and S. Petersen-Felix, *Central hypersensitivity in chronic pain: mechanisms and clinical implications*. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2006. **17**(2): p. 287-302.
53. Nijs, J., J. Van Oosterwijck, and W. De Hertogh, *Rehabilitation of chronic whiplash: treatment of cervical dysfunctions or chronic pain syndrome?* Clin Rheumatol, 2009. **28**(3): p. 243-51.
54. Nijs, J. and B. Van Houdenhove, *From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: application of pain neurophysiology in manual therapy practice*. Man Ther, 2009. **14**(1): p. 3-12.
55. Stewart, M.J., et al., *Randomized controlled trial of exercise for chronic whiplash-associated disorders*. Pain, 2007. **128**(1-2): p. 59-68.
56. Nijs, J., et al., *A modern neuroscience approach to chronic spinal pain: combining pain neuroscience education with cognition-targeted motor control training*. Phys Ther, 2014. **94**(5): p. 730-8.

57. Wong, J.J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of conditions related to traffic collisions: a systematic review by the OPTIMA Collaboration*. *Disabil Rehabil*, 2015. **37**(6): p. 471-89.
58. Michaleff, Z.A., et al., *Comprehensive physiotherapy exercise programme or advice for chronic whiplash (PROMISE): a pragmatic randomised controlled trial*. *Lancet*, 2014. **384**(9938): p. 133-41.
59. Peterson, G.E., et al., *The effect of 3 different exercise approaches on neck muscle endurance, kinesiophobia, exercise compliance, and patient satisfaction in chronic whiplash*. *J Manipulative Physiol Ther*, 2015. **38**(7): p. 465-476 e4.
60. Treleaven, J., et al., *Balance, dizziness and proprioception in patients with chronic whiplash associated disorders complaining of dizziness: A prospective randomized study comparing three exercise programs*. *Man Ther*, 2016. **22**: p. 122-30.
61. Overmeer, T., et al., *The effect of neck-specific exercise with or without a behavioral approach on psychological factors in chronic whiplash-associated disorders: A randomized controlled trial with a 2-year follow-up*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(34): p. e4430.
62. Jull, G.S., M. ; Falla, D. ; Treleaven, J. ; O'Leary, S, *Whiplash, Headache, and Neck Pain*. Churchill Livingstone, ed. Elsevier. 2008: Serena Wolfaard.