



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. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

ALTERED PAIN MECHANISMS AND PAIN SENSITIVITY IN SUBJECTS WITH CHRONIC NECK PAIN

Candidato:

Davide Ivan Quarti

Relatore:

Dott. Andrea Dell'Isola

Sommario

ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 LA CERVICALGIA	5
1.2 LA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE	6
1.3 MISURAZIONE DELLA CS	7
1.3.1 PPTs	8
1.3.2 CPTs	8
1.3.3 HPTs	8
1.3.4 VPTs	8
1.3.5 CPM	9
2. MATERIALI E METODI	10
2.1 QUESITO DI RICERCA	10
Database e stringa di ricerca:.....	10
2.2 CRITERI PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI	11
2.2.1 Criteri d'inclusione :.....	11
2.2.2 Criteri di esclusione :.....	11
2.3 MISURAZIONE DELL'OUTCOME	12
2.4 VALUTAZIONE DEGLI STUDI	12
2.5 ESTRAZIONE DEI DATI	13
3. RISULTATI	14
3.1 FLOW CHART	14
3.2 ANALISI DEI DATI	15
3.2.1 Soglia del dolore alla pressione (PPTs)	20
3.2.2 Soglia di dolore al freddo (CPTs)	20
3.2.3 Soglia di dolore al calore (HPTs)	21
3.2.4 Soglia di percezione vibratoria (VPTs)	21
3.2.5 Inibizione nocicettiva endogena disfunzionale (CPM)	21
3.2.6 Altre misurazioni	22
4. DISCUSSIONI	23
5. CONCLUSIONI	27
6. BIBLIOGRAFIA	28
APPENDICE "A"	34

ABSTRACT

Background: La cervicalgia è un problema diffuso nella popolazione, la maggior parte degli studi epidemiologici riporta una prevalenza annuale media del 37,2%[2]. Associati alla cronicità di questa patologia sembra che in questi soggetti si possa manifestare un'alterazione dei meccanismi del dolore o della sensibilità. Attualmente dalla letteratura sembra non si sia indagato a fondo su questo aspetto e sul suo coinvolgimento nei soggetti che presentano cervicalgia cronica aspecifica.

Obiettivi: Stabilire se la CS è una caratteristica dei pazienti affetti da cervicalgia cronica aspecifica e con che prevalenza ed incidenza si manifesta.

Metodi: È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura riguardante l'argomento attraverso Pubmed e Google Scholar. Tutti i titoli e gli abstract ottenuti dalla stringa di ricerca sono stati controllati per verificarne la rilevanza. Gli articoli dovevano soddisfare i seguenti criteri di inclusione: i pazienti dovevano avere un'età superiore ai 18 anni, avere diagnosi di cervicalgia cronica (>3 mesi), riportare dati riguardanti alterazione dei meccanismi del dolore o della sensibilità, articoli full-text o ricerche in originale. Sono stati esclusi gli articoli riguardanti: diagnosi di radicolopatia cervicale, diagnosi di fibromialgia, malattie reumatologiche, malattie infiammatorie, precedente chirurgia spinale.

Risultati: A causa dell'eterogeneità degli studi presenti in letteratura, che hanno utilizzato metodi differenti per dimostrare presenza o meno di CS, l'analisi dei dati non risulta essere di semplice conclusione. Questa revisione ha incluso otto articoli riguardanti l'argomento. Due di questi articoli sembrano rilevare la presenza di CS in pazienti con cervicalgia cronica aspecifica[8][9], mentre i restanti cinque sono giunti alla conclusione che la CS non sia una caratteristica specifica della cervicalgia cronica aspecifica[6][10][11][12][13]. Si nota inoltre la mancanza di una suddivisione più specifica dei soggetti presi in esame dal punto di vista bio-psico-sociale. Questo ha probabilmente causato l'eterogeneità dei

dati raccolti.

Conclusioni: La letteratura riguardante la presenza di CS in pazienti con cervicalgia cronica aspecifica è scarsa ed i risultati degli studi attualmente a disposizione sono inconcludenti. La CS sembra non essere una caratteristica principale della cervicalgia cronica aspecifica. Sono necessari ulteriori studi a riguardo al fine di fornire un trattamento riabilitativo mirato ai pazienti con tale patologia per sapere se concentrarsi maggiormente sull'aspetto educativo comportamentale.

1. INTRODUZIONE

1.1 LA CERVICALGIA

La cervicalgia, Neck Pain (NP), è definita come un disagio o una forma più intensa di dolore localizzato nella regione cervicale. Questo termine si riferisce generalmente al dolore nelle regioni posteriori o laterali del collo[38]. È una delle disfunzioni muscoloscheletriche che, a causa della sua epidemiologia (l'11-14 % della popolazione che lavora riporterà ogni anno delle limitazioni nella propria attività) ha un notevole impatto economico e sociale[1]. La maggior parte degli studi epidemiologici riporta una prevalenza annuale media del 37,2%[2]. Può colpire ogni fascia d'età, inclusi bambini e adolescenti (prevalenza annuale media del 19%) ma sembra coinvolgere maggiormente le donne[3]. Circa il 30-50% della popolazione adulta riferisce di aver sofferto di dolore cervicale nell'ultimo anno e circa il 15-20% di coloro che non hanno avuto esperienza di dolore cervicale riferiscono un "nuovo" episodio l'anno successivo[3]. Occasionalmente il dolore cervicale può essere legato ad una severa patologia come compressione della radice nervosa o fratture, ma molto più frequentemente non vi è una specifica ed identificabile causa, e si parla quindi di cervicalgia aspecifica[4]. La cervicalgia ha una prognosi prevalentemente benigna ma il 33-65% delle persone che hanno sofferto di un episodio di cervicalgia non ottengono una risoluzione dei sintomi a 1 anno di follow-up (controllo clinico) o comunque ne sperimentano un altro episodio. Si parla dunque di cervicalgia cronica. La cervicalgia cronica è un problema comune con una patofisiologia poco chiara. Spesso non ci sono problematiche strutturali sottostanti e gli esami di imaging sono più correlate con l'età che con i sintomi del paziente. Oltre alla sua frequente insorgenza la cervicalgia cronica aspecifica (CNNP) è anche molto disabilitante con quasi il 55 % di pazienti che hanno una moderata disabilità a lungo termine. Se il tempo di follow-up cresce a 5 anni la percentuale sale all'85%[5]. Una delle possibili spiegazioni della cronicizzazione è la presenza di processi maladattativi che coinvolgono il SNC, si parla dunque di sensibilizzazione centrale (CS).

1.2 LA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

La sensibilizzazione centrale è definita come, "aumentata reattività dei neuroni nocicettivi nel sistema nervoso centrale" [15] [16] ed è caratterizzata da dolore non solo nella regione anatomica danneggiata o patologica, ma anche in regioni dermatomericamente connesse (dolore riferito) [17] [15]. Nella fase acuta, l'iperalgia primaria e secondaria costituiscono una risposta adattativa del sistema nervoso. Con questa reazione i nocicettori sensibilizzati innescano delle reazioni in protezione del tessuto coinvolto evitandone ulteriori danni e quindi facilitandone la guarigione. Dopo questa fase iniziale, caratterizzata da infiammazione e riparazione tissutale, la sensibilizzazione periferica (nocicettori primari) e quella centrale (neuroni del corno dorsale) dovrebbero ripristinare la loro modalità di sensibilità 'normale', con conseguente instaurarsi del predominio del sistema inibitorio endogeno discendente sul segnale nocicettivo rispetto all'azione facilitatoria nocicettiva [18]. Il ripristino della normale sensibilità nocicettiva, purtroppo, in alcuni pazienti fallisce. Se la fonte primaria di nocicezione scompare (ad esempio, quando i tessuti sono guariti e la fase infiammatoria si è risolta), l'iperalgia primaria scompare, ma alcune manifestazioni possono permanere, per via di un mantenimento dell'iperalgia secondaria [18]. L'iperalgia secondaria si diffonde in aree segmentalmente indipendenti rispetto al metamero midollare originariamente sensibilizzato. In tali casi, la sensibilizzazione centrale può causare uno sviluppo di ipersensibilità al dolore nel sito eterotopico adiacente non stimolato[15]. Una stimolazione nocicettiva periferica duratura e importante, in associazione ad altri fattori, può causare una mancata risoluzione dello stato di sensibilizzazione dei neuroni del corno dorsale e di tutto il sistema nocicettivo centrale, determinando un mantenimento a lungo termine della sensibilizzazione centrale [18] [19]. Alcuni studi confermano che le alterazioni nel sistema nervoso centrale e periferico possono giocare un ruolo determinante nel dolore cronico [20] [21] e spiegare il mancato miglioramento dei pazienti nonostante il trattamento e la mancanza di prove di un persistere della patologia. La sensibilizzazione centrale è stata osservata in soggetti con condizioni di dolore cronico, fibromialgia [28][25] e dolore temporo-mandibolare [23], e in condizioni dolorose di un'estremità come

epicondilalgia unilaterale [22] e dolore al ginocchio unilaterale [26]. Tuttavia, è importante sottolineare che non tutti i pazienti con dolore cronico hanno sensibilizzazione centrale[27]; quindi risulta necessario individuare all'interno della popolazione di soggetti cronici quelli affetti da sensibilizzazione centrale. Per perseguire tale scopo sono stati utilizzati test sperimentali di provocazione del dolore [31][29][30]. Generalmente negli studi, per valutare l'ipersensibilità allo stimolo meccanico, viene rilevata la PPT (Pressure Pain Threshold ovvero la minima quantità di pressione meccanica necessaria per elicitare una risposta dolorosa) [32]. Per gli studi che valutano, attraverso la PPT, la presenza della sensibilizzazione centrale nelle problematiche di un arto, è fondamentale avere un confronto, con un gruppo di controllo di soggetti sani, per tutte le aree valutate. Limitarsi a misurare la PPT solo localmente può non fornire informazioni sufficienti. Per poter differenziare la presenza di sensibilizzazione centrale rispetto a quella periferica nel paziente cronico è necessario ottenere le medesime valutazioni nell'estremità non affetta [31][30][33] ed eventualmente in siti distanti, come il Tibiale anteriore[34][35]. È già evidente una grossa implicazione della CS nelle problematiche di dolore cronico al collo associata a pazienti con colpo di frusta. In questi pazienti si può riscontrare ipersensibilità o ipoestesia. Comunque la maggior parte dei pazienti con cervicalgia cronica soffrono di problematiche non correlate a lesioni traumatiche, da qui il termine cervicalgia cronica aspecifica.

1.3 MISURAZIONE DELLA CS

Per riuscire a capire se la CS è presente o meno si rende necessario utilizzare delle metodiche che possono sottolinearne la manifestazione. Tra queste ci sono: la misurazione della soglia del dolore alla pressione (PPTs), la soglia di dolore al freddo (CPTs), la soglia di dolore al calore (HTPs), la soglia di percezione vibratoria (VPTs), l'inibizione nocicettiva endogena disfunzionale (CPM).

1.3.1 PPTs

Con PPTs (Pressure Pain Threshold) si intende la massa applicata per area (kPa) che provoca la comparsa di dolore in una precisa sede di misurazione posta sulle fibre muscolari di siti standard come il trapezio superiore nel caso di pazienti con cervicalgia. È solitamente misurato manualmente dai ricercatori con l'algometro. La PPTs è uno strumento che sta attirando l'attenzione e l'interesse per il basso costo, la sicurezza di applicazione e la sua facilità di utilizzo[41].

1.3.2 CPTs

La CPTs (Cold Pain Threshold) misura la soglia di dolore individuale in risposta ad uno stimolo freddo. È più accuratamente misurata con apparecchiature speciali, le quali però sono poco accessibili ai clinici. Per questo motivo sono stati creati diversi protocolli per misurare la CPTs tramite l'utilizzo del ghiaccio[42]

1.3.3 HPTs

L'HPTs (Heat Point Threshold) misura la soglia di dolore individuale in risposta ad uno stimolo caldo. Può essere misurato attraverso il metodo dei limiti (LMI) e il metodo dei livelli (LME). Con il metodo dei LMI l'HPTs incrementa gradualmente il calore da una zona corporea dove è presente una temperatura più bassa ad un'altra in cui la temperatura è maggiore. Con LME la temperatura non differisce tra le varie zone corporee prese in esame[37].

1.3.4 VPTs

La VPTs (Vibration Perception Threshold) è sempre più usata come misura di funzionalità delle grosse fibre nervose attraverso l'utilizzo del diapason graduato, del biotesiometro o del neuroestesiometro. La VPTs misura la soglia vibratoria percepita dal soggetto in siti standard. Tuttavia la scarsa standardizzazione della sua misurazione ne limita l'uso nella pratica clinica. Inoltre l'unica soglia di normalità di 25V è criticata per il fisiologico aumento della VPTs con l'avanzare dell'età del soggetto. [35]

1.3.5 CPM

L'inibizione nocicettiva endogena disfunzionale (CPM) è una misura sperimentale psicofisica della via inibitoria del dolore endogeno nell'uomo; il fenomeno del dolore che inibisce il dolore. I paradigmi di modulazione del dolore condizionato consistono nella valutazione di uno stimolo doloroso, condizionante, seguito da una seconda valutazione di uno stimolo doloroso distante dallo stimolo condizionante che avviene o nello stesso momento (paradigma parallelo) o in successione (paradigma sequenziale). Nella maggior parte dei soggetti l'intensità del dolore sperimentata con lo stimolo del test sarà ridotta durante o subito dopo l'esposizione allo stimolo di condizionamento. La modulazione del dolore condizionato è stata studiata approfonditamente in volontari sani; tuttavia, al momento, non ci sono degli standard di "normalità" [22].

2. MATERIALI E METODI

2.1 QUESITO DI RICERCA

Il quesito clinico è stato formulato seguendo la metodologia **PICO**

P: soggetti adulti con cervicaglia cronica aspecifica

I: presenza di sensibilizzazione centrale

O: PPTs, CPTs, HTPs, VPTs in area cervico toracica e in siti distali (es. tibiale anteriore e/o coscia)

Database e stringa di ricerca:

I database elettronici nei quali è stata condotta la ricerca bibliografica per rispondere all'obiettivo dell'elaborato sono stati:

- Medline (Pubmed)
- Google Scholar

Le parole chiave utilizzate nelle banche dati, in assenza di ulteriori analoghi/sinonimi concettuali, sono state:

Neck	Pain [mesh]	Central sensitization
Cervical spine	Musculoskeletal pain	Central nervous system sensitization [mesh]
Neck muscle [mesh]	Pressure pain treshold	Altered pain modulation
Cervical vertebrae [mesh]	Pain intensity	Altered pain mechanisms
cervical	Sensory disorders	Altered pain sensitivity
	Pressure pain	Widespread pain
	Non-traumatic	Hypersensitivity
	Hyperalgesia	
	Hyperalgesia/psychology	

Le parole chiave sopra citate sono state combinate nelle seguenti stringhe di ricerca:

(Neck OR "cervical spine" OR "neck muscles [mesh]" OR "cervical vertebrae [mesh]" OR cervical) AND ("pain[mesh]" OR "Musculoskeletal pain" OR "pressure pain threshold" OR "pain intensity" OR "sensory disorders" OR "pressure pain" OR "non-traumatic" OR "hyperalgesia" OR "Hyperalgesia/psychology") AND ("central sensitization" OR "central nervous system sensitization [mesh]" OR "altered pain modulation" OR "altered pain mechanisms" OR "altered pain sensitivity" OR "widespread pain" OR "hypersensitivity")

2.2 CRITERI PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI

2.2.1 Criteri d'inclusione:

Un articolo era considerato eleggibile se soddisfaceva i seguenti criteri d'inclusione:

- Articoli che includevano pazienti con diagnosi di cervicalgia cronica (>3 mesi)
- Articoli che includevano pazienti con età superiore ai 18 anni
- Articoli riguardanti alterazione dei meccanismi del dolore o della sensibilità (prevalenza e/o incidenza)
- Articoli full-text o ricerche in originale (no: sr, abstract)
- Articoli in lingua inglese e italiana

2.2.2 Criteri di esclusione:

Sono stati esclusi gli articoli riguardanti:

- Diagnosi di radicolopatia cervicale
- Diagnosi di fibromialgia
- Malattie reumatologiche
- Malattie infiammatorie o altre malattie sistemiche
- Precedente chirurgia spinale

2.3 MISURAZIONE DELL'OUTCOME

Sono stati presi in considerazione tutti gli outcome riguardanti la manifestazione di CS riportati negli articoli che soddisfacevano i criteri d'inclusione di questa revisione: Soglia del dolore alla pressione (PPTs), soglia di dolore al freddo (CPTS), Soglia di dolore al calore (HPTS), Soglia di vibrazione (VPTs), Inibizione nocicettiva endogena disfunzionale (CPM)

2.4 VALUTAZIONE DEGLI STUDI

Gli articoli che soddisfacevano i criteri di inclusione di questa SR sono risultati essere tutti studi caso controllo. Un metodo di valutazione qualitativa degli studi caso controllo è l'utilizzo della Newcastle-Ottawa Scale (NOS). La NOS è nata da una collaborazione tra le università di Newcastle, Australia e Ottawa, in Canada. È stata sviluppata per valutare la qualità degli studi non randomizzati con il loro design, contenuto e facilità d'utilizzo con l'obiettivo di incorporare le valutazioni di qualità nell'interpretazione dei risultati meta-analitici.

Questa Scala è strutturata da un "sistema di asterischi" in base ai quali ogni studio può essere giudicato su tre categorie: la selezione dei gruppi di studio; la comparabilità dei gruppi; l'accertamento sia dell'esposizione che dell'outcome d'interesse per gli studi caso controllo o di coorte.

La validità del contenuto della NOS è stata stabilita sulla base di una revisione critica degli articoli da parte di diversi esperti del settore che ne hanno valutato la chiarezza e la completezza per lo specifico compito di valutare la qualità degli studi da utilizzare in una meta-analisi. Inoltre, la NOS è stata perfezionata sulla base dell'esperienza[24].

La NOS completa è riportata in "APPENDICE A".

Dato il ridotto numero di articoli idonei alla nostra revisione si è deciso di non mettere un cut-off per l'inclusione della qualità metodologica degli articoli.

2.5 ESTRAZIONE DEI DATI

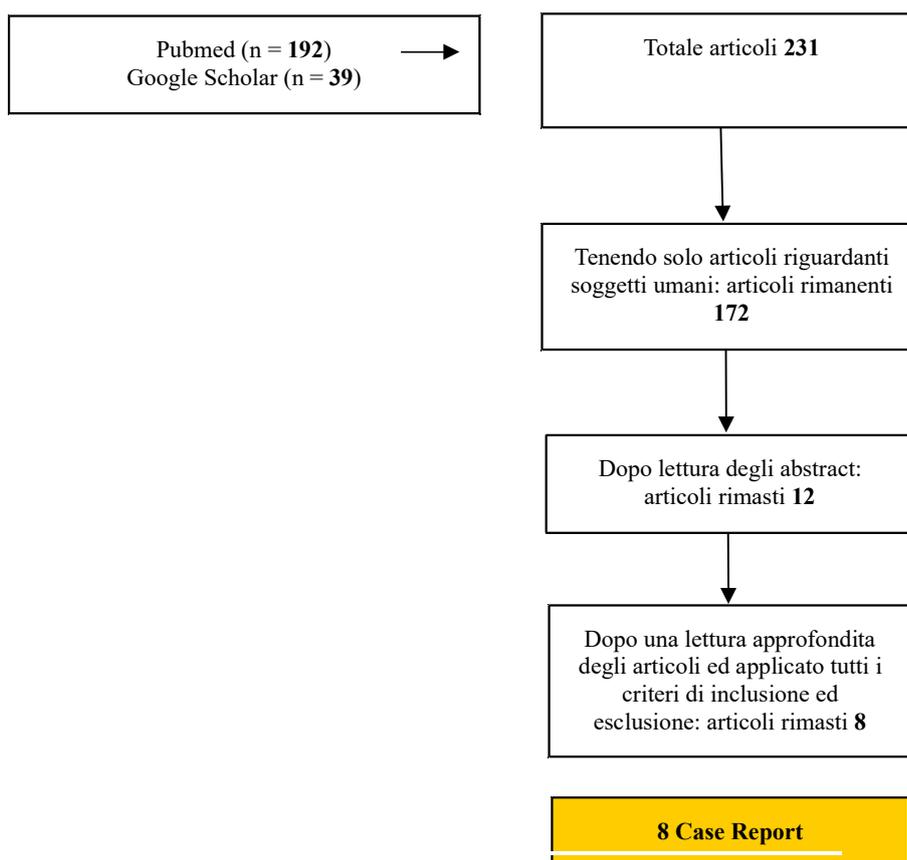
Per il caso controllo sono stati tenuti in considerazione i seguenti dati al baseline:

- Numerosità campionaria
- Et  media dei soggetti
- Sesso dei soggetti
- Numero di soggetti con/senza cervicaglia cronica aspecifica e con/senza presenza di sensibilizzazione centrale
- Durata del dolore

3. RISULTATI

3.1 FLOW CHART

Una ricerca sistematica della letteratura rilevante esistente è stata attuata attraverso i database PubMed e Google Scholar. Dopo aver costruito la stringa di ricerca abbiamo ottenuto 231 articoli. Prendendo in considerazione solo gli articoli relativi a soggetti umani il numero degli articoli si è ridotto a 172. Un'ulteriore scrematura è stata effettuata prendendo in esame più approfonditamente i titoli e gli abstract dei 172 rimanenti. Escludendo anche i dopponi, 12 articoli sono a questo punto rimasti in esame. Ad una più scrupolosa analisi dei criteri di inclusione hanno, infine, soddisfatto i giusti requisiti 8 articoli, tutti caso controllo. La flow-chart relativa alla metodologia di ricerca è riportata in FIGURA 1. Gli articoli selezionati per questa revisione sistematica sono riportati in TABELLA 1.



CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

La qualità degli articoli viene valutata attraverso la Newcastle-Ottawa Scale (NOS)(riportata in “APPENDICE A”). I risultati sono stati riportati in “TABELLA 2”.

3.2 ANALISI DEI DATI

TITOLO	AUTORE	RIVISTA	STUDIO
Sensory hypoaesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain.[6]	Chien A, Sterling M.	Man Ther. 2010 Feb;15(1):48-53	Case-study
Multi-modal quantitative sensory testing in patients with unilateral chronic neck pain: An exploratory study [7]	Chua NHL, Timmerman H, Vissers KC, OH W-S	Journal of Musculoskeletal Pain 2012; 20:292-299	Case-study
Exploration of somatosensory impairments in subjects with mechanical idiopathic neckpain: A preliminary study [8]	Javanshir K, Ortega-Santiago R, Mohseni-Bandpei MA, Miangolarra-Page JC, Fernández-de-Las-Peñas C	J Manipulative Physiol Ther. 2010 Sep;33(7):493-9	Case-study
Quantitative sensory measures distinguish office workers with varying levels of neck pain and disability [9]	Johnston V, Jimmieson NL, Jull G, Souvlis T.	Pain. 2008 Jul 15;137(2):257-65. Epub 2007 Oct 25.	Case-study
Bilateral mechanical-pain sensitivity over the trigeminal region in patients with chronic mechanical neck pain.[10]	La Touche R, Fernández-de-Las-Peñas C, Fernández-Carnero J, Díaz-Parreño S, Paris-Aleman A, Arendt-Nielsen L	J Pain. 2010 Mar;11(3):256-63	Case-study
Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain [11]	Scott D, Jull G, Sterling M.	Clin J Pain. 2005 Mar-Apr;21(2):175-81	Case-study
Widespread pressure pain hyperalgesia in chronic nonspecific neck pain with neuropathic features: a descriptive cross-sectional study [12]	Lopez-de-Ural de-Villanueva I, Beltran-Alacreu H, Fernandez-Carnero J, Kindelan-Calvo P, La Touche R.	Pain Physician. 2016 Feb;19(2):77-88	Case-study
Differences Between Women With Traumatic and Idiopathic Chronic Neck Pain and Women Without Neck Pain: Interrelationships Among Disability, Cognitive Deficits, and Central Sensitization [13]	Coppieters I, De Pauw R, Kregel J, Malfliet A, Goubert D, Lenoir D, Cagnie B, Meeus M	Phys Ther. 2017 Mar 1;97(3):338-353	Case-study

Tabella 1 - Articoli inclusi nella revisione sistematica.

	Criterio 1	Criterio 2	Criterio 3	Criterio 4	Criterio 5	Criterio 6	Criterio 7	Criterio 8	TOTALE	%
Chien and Sterling 2010 [6]	0	0	1	1	1	1	0	1	5/8	63%
Chua et al 2012 [7]	1	1	0	0	1	1	0	0	4/8	50%
Javanshir et al 2010 [8]	1	1	1	1	0	0	1	1	6/8	75%
Johnston et al 2008 [9]	0	0	0	0	1	1	0	1	3/8	38%
La Touche et al 2010 [10]	1	1	1	1	1	1	1	1	8/8	100%
Scott et al 2005 [11]	0	1	1	1	1	1	0	1	6/8	75%
Lopez-de-Uralde-Villanueva I et al 2016 [12]	1	1	1	1	1	1	1	1	8/8	100%
Coppieters I et al 2017 [13]	1	1	1	1	1	1	1	1	8/8	100%

Tabella 2 – Applicazione della scala NOS per la valutazione qualitativa

Dall'analisi dei dati attraverso la NOS risultano 5 articoli di “alta qualità” [8][10][11][12][13] , con un punteggio superiore o uguale al 75%, 2 articoli di “media qualità”[6][7], con un punteggio compreso tra il 50 e il 75%, e un articolo di “bassa qualità”[9], con un punteggio inferiore al 50%.

RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO	OBIETTIVO	CRITERI D'INCLUSIONE / ESCLUSIONE	MISURE DI OUTCOME	PARTECIPANTI	DURATA DEI SINTOMI NEI PAZIENTI CON CINP	RISULTATI
Chien and Sterling 2010 Sensory hypoesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain[6]	Confrontare il fenotipo somatosensoriale dei pazienti con cervicaglia idiopatica a quelli con colpo di frusta cronico e sani.	Inclusione: pazienti con cervicaglia ad esordio non traumatico da più di 3 mesi e meno di 3 anni di durata Esclusione: insorgenza di dolore correlato ad una qualsiasi forma di trauma, disturbo neurologico e/o disturbo psichiatrico che possano influenzare i risultati del Quantitative Sensory Testing.	Soglia del dolore alla pressione (PPT) (al rachide cervicale, nervo mediano, tibiale anteriore), soglia del dolore al freddo (CPT) (al rachide cervicale e mano), sensibilità vibratoria (alla mano: dermatomeri C6-C7-C8), sensibilità termica (alla mano: dermatomeri C6-C7-C8), percezione di corrente al gomito, all'indice, al mignolo ed al tibiale anteriore.	CINP 28 20F, 8M Età 32,3 ± 8,7 Sani 32 25F, 6M Età 31,4 ± 8,9	28,3 ± 11,2 mesi	I pazienti con cervicaglia idiopatica non mostrano ipersensibilità sensoriale diffusa. Allo stesso modo l'ipostesia non è una caratteristica della cervicaglia cronica idiopatica.
Chua et al 2012 Multi-modal quantitative sensory testing in patients with unilateral chronic neck pain: An exploratory study[7]	Mappare i cambiamenti nella sensibilità e modulazione del dolore in pazienti con cervicaglia cronica unilaterale.	Inclusione: dolore alla palpazione di una o più articolazioni zigoapofisarie, più dolore in estensione che in flessione, più dolore alla flessione laterale in direzione omolaterale al dolore. Esclusione: dolore radicolare al braccio, epilessia, trauma, colpo di frusta, depressione o malattie psichiatriche maggiori, fibromialgia.	PPT (coscia, trapezio, articolazione faccettaria C4-C5, SCOM, nervo grande occipitale, muscolo temporale, faccia); risposta condizionata di modulazione del dolore (coscia, faccia); soglia di rilevamento al freddo, al caldo, soglia al dolore da stimolazione elettrica (coscia, trapezio, faccette articolari C4-C5, faccia)	CINP 18 6F, 12M Età 55 Sani 18	Non riportato	Presenza di inibizione tonica discendente, modulazione inibitoria meno efficace nel trigemino rispetto al sistema sensoriale spinale, sensibilizzazione segmentaria relativa sulla sorgente nocicettiva cronica nel collo. Questi risultati suggeriscono che il sistema di modulazione inibitoria discendente è intatto ed in equilibrio dinamico con la sensibilizzazione centrale spinale presente in questi pazienti con cervicaglia idiopatica.
Javanshir et al 2010 Exploration of somatosensory impairments in subjects with mechanical idiopathic neckpain: A preliminary study[8]	Indagare le differenze di sensibilità alla pressione ed al dolore termico su aree sintomatiche e non sintomatiche tra pazienti con cervicaglia acuta, cronica e soggetti sani.	Inclusione: pazienti con cervicaglia di origine meccanica, con dolore al collo ed alla spalla provocato da posture mantenute, movimenti del collo o palpazione dei muscoli, con dolore bilaterale da più di 12 settimane. Esclusione: cervicaglia unilaterale, fibromialgia, colpo di frusta, interventi chirurgici cervicali, diagnosi di radicolopatia o mielopatia, precedenti interventi di terapia fisica al collo, grave degenerazione osteoartrosica.	PPT (nervo sovraorbitale, nervo infraorbitale, nervo mentoniero, nervo mediano, nervo ulnare, nervo radiale, articolazioni apofisarie C5-C6, secondo metacarpo, tibiale anteriore), soglia di rilevamento termico al dolore (cervicale, tibiale anteriore)	CINP 7 4F, 3M Età 32 ± 8 Sani 6 3F, 3M Età 33 ± 8	6,1 ± 3,0 anni	PPT diffuso diminuisce nei pazienti con cervicaglia cronica meccanica comparati al gruppo di controllo. Pazienti cronici mostrano anche ipersensibilità dolorifica al freddo.

RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO	OBIETTIVO	CRITERI D'INCLUSIONE / ESCLUSIONE	MISURE DI OUTCOME	PARTECIPANTI	DURATA DEI SINTOMI NEI PAZIENTI CON CINP	RISULTATI
Johnston et al 2008 Quantitative sensory measures distinguish office workers with varying levels of neck pain and disability[9]	Documentare la soglia del dolore e la percezione sensoriale degli impiegati d'ufficio sintomatici ed asintomatici.	Inclusione: lavoratori d'ufficio da almeno 2 anni, lavoro di almeno 4 ore al giorno con videoterminale, con presenza di cervicalgia associata o meno a dolore al braccio che associano al loro lavoro. Esclusione: chirurgia al collo, trauma, fibromialgia, sindrome del tunnel carpale, radicolopatia cervicale, malattie sistemiche o disturbi del tessuto connettivo.	PPT (collo, trapezio, elevatore della scapola, nervo mediano, tibiale anteriore), rilevamento termico al dolore (rachide cervicale), sensibilità vibratoria (nervo mediano, nervo radiale, nervo ulnare)	CINP 52 Sani 39	9,4 ± 8,7 anni	Vi è evidenza di una disfunzione del nervo periferico multipla con sensibilità diffusa molto probabilmente a causa dell'elaborazione alterata nocicettiva iniziale avviata e sostenuta da input nocicettivo dalla periferia in impiegati con cervicalgia.
La Touche et al 2010 Bilateral mechanical-pain sensitivity over the trigeminal region in patients with chronic mechanical neck pain. [10]	Indagare la sensibilizzazione del nervo trigemino in pazienti con cervicallgia cronica controllando l'aspetto psicologico.	Inclusione: cervicalgia e/o dolore alla spalla provocato da posture del collo, movimenti del collo, palpazione della muscolatura del collo; dolori bilaterali da più di 6 mesi. Esclusione: cervicalgia unilaterale, fibromialgia, colpo di frusta, interventi chirurgici bilaterali, diagnosi di radicolopatia o mielopatia cervicale, precedenti interventi di terapia fisica al collo, presenza di artrite degenerativa avanzata, età inferiore ai 18 anni, concomitante diagnosi di mal di testa primario.	PPT (regione trigeminale, regione cervicale, muscolo tibiale anteriore)	CINP 23 13F, 10M Età 28 ± 5 Sani 23 13F, 10M Età 28 ± 6	10 ± 4,6 mesi	Presenza di iperalgesia pressoria alla regione trigeminale nei pazienti con cervicalgia meccanica cronica, ma non di ipersensibilità dolorifica pressoria diffusa.
Scott et al 2005 Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain[11]	Ottenere informazioni sui meccanismi di elaborazione del dolore alla base della cervicalgia cronica idiopatica.	Inclusione: presenza di cervicalgia da più di 3 mesi Esclusione: trauma diretto al collo, testa o quadrante superiore, sintomi neurologici, presenza di dolore concomitante in altre parti del collo.	PPT (C2-C3, C5-C6, nervo mediano, nervo radiale, nervo ulnare, tibiale anteriore), rilevamento termico al dolore (rachide cervicale, deltoide, tibiale anteriore), sensibilità al monofilamento.	CINP 20 13F, 3M Età 32 ± 11 Sani 20 8F, 12M Età 31,25 ± 10	51,5 ± 40 mesi	I pazienti con cervicalgia idiopatica non hanno mostrato anomalie sensoriali al di fuori della colonna cervicale indicando che un'ipersensibilità diffusa (indicativa di cambiamenti nell'elaborazione nocicettiva) non è una caratteristica di questa condizione.

RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO	OBIETTIVO	CRITERI D'INCLUSIONE / ESCLUSIONE	MISURE DI OUTCOME	PARTECIPANTI	DURATA DEI SINTOMI NEI PAZIENTI CON C/NP	RISULTATI
<p>Lopez-de-Uralde-Villanueva I, Beltran-Alacreu H, Fernandez-Carnero J, Kindelan-Calvo P, La Touche R.</p> <p>Widespread pressure pain hyperalgesia in chronic nonspecific neck pain with[12]</p>	<p>Determinare la differenza di soglia del dolore alla pressione (PPTs) sulle regioni cervicali e non e la differenza di ROM tra pazienti con cervicalgia cronica aspecifica (CNSNP) con e senza caratteristiche neuropatiche.</p>	<p>Sono inclusi i pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni, con cervicalgia negli ultimi 3 mesi, in gradi di leggere e comprendere lo spagnolo, S-LANSS maggiore o uguale a 12 inclusi nel gruppo con caratteristiche neuropatiche (NF), S-LANSS minore di 12 inclusi nel gruppo senza caratteristiche neuropatiche (No-NF). Per il gruppo di controllo pazienti di età compresa tra i 18-65 anni senza pregressa storia di dolore cervicale, arti superiori, orofacciali o dolore toracico superiore nei precedenti 12 mesi.</p> <p>Sono esclusi i pazienti con malattie reumatiche, storia di cancro, fibromialgia, disfunzioni neurologiche centrali o periferiche, chirurgia cervicale, radicolopatia cervicale, mielopatia, colpo di frusta. Gravidanza, terapia del dolore, incluse medicazioni e terapie fisiche negli ultimi 3 mesi</p>	<p>PPTs a: muscoli suboccipitali, fibre superiori del trapezio, epicondilo laterale, tibiale anteriore</p> <p>ROM cervicale</p> <p>intensità del dolore (VAS)</p> <p>Neck Disability Index (NDI)</p> <p>Kinesiofobia (TSK-11)</p> <p>Pain Catastrophizing Scale (PCS)</p>	<p>CNSNP con NF 53 42F, 11M Età 43,27 ±14,47</p> <p>CNSNP NoNF 54 42F, 12M Età 44,56 ±14,44</p> <p>Sani 53 40F, 13M Età 44,25 ±12,43</p>	<p>92,87 ± 76,04 mesi</p>	<p>I pazienti con CNSNP con NF mostrano un'iperalgesia diffusa alla pressione comparati ai NoNF e al gruppo di controllo.</p> <p>Entrambi i gruppi CNSNP mostrano iperalgesia alla pressione bilateralmente sulla regione cervicale rispetto al gruppo di controllo.</p> <p>Entrambi i gruppi CNSNP mostrano una diminuzione del ROM cervicale confrontati con il gruppo di controllo.</p>
<p>Coppieters I, De Pauw R, Kregel J, Malfliet A, Goubert D, Lenoir D, Cagnie B, Meeus M</p> <p>Differences Between Women With Traumatic and Idiopathic Chronic Neck Pain and Women Without Neck Pain: Interrelationships Among Disability, Cognitive Deficits, and Central Sensitization[13]</p>	<p>Esaminare le differenze di disabilità, deficit cognitivi e sensibilizzazione centrale tra donne con cervicalgia cronica traumatica (CWAD), cervicalgia cronica non traumatica (CINP) e sani.</p>	<p>Donne olandesi di età compresa tra i 18 e i 65 anni</p> <p>CINP: cervicalgia idiopatica persistente, senza episodi traumatici, non cause specifiche come sintomi clinici legati ad ernie</p> <p>CWAD: cervicalgia causata da incidente automobilistico o da evento traumatico classificato come WAD 2 A,B o C della Quebec Task Force Scale</p> <p>sani: nessuna storia di dolore cervicale, spalle o arti superiori da più di 8 giorni consecutivi nell'anno precedente con un'intensità del dolore di 2 o più nella Numeric Pain Rating Scale; nessuna storia di colpo di frusta; un punteggio minore a 8 nel Neck Disability Index</p>	<p>NDI, SF-36, mPDQ, TMT, CSI, PPTs (muscolo trapezio e quadricipite), CPM (muscolo trapezio e quadricipite).</p>	<p>CINP 35 Sani 28</p> <p>Totale 63 donne</p>	<p>84 ± 85,35 mesi</p>	<p>Nei partecipanti con CWAD era presente disabilità dolore correlata, riduzione della qualità della vita e deficit cognitivi, queste caratteristiche, anche se in forma minore, sono state riscontrate anche nei partecipanti con CINP. È stata dimostrata iperalgesia locale nei pazienti con CWAD e CINP a confronto con i sani. Iperalgesia a distanza e diminuzione dell'efficacia della modulazione del dolore condizionato sono state riscontrate solo nei partecipanti con CWAD.</p>

3.2.1 Soglia del dolore alla pressione (PPTs)

È definita come la quantità di pressione minima necessaria affinché il senso di pressione si trasformi in dolore. Per misurare la PPT è comunemente utilizzato un algometro digitale.

Tutti gli otto studi riportano tra le diverse misure di outcome la PPTs. Tutti eccetto due utilizzano il muscolo tibiale anteriore come sito distale [6][8][9][10][11][12]. Chua et al [7] e Coppieters et al [13] utilizzano come sito distale la coscia.

Quattro studi non hanno mostrato alterazioni significative della PPT nei pazienti con cervicalgia nel sito distale (rispetto al gruppo di controllo) [6][11][10][13], tuttavia altri quattro studi [7][8][9][12] hanno mostrato risultati diversi. Lo studio di Lopez et al[12] mostra una diminuzione significativa della PPT al sito distale (pazienti con cervicalgia cronica aspecifica $414,82 \pm 117,78$; sani $602,13 \pm 199,08$). Javanshir et al[8] riscontrano anche loro una diminuzione significativa della PPT al sito distale (pazienti con cervicalgia $225,0 \pm 78,7$; sani $403,8 \pm 108,2$), mentre Chua et al [7] mostra di fatto un aumento della PPT al sito distale (pazienti con cervicalgia 1041 ± 547 , sani 451 ± 211).

Lo studio Chua et al [7] ha anche trovato delle PPT significativamente più basse confrontando il lato del collo doloroso con l'area di riferimento non dolorosa (coscia) nei pazienti con cervicalgia.

In sintesi vi sono prove miste di iperalgesia secondaria rilevata dalla PPT.

3.2.2 Soglia di dolore al freddo (CPTs)

Cinque studi hanno utilizzato la CPTs. Quattro di questi non hanno trovato nessuna differenza significativa tra pazienti con cervicalgia ed il gruppo di controllo, diversamente, Javanshir et al [8] hanno trovato un abbassamento significativo della CPTs nei pazienti con cervicalgia rispetto al gruppo di controllo (sani) nella zona cervicale ed anche nel sito distale del tibiale anteriore.

In sintesi l'evidenza sembra essere a sfavore di una diminuzione della CPTs e non mostrare quindi iperalgesia secondaria in pazienti con cervicalgia cronica aspecifica.

3.2.3 Soglia di dolore al calore (HPTs)

Non è stata trovata alcuna differenza significativa né da Javanshir et al [8] né da Scott et al [11] tra il gruppo di controllo dei sani e quello con cervicalgia in alcun sito. Johnston et al [9] hanno riscontrato una riduzione significativa dell'HPTS nei lavoratori d'ufficio con dolore lieve rispetto ai sani ed agli impiegati senza dolore. In sintesi l'evidenza è a favore di una mancata riduzione dell'HPTS che denota quindi assenza di iperalgesia secondaria.

3.2.4 Soglia di percezione vibratoria (VPTs)

Due studi hanno utilizzato la soglia di vibrazione. Chien et al [6] non hanno riscontrato differenze significative tra pazienti con cervicalgia cronica aspecifica e il gruppo di controllo (sani) in nessun sito. In generale, Johnston et al [9] hanno riscontrato su ciascun sito testato una diminuita sensibilità nei lavoratori d'ufficio con dolore grave rispetto al gruppo di controllo dei sani e degli impiegati senza dolore. Tuttavia, la soglia di vibrazione risulta significativamente aumentata nel sito del nervo mediano. In conclusione non è stata riscontrata nessuna evidenza esplicita di ipoestesia primaria o secondaria.

3.2.5 Inibizione nocicettiva endogena disfunzionale (CPM)

Due studi hanno utilizzato la risposta di modulazione del dolore condizionata (CPM) [7][13]. La CPM si avvale del principio del "dolore-inibisce-dolore", poiché uno stimolo addizionale (condizionato) doloroso dovrebbe sopprimere il dolore iniziale sperimentato attraverso percorsi di discesa e inibizione adeguatamente funzionanti [36]. La CPM viene calcolata calcolando il volume della diminuzione del dolore nello stimolo del test prima/durante/dopo la somministrazione di uno stimolo doloroso di condizionamento. La sensazione di dolore durante/dopo questo stimolo di condizionamento dovrebbe normalmente essere inferiore a prima, poiché questo stimolo dovrebbe attivare il sistema inibitorio del dolore endogeno.

In ambedue gli articoli non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella risposta alla CPM nell'area distale di riferimento, (coscia, tibiale anteriore) tra pazienti con cervicalgia cronica aspecifica e gruppo di controllo (sani).

Si conclude nuovamente, data la mancanza di evidenza di inibizione nocicettiva endogena disfunzionale, l'assenza di sensibilizzazione centrale.

3.2.6 Altre misurazioni

Determinando le soglie di percezione alla corrente Chien et al [6] non hanno riscontrato differenze significative in alcun sito, tra il gruppo con cervicalgia e quello dei sani, ad eccezione del gomito che mostrava un aumento di soglia nel gruppo con cervicalgia. Questo studio non mostra evidenza di iperalgesia secondaria.

Nello studio di Chua et al [7] non è stata riscontrata alcuna differenza nelle soglie di rilevamento del dolore elettrico (EPT) sull'area di riferimento tra pazienti con cervicalgia ed il gruppo di controllo. Tuttavia, le EPT erano significativamente più alte sul sito del collo del lato doloroso rispetto al lato non doloroso nei pazienti con cervicalgia. Il trapezio aveva EPT significativamente più alte e il viso significativamente inferiori rispetto all'area di riferimento non dolorosa (coscia) nei pazienti con cervicalgia. Questo studio fornisce prove per iperalgesia primaria ma non fornisce alcuna prova per la presenza di iperalgesia secondaria. Alla sensibilità del monofilamento (Von Frey Hair), Scott et al[11], non ha trovato alcuna differenza significativa in nessun sito tra il gruppo con cervicalgia cronica aspecifica e quello di controllo (sani).

4. DISCUSSIONI

Tutti gli articoli inclusi in questa revisione hanno utilizzato metodi e misurazioni diverse per valutare la presenza di caratteristiche CS. Ciò ostacola la formulazione di una semplice conclusione riguardante la presenza di CS in pazienti con cervicalgia cronica aspecifica poiché i risultati sono divergenti. Questa revisione ha incluso otto articoli riguardanti l'argomento, sono quindi necessarie ulteriori ricerche di qualità superiore per approfondire questo tema.

L'ipersensibilità sensoriale, nota come caratteristica di CS, non sembra essere un fenomeno "tutto o niente" [6]. Sembra piuttosto un continuum di meccanismi di elaborazione del dolore alterati in cui i maggiori sintomi di una certa condizione sono accompagnati da cambiamenti più profondi [6]. L'iperalgia da dolore alla pressione nella colonna cervicale è una caratteristica comune della cervicalgia cronica aspecifica, ma l'iperalgia diffusa alla pressione è meno presente in questa popolazione [8][9]. L'iperalgia da dolore alla pressione nella colonna cervicale può essere classificata come ipersensibilità primaria e probabilmente si riflette nella regione neuroanatomica corrispondente alla sensibilizzazione del midollo spinale [10]. Questa iperalgia primaria non si limita solo alle articolazioni cervicali, ma si può trovare anche nei muscoli cervicali (come il trapezio superiore) [10]. Il fatto che l'iperalgia diffusa sia molto meno presente in questi pazienti, rispetto ai pazienti con cervicalgia cronica traumatica, può essere spiegata dal decorso dell'origine primaria del problema al collo. Nei pazienti con cervicalgia traumatica la presenza di un danno specifico scatenante è un fattore determinante di CS rispetto ad una causa idiopatica [37]. Caratteristica della cervicalgia cronica aspecifica è, spesso, la sua natura episodica [38]; ciò potrebbe portare ad interruzioni dell'input nocicettivo e di conseguenza impedire l'insorgere dei processi patofisiologici nel sistema nervoso centrale che sono coinvolti nella CS.

Si potrebbe ipotizzare che la CS si manifesti in pazienti che presentino un'intensità di dolore più alta. In particolare Johnston et al [9] hanno classificato gli impiegati con dolore al collo sulla NDI (Neck Disability Index) e hanno riscontrato solo iperalgia diffusa in soggetti che hanno ottenuto un punteggio ≥ 30 . Al contrario lo studio condotto da Lopez et al [12] riporta dati che non sono

a supporto di questa tesi. Risulta infatti in tale studio che anche il gruppo che presentava caratteristiche neuropatiche (NF), in cui risultava CS, non otteneva punteggi alla NDI superiori a 17 e aveva una VAS inferiore al gruppo che non presentava caratteristiche neuropatiche (No-NF) e che non ha manifestato presenza di CS. Allo stesso modo anche il ROM (Range Of Motion) cervicale tra i due gruppi di pazienti con cervicalgia cronica con NF e No-NF non mostrava differenze[12]. Quindi potrebbero esserci altri fattori che influenzano lo sviluppo di iperalgesia diffusa.

Un aspetto ancora poco indagato in pazienti con cervicalgia cronica aspecifica che potrebbe essere legato o meno all'insorgenza di CS è la presenza di impairment psicologici come il catastrofismo, la kinesiofobia. Ad oggi non risultano presi in considerazione come outcome nei diversi studi, tranne nello studio di Lopez et al[12] dal quale non si evince però alcuna correlazione. Sicuramente è un fattore che andrebbe approfondito per aver maggior chiarezza sull'impatto che possono avere sull'insorgenza o meno di CS.

Le differenze riscontrate negli studi presi in esame possono essere causate da diversi fattori. Innanzitutto, non esiste una definizione precisa della popolazione target descritta in questa revisione. Dovrebbe essere raggiunto un consenso, definendo meglio quali pazienti possono essere inclusi in questa popolazione. È necessaria quindi una descrizione più chiara delle possibili caratteristiche del dolore e definire dei criteri di esclusione uniformi, includendo anche impairment bio-psico-sociali. Questo permetterebbe una selezione più adeguata dei pazienti. Un altro punto importante è la mancanza di un protocollo standard per oggettivare la presenza di CS. Anche utilizzando la stessa misura di prova, sono stati applicati diversi siti di test, che potenzialmente hanno portato a differenze nei risultati e nell'interpretazione. Utilizzando un protocollo standard che comprenda una lista di test specifici (PPTs, CPTs, Hpts, VPTs) e dei criteri di inclusione specifici sarebbe più semplice estrapolare i dati dai vari studi e confrontarli, ottenendo dei risultati più esaustivi.

La stessa CPM viene descritta come una misura avanzata della CS [39] ma attualmente non ci sono informazioni in letteratura della sua validità nella misura della CS.

Inoltre esiste la possibilità che la popolazione descritta come cronica aspecifica

sia ancora troppo eterogenea e richieda la necessità di selezionarne dei sottogruppi, di cui solo alcuni potrebbero sviluppare CS [8]. Per esempio una possibile suddivisione potrebbe essere attuata in base al lavoro svolto (es. lavoratori "d'ufficio" e altre tipologie di lavoro, meno sedentarie).

Anche sulla PPT non vi è ancora consenso sul quando considerare le differenze come reali cambiamenti clinici [10]. Di fatti diversi studi affermano che siano necessarie differenze che vanno dai 123 kPa a 200 kPa (1,2-2 Kg), ma non esistono ancora valori "standard".

È stato sviluppato un metodo clinico per la classificazione generale dei dolori legati alla CS, neuropatico o nocicettivo, basato su un insieme di prove scritte ed opinioni di esperti del dolore di sette paesi [40]. In base a questo metodo per classificare la sensibilizzazione centrale del dolore il primo passo è quello di escludere il dolore neuropatico. Con dolore neuropatico si intende il dolore scatenato come diretta conseguenza di una lesione o di una malattia del sistema somatosensoriale. Il dolore neuropatico può essere periferico o centrale. La localizzazione della disfunzione sensoriale è fondamentale per la distinzione tra sensibilizzazione centrale del dolore neuropatico e non neuropatico. Mentre nel dolore neuropatico la localizzazione della disfunzione sensoriale deve essere neuroanatomicamente logica, nella sensibilizzazione centrale del dolore non neuropatico questa è diffusa in aree non correlate e l'esame clinico rivela un incremento della sensibilità in aree non correlate alla fonte nocicettiva primaria. Una volta esclusa la sensibilizzazione centrale del dolore neuropatico rimangono due opzioni: che il dolore sorga per sensibilizzazione centrale o che sia originato da input periferici che hanno innescato una risposta infiammatoria e quindi un processo di iperalgesia primaria e secondaria. Tre criteri sono stati identificati per guidare il clinico nella valutazione della presenza di sensibilizzazione centrale del dolore. Criterio 1: il dolore è sproporzionato alla natura e all'entità del danno o della patologia. Criterio 2: dolore diffuso in molte aree corporee, allodinia ed iperalgesia. Criterio 3: iperestesia dei sensi non correlati al sistema muscoloscheletrico (es. stimoli elettrici, caldo freddo, stimoli emozionali). Questo criterio può essere valutato utilizzando il Central Sensitization Inventory (CSI) con punteggio da 0 a 100. Un punteggio maggiore o uguale al 40 dà al clinico indicazione a prendere in considerazione la CS. Se il soggetto presenta i tre

criteri menzionati il clinico si orienterà verso la CS ed a sfavore dell'ipotesi nocicettiva.

Applicando questi criteri agli studi da noi analizzati si conclude nuovamente che sono disponibili ad oggi prove contrastanti di dolore da CS in pazienti con cervicalgia cronica aspecifica. Gli studi che riportano un abbassamento della PPT sia nel sito principale che in quello distale [8][9][12] forniscono ipotesi di CS in pazienti con cervicalgia cronica aspecifica. Tuttavia ben quattro studi analizzati hanno riportato risultati contrari, trovando normali la PPT nel sito distale [6][10][11][13]. Inoltre la mancanza di prove chiare per la CPM [7][13] è a supporto dell'idea che la CS non sia una caratteristica della cervicalgia cronica aspecifica. Sulla base delle prove disponibili si può concludere che la CS pare non essere una caratteristica della cervicalgia cronica aspecifica anche se sembra essere presente in un sottogruppo di pazienti.

5. CONCLUSIONI

La letteratura riguardante la presenza di CS in pazienti con cervicalgia cronica aspecifica è scarsa ed i risultati degli studi attualmente a disposizione sono inconcludenti. Risultano infatti dati contraddittori di presenza o meno di CS probabilmente causati da campioni di popolazioni troppo eterogenei e dalla mancanza di un “Gold Standard” per il riconoscimento della CS. Con i risultati attualmente in nostro possesso possiamo affermare che la CS sembrerebbe non essere una caratteristica principale della cervicalgia cronica aspecifica. A causa del ridotto numero degli articoli trovati in merito e in parte alla loro ridotta qualità, è inevitabile affermare che siano necessari ulteriori studi a riguardo che valutino in modo più efficace ed approfondito la correlazione tra CS e pazienti con cervicalgia cronica aspecifica. Questo al fine di fornire un trattamento più adeguato che si concentri maggiormente su un trattamento educativo comportamentale del paziente nel caso in cui la CS risulti una delle caratteristiche principali della cervicalgia cronica aspecifica.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Ferrari R, Russell AS. Regional musculoskeletal conditions: neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(1):57-70
- [2] Fejer, R., Kyvik, K.O., and Hartvigsen, J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J*. 2006; 15: 834–848
- [3] Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll L, Holm L, Cassidy JD, Guzman J, Côté P, Haldeman S, Ammendolia C, Carragee E, Hurwitz E, Nordin M, Peloso P. The burden and determinants of neck pain in the general population. *Eur Spine J* 2008; 17:39-51
- [4] Chiu TTW, Law EYH, Chiu THF. Performance of the Craniocervical Flexion Test in Subjects With and Without Chronic Neck Pain. *J Orthop Sports Phys Ther* • Volume 35 • Number 9 • September 2005
- [5] Malfliet A, Kregel J, Cagnie B, Kuipers M, Dolphens M, Roussel N, Meeus M, Danneels L, Bramer WM, Nijs J. Lack of evidence for central sensitization in idiopathic, non-traumatic neck pain: a systematic review. *Pain Physician*. 2015 May-Jun;18(3):223-36
- [6] Chien A, Sterling M. Sensory hypoaesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain. *Man Ther*. 2010 Feb;15(1):48-53
- [7] Chua NHL, Timmerman H, Vissers KC, OH W-S. Multi-modal quantitative sensory testing in patients with unilateral chronic neck pain: An exploratory study. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2012; 20:292-299
- [8] Javanshir K, Ortega-Santiago R, Mohseni-Bandpei MA, Miangolarra-Page JC, Fernández-de-Las-Peñas C . Exploration of somatosensory impairments in

subjects with mechanical idiopathic neckpain: A preliminary study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2010 Sep;33(7):493-9

[9] Johnston V, Jimmieson NL, Jull G, Souvlis T. Quantitative sensory measures distinguish office workers with varying levels of neck pain and disability. *Pain.* 2008 Jul 15;137(2):257-65. Epub 2007 Oct 25.

[10] La Touche R, Fernández-de-Las-Peñas C, Fernández-Carnero J, Díaz-Parreño S, Paris-Alemany A, Arendt-Nielsen L. Bilateral mechanical-pain sensitivity over the trigeminal region in patients with chronic mechanical neck pain. *J Pain.* 2010 Mar;11(3):256-63

[11] Scott D, Jull G, Sterling M. Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain. *Clin J Pain.* 2005 Mar-Apr;21(2):175-81

[12] Lopez-de-Uralde-Villanueva I, Beltran-Alacreu H, Fernandez-Carnero J, Kindelan-Calvo P, La Touche R. Widespread pressure pain hyperalgesia in chronic nonspecific neck pain with neuropathic features: a descriptive cross-sectional study. *Pain Physician.* 2016 Feb;19(2):77-88

[13] Coppieters I, De Pauw R, Kregel J, Malfliet A, Goubert D, Lenoir D, Cagnie B, Meeus M. Differences Between Women With Traumatic and Idiopathic Chronic Neck Pain and Women Without Neck Pain: Interrelationships Among Disability, Cognitive Deficits, and Central Sensitization. *Phys Ther.* 2017 Mar 1;97(3):338-353

[14] Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analysis. 3rd Symposium on Systematic Reviews: Beyond the Basics. www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp, Oxford, 2000

[15] Woolf CJ (2011) Central sensitization: implications for the diagnosis and

treatment of pain. *Pain* 152:S2–S15

[16] Meyer RA, Campbell IT, Raja SN (1995) Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 13–44

[17] Dean BJ, Gwilym SE, Carr AJ (2013) Why does my shoulder hurt? A review of the neuroanatomical and biochemical basis of shoulder pain. *Br J Sports Med* 47:1095–1104

[18] Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y (2014) Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain* 155:663–665

[19] Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Central hypersensitivity in chronic pain: mechanisms and clinical implications. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2006; 17:287–302

[20] Petersen-Felix S, Curatolo M. Neuroplasticity – an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132:273–278.

[21] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep; 10(9):895–926

[22] Fernandez-Carnero J, Fernandez-de-Las-Penas C, de la Llave-Rincon AI, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in unilateral epicondylalgia: a blinded, controlled study. *Clin JPain*. 2009; 25(7):555–561. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA (2010)

[23] Maixner W, Fillingim R, Sigurdsson A, Kincaid S, Silva S. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain*. 1998; 76:71–81

- [24] Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice AS. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain*. 2016 Nov;157(11):2410-2419. Review.
- [25] Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain*. 2001; 93(2):107–114. [PubMed: 11427321]
- [26] Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010; 149(3):573–581
- [27] Schliessbach J, Siegenthaler A, Streitberger K, et al (2013). The prevalence of widespread central hypersensitivity in chronic pain patients. *Eur J Pain* 17:1502–1510
- [28] Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*. 2003; 105(3):403–413
- [29] Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. *Curr Rheumatol Rep*. 2002; 4(4):313–321
- [30] Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(10):599–606
- [31] Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain*. 2009; 10(6):556–572
- [32] Vanderweeën L, Oostendorp RA, Vaes P, Duquet W. Pressure algometry in manual therapy. *Man Ther*. 1996; 1(5):258–265

[33] Coronado RA, Kindler LL, Valencia C, George SZ. Thermal and pressure pain sensitivity in patients with unilateral shoulder pain: comparison of involved and uninvolved sides. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011; 41(3):165–173

[34] Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, et al. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2006;26:940–948
[35] Maffei L, Premrou V, Roldan P, Copetti M, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Vibration perception threshold in the screening of sensorimotor distal symmetric polyneuropathy: the need of more accurate age-specific reference values. *J Diabetes Sci Technol.* 2014 May;8(3):621-2.

[36] Goubert D, Danneels L, Cagnie B, Van Oosterwijck J, Kolba K, Noyez H, Meeus M. Effect of pain induction or pain reduction on conditioned pain modulation in adults: A systematic review. *Pain Practice* 2014; [EPub ahead of Print

[37] Defrin R, Shachal-Shiffer M, Hadgadg M, Peretz C. Quantitative somatosensory testing of warm and heat-pain thresholds: the effect of body region and testing method. *Clin J Pain.* 2006 Feb;22(2):130-6

[38] Guzman J, Hurwitz E, Carroll L, Haldeman S, Côté P, Carragee E, Peloso P, van der Velde G, Holm L, Hogg-Johnson S, Nordin M, Cassidy JD. A new conceptual model of neck pain. *Eur Spine J* 2008; 17:14-23

[39] Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain* 2009; 144:16-19

[40] Nijs J T-CR, van Wilgen CP, Lluch Girbés E, Struyf F, Roussel N, Van Oosterwijck J, Daenen L, Kuppens K, Vanderweeën L, Hermans L, Beckwée D, Voogt L, Clark J, Moloney N, Meeus M. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: Criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician* 2014; in press.

[41] Walton DM, Levesque L, Payne M, Schick J. Clinical pressure pain threshold testing in neck pain: comparing protocols, responsiveness, and association with psychological variables. *Phys Ther.* 2015 Nov;95(11):1536-46.

[42] Tilley P, Bisset L. The Reliability and Validity of Using Ice to Measure Cold Pain Threshold. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7640649

APPENDICE "A"

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - A) yes, with independent validation**
 - B) yes, eg record linkage or based on self reports
 - C) no description
- 2) representativeness of the cases
 - A) consecutive or obviously representative series of cases**
 - B) potential for selection biases or not stated
- 3) selection of controls
 - A) community controls**
 - B) hospital controls
 - C) no description
- 4) definition of controls
 - A) no history of disease (endpoint) ↓**
 - B) no description of source

Comparability

- 5) comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - A) study controls for _____ (select the most important factor.)**
 - B) study controls for any additional factor ↓ (this criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 6) ascertainment of exposure
 - A) secure record (eg surgical records)**
 - B) structured interview where blind to case/control status ↓
 - C) interview not blinded to case/control status
 - D) written self report or medical record only
 - E) no description
- 7) same method of ascertainment for cases and controls
 - A) yes**
 - B) no
- 8) non-response rate
 - A) same rate for both groups**
 - B) non respondents described
 - C) rate different and no designation