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:

Marco Piazza

Relatore:

Dott. Andrea Dell'Isola

Sommario

Abstract 4
Introduzione 6
Scopo dello studio 6
Background – Neck pain 7
Neck pain acuto e neck pain cronico: il fattore temporale 7
Epidemiologia 8
Prevalenza 8
Incidenza 8
Cronicizzazione 9
Eziopatogenesi 10
INP cronico (CINP) e WAD cronico (CWAD) 10
Classificazione del neck pain e meccanismi di dolore 11
Sensibilizzazione Centrale (SC) 12
Manifestazioni cliniche della SC 14
SC e Neck pain 15
Materiali e Metodi 16
Strategia della ricerca in letteratura 16
Criteri di inclusione ed esclusione 17
Valutazione qualitativa (rischio di bias) 18
Risultati 19
Valutazione qualitativa 20
Caratteristiche degli studi 21
Pressure pain thresholds (PPTs) 29
Confronto tra CINP e Controlli sani 29
Confronto tra CINP e WAD 29
CINP *vs.* CWAD *vs.* controlli sani 29
Neck pain acuto *vs*. neck cronico *vs.* controlli sani 30
Neck pain senza disabilità *vs.* neck pain con dolore lieve e disabilità *vs.* neck pain con dolore moderato/severo e disabilità *vs.* controlli sani 30

CINP *vs.* CINP con segni neurologici *vs.* controlli sani 30
Cold pain thresholds (CPTs) o Cold Detection Thresholds (CDT) 30
Conditioned Pain Modulation (CPM) 31
Heat Pain Thresholds (HPTs) 31
Vibration Thresholds (VTs) 31
Electric Pain Detection Thresholds (EPDT) 32
Wind-up ratio (WUR) 32
Discussioni 44
Caratteristiche di SC nei pazienti CINP 44
Confronto tra gruppi 46
Conclusioni 48
Bibliografia 49

Abstract

Background – Il dolore al collo (neck pain) è una condizione frequente nella popolazione mondiale (30%-50%). La maggior parte degli adulti sperimenta questa sintomatologia in acuto almeno una volta all'anno e circa il 10-15% presenta cronicizzazione dei sintomi con conseguente elevato impatto socio-economico ed assistenziale. Data l'eziologia in molti casi sconosciuta, è più corretto parlare di neck pain cronico aspecifico o idiopatico (CINP): una situazione disabilitante in cui più del 50% dei pazienti mostra segni di disabilità moderata a lungo termine. La sensibilizzazione centrale (SC) è uno stato di ipereccitabilità ed alterata responsività neuronale dei neuroni spinali che determina un'aumentata responsività a diversi stimoli tra i quali la pressione meccanica, il freddo, il caldo e gli stimoli elettrici. Se il sistema nervoso è sensibilizzato il dolore può manifestarsi anche in assenza di danno tissutale. In letteratura vi è sempre maggiore evidenza della presenza di SC in molte condizioni di dolore cronico, specialmente nel neck pain di origine traumatica, mentre non è ancora ben chiara la presenza di SC nei pazienti CINP. La comprensione dell'eventuale alterazione dei pattern di dolore potrebbe migliorare le modalità di approccio clinico-terapeutico ed incrementare l'efficacia del percorso riabilitativo.

Obiettivi – Lo scopo di questa revisione è quello di delineare un profilo dei segni e sintomi associati alla SC in soggetti con neck pain cronico idiopatico (CINP) e di confrontare tali peculiarità con quelle dei soggetti CINP senza SC o dei soggetti con esiti cornici di colpo di frusta (CWAD) – al fine di individuare se esse siano rilevanti, o marginali, nell'influenzare l'esito del trattamento riabilitativo.

Metodi – È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura esistente e rilevante attraverso le principali banche dati biomediche Pubmed, Cochrane, Google Scholar e Trip Medical Database rispetto all'individuazione delle caratteristiche peculiari dei soggetti CINP che presentano segni di SC. Sono stati analizzati tutti i titoli e gli abstract per identificare gli articoli rilevanti. Un articolo veniva considerato eleggibile se rispettava i seguenti criteri di inclusione: (1) la popolazione era costituita da persone adulte (>18 anni) con diagnosi di neck pain cronico idiopatico (presente da >3 mesi), (2) l'articolo doveva riportare la misura di variabili cliniche riconducibili alla sensibilizzazione centrale, (3) l'articolo doveva essere completo di full-text o essere una ricerca originale (venivano esclusi abstract, case-reports, revisioni, meta-analisi, lettere ed editoriali, articoli di opinione, linee guida senza specifici

riferimenti al neck pain o senza metodologia specifica indicata). Dopodiché è stata condotta una valutazione qualitativa per la rilevazione di fonti di bias attraverso l'applicazione di una versione modificata della Newcastle-Ottawa Scale (NOS), per individuare eventuali bias di selezione, informazione e fattori confondenti che potessero influenzare i risultati finali.

Risultati - Dieci articoli sono stati ritenuti eleggibili dopo lo screening dei titoli, abstract e full-text per i criteri di inclusione ed esclusione. Tutti gli studi erano caso-controllo. Dall'analisi del confronto tra i dati dei soggetti CINP, CWAD e CINP senza SC, risulta difficile delineare a priori un vero e proprio profilo dei segni e sintomi associati alla SC in quanto soltanto tre studi su dieci hanno riportato l'esistenza di segni di SC in pazienti CINP e le caratteristiche dei soggetti inclusi in tali studi erano tra loro non omogenee. Tuttavia, nonostante la mancanza di omogeneità nella popolazione analizzata, è stato possibile individuare alcuni tratti peculiari che potrebbero far ipotizzare la presenza di segni di SC in pazienti CINP: sesso femminile, età e alti livelli di disabilità.

Conclusioni – Dai risultati di questa revisione è possibile affermare che nei soggetti CINP sono presenti alcuni segni e sintomi che possono essere ricondotti alla presenza di SC: sesso femminile, età compresa tra la IV e V decade, unilateralità e lunga durata dei sintomi ed elevati valori di disabilità. L'entità e la frequenza di tali manifestazioni risultano essere tuttavia moderate, soprattutto se confrontate con i soggetti CWAD. Si può quindi affermare che la SC non sia un processo "tutto o nulla" bensì una situazione più complessa di alterazione dei meccanismi del dolore in cui determinate manifestazioni sottendono cambiamenti più profondi. Nei soggetti CINP che presentano questi segni e sintomi, dunque, sembra essere raccomandabile utilizzare un approccio terapeutico che dia ampio spazio al trattamento cognitivo-comportamentale.

Introduzione

Il dolore al collo (neck pain) è una condizione frequente [1]. Nella popolazione mondiale, tra il 30% e il 50% degli adulti sperimenta questa sintomatologia almeno una volta all'anno [2]. Se il neck pain migliorerà, recidiverà, tenderà a cronicizzare o a peggiorare, è una domanda importante che si pongono non solo le persone che soffrono di questa problematica e coloro che li curano, ma anche i ricercatori e i *policy makers* dato il notevole impatto socio-economico di questa problematica. La conoscenza dell'evoluzione del neck pain aiuta a guidare le aspettative dei pazienti e del personale sanitario che se ne prende cura e a determinare l'efficacia degli interventi stabilendo se un particolare trattamento sia in grado di migliorare (o peggiorare) il normale corso della patologia. Analogamente, comprendere a fondo quali caratteristiche peculiari abbiano i soggetti con neck pain e cosa influenzi la sua evoluzione (ovvero comprenderne i fattori prognostici), può essere utile sia al paziente per introdurre cambiamenti del proprio stile di vita realmente finalizzati a migliorare il proprio stato di salute, che a coloro che se ne prendono cura: infatti può permettere di introdurre politiche sanitarie più efficaci per la prevenzione e la gestione del problema [3].

La disponibilità delle informazioni riguardo i fattori di rischio e fattori associati può fornire strategie preventive e comportamentali con lo scopo di identificare e classificare gli individui che nella popolazione hanno maggior rischio di sviluppare neck pain cronico. A livello clinico, la comprensione dei tratti caratteristici del neck pain – dalla sua eziopatologia ai suoi aspetti più specifici – potrebbe di migliorare le modalità di approccio clinico-terapeutico ed incrementare l'efficacia del trattamento riabilitativo portando ad una più efficiente riduzione dei livelli di dolore e disabilità.

Scopo dello studio

Lo scopo di questa revisione è quello di delineare un profilo dei segni e sintomi associati alla SC in soggetti con neck pain cronico idiopatico (CINP) e di confrontare tali peculiarità con quelle dei soggetti CINP senza SC o dei soggetti con esiti cronici di colpo di frusta (CWAD) – al fine di individuare se esse siano rilevanti, o marginali, nell'influenzare l'esito del trattamento riabilitativo.

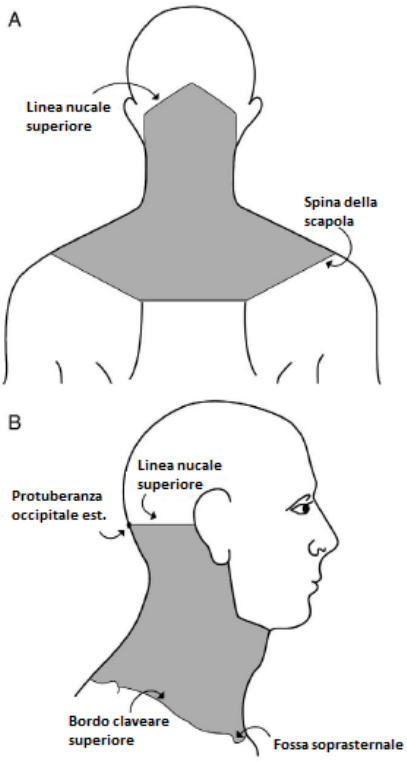

Figura 1 – La regione anatomica del collo da una visione posteriore (A) e da una visione laterale (B), secondo la definizione del "The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and its Associated Disorders"

Background – Neck pain

Il neck pain è una sensazione soggettiva e personale di fastidio o di dolore più intenso, localizzato nella regione cervicale, ovvero nell'area compresa tra la spina della scapola e la linea nucale superiore (Fig. 1). Questo termine generalmente si riferisce ad un dolore nella regione posteriore o laterale del collo e può irradiarsi alla testa, al tronco e agli arti superiori [4].

Il neck pain viene classificato seguendo diversi criteri: molti autori approcciano lo studio del neck pain ricercandone un substrato patologico che possa essere facilmente individuato e trattato (disordini a carico di ossa, legamenti, articolazioni, muscoli che possano essere causa di dolore al collo); altri sembrano considerare il neck pain nella sua natura priva di una problematica organica ed influenzata da fattori psicosociali e sociali, altri ancora utilizzano la severità e la durata dei sintomi come parametro di riferimento. Vi è, poi, la tendenza a classificare il neck pain in base alla sua eziologia e collegarlo in modo univoco ad episodi o eventi improvvisi che possono averne determinato l'insorgenza o le cause, come il colpo di frusta (whiplash) e la sindrome che ne consegue [5-7], il neck pain occupazionale – ovvero associato a fattori lavorativi [6], il neck pain dovuto a cause sportive e il neck pain di origine sconosciuta, ossia idiopatico [8]. Anche se la vera eziologia del neck pain è molto discussa, è chiaro che si tratti di una patologia con una influenza multifattoriale con fattori contribuenti sia fisici che psicologici, sia ambientali che personali [4, 9].

Neck pain acuto e neck pain cronico: il fattore temporale

Per quanto riguarda il criterio della durata dei sintomo, si parla di neck pain acuto se è presente da meno di 6 settimane, subacuto da 6 a 12 settimane e cronico se dura da più di tre mesi [10]. La durata è probabilmente il miglior fattore predittivo di outcome. Analizzando diversi tipi di trattamenti, si è visto che la minor durata era spesso associata ad una prognosi migliore [11-13]. Vi è, al contrario, una forte relazione tra la durata maggiore e la prognosi più scarsa soprattutto negli studi di coorte che riportano un notevole impatto della patologia

con rilevamento di una sintomatologia più intensa alla prima valutazione dei pazienti e maggiori livelli di disabilità [14].

Il neck pain acuto ha prognosi benigna nella maggior parte dei casi ma circa il 20% dei pazienti tende a soffrire di dolore persistente [15]. Nei soggetti che presentano un episodio di dolore cervicale, tra il 50% e l'85% di questi presenterà nuovamente episodi di neck pain nei cinque anni successivi [16]. Quando questa sintomatologia persiste per oltre tre mesi si parla di neck pain cronico [15] e accade nel 10% - 15% dei soggetti [17].

Epidemiologia

Prevalenza

Il neck pain è una alterazione sintomatica del sistema muscoloscheletrico [18-20] ed è una delle più comuni cause di disabilità con importanti conseguenze economiche che si registrano nell'aumento degli accessi agli istituti di cura e nell'assenteismo dal lavoro pari al 10% [21]. Questa condizione patologica ha una elevata prevalenza mondiale, con i tassi maggiori rilevati in nord America ed Europa occidentale [22]. La prevalenza totale del neck pain nella popolazione generale varia tra 0.4% e 86.8% (con una media di 23.1%) mentre quella puntuale ha un range tra 0.4% e 41.5% (media di 14.4%). La prevalenza risulta essere generalmente più elevata nelle donne, nelle nazioni industrializzate rispetto a quelle a reddito non elevato, e nelle aree urbane rispetto a quelle rurali [23].

Incidenza

Il neck pain sta diventando una problematica sempre più diffusa nel mondo. Ha un impatto considerevole sugli individui, le loro famiglie, la comunità, i sistemi sanitari e sul lavoro. L'incidenza annuale del neck pain nella popolazione generale varia tra il 10.4% e il 21.3% [2]; nei lavoratori, l'incidenza maggiore è osservata nelle donne di età compresa tra i 35 e i 49 anni [23] e nei soggetti che lavorano in ufficio e a computer i quali, nello specifico, hanno una incidenza annuale di neck pain pari al 57% negli USA, al 36% in Svezia e 34% in Finlandia. Gli stessi autori hanno riportato una elevata incidenza del neck pain anche tra gli operatori sanitari e i conducenti di autobus [24].

Mentre alcuni studi hanno riportato un tasso di guarigione tra il 33% e il 65% della popolazione colpita da neck pain ad un anno di distanza, in molti altri studi è stato descritto un andamento ricorrente nella vita di alcuni individui per cui è possibile affermare che le recidive sono frequenti: la maggior parte degli studi condotti indica che circa la metà o

addirittura il 75% della popolazione che ha sofferto di neck pain una volta nella vita, tenderà ad avere una recidiva nel periodo compreso tra l'anno e i cinque anni successivi [25] o a sviluppare sintomi cronici [8].

Cronicizzazione

I fattori prognostici che possono ritardare la risoluzione dei sintomi o essere predittivi di maggior rischio di sviluppare cronicizzazione sono l'età (IV decade), la durata del sintomo prima di effettuare cure sanitarie, la tendenza alla somatizzazione del dolore, lo scarso supporto sociale e una ridotta partecipazione sociale. A questo riguardo però non esistono dati statistici sufficientemente rilevanti che supportino solidamente tali affermazioni [26].

Attraverso l'applicazione del Chronic Pain Questionnaire [27], gli studi canadesi sulla popolazione hanno rilevato che solo il 36.6% (di coloro che avevano un dolore significativo alla prima misurazione) era riuscito a guarire completamente nell'anno successivo, mentre il 37.3% non aveva riportato miglioramenti nell'intensità o nella disabilità causata (definita in questo contesto attraverso il numero di giorni di assenza dal lavoro e/o come limitazione delle attività della vita quotidiana). In questo stesso studio il 32.7% di coloro con dolore inizialmente intenso e/o neck pain disabilitante (ossia che interferiva nelle attività della vita quotidiana), riportava miglioramenti senza completa risoluzione e il 9.9% di coloro che inizialmente non avevano un neck pain disabilitante, riportava invece un dolore disabilitante alla rivalutazione al follow-up [27]. Cote´ P et al. hanno riportato un andamento ricorrente del neck pain (guarigione seguita da peggioramento ciclici) in circa il 25% di coloro che riferivano un neck pain e che avevano poi sperimentato la guarigione nel periodo di tempo intercorso prima del follow-up [17]. I dati descritti erano simili anche per gli studi condotti nei Paesi Bassi sulla popolazione di pazienti che si rivolgevano a cliniche di cura o ospedali accusando l'insorgenza di neck pain nell'ultimo periodo: questi pazienti mostravano una guarigione completa nel 32% dei casi [28]. In un campione della popolazione svedese, il 22% degli uomini e il 15% delle donne che si erano rivolti ad un professionista o ad un istituto di cura, non riportavano ulteriori episodi di neck pain alla rivalutazione 5 anni dopo, anche se molti di loro (il 75% degli uomini e il 59% delle donne) avevano avuto episodi di neck pain di intensità minore nel corso di quel periodo [3]. Riassumendo, quindi, circa il 10% - 15% della popolazione presenta neck pain cronico, i sintomi sono più comuni tra le donne e il picco si ha nella quarta decade (22% rispetto al 16% degli uomini) [29].

Eziopatogenesi

Il neck pain può essere classificato, sulla base della sua eziologia, in tre differenti categorie: neck pain specifico, neck pain traumatico e neck pain idiopatico (non traumatico, aspecifico o INP). Mentre nel neck pain specifico e in quello traumatico è possibile individuare nel primo caso un substrato patologico determinante, agendo sul quale si può ottenere una completa remissione dei sintomi, nel secondo caso una causa scatenante – solitamente un whiplash -, nel INP tale substrato non è riconoscibile e, se la sintomatologia dura da più di tre mesi – esso prende il nome di CINP. Nel INP, spesso non vi sono meccanismi patologici strutturali che possano essere dimostrati ed il quadro di imaging radiologico correla in modo scarso con i sintomi del paziente [30-32]. Il neck pain presenta, infatti, eziologia multifattoriale i cui fattori di rischio principali sono il genere femminile, bassi livelli di scolarizzazione, stress fisico e mentale al lavoro, episodi pregressi e gesti ripetuti in flessione e rotazione. Tali fattori possono essere suddivisi in non modificabili (i.e. età, sesso, etc.) e modificabili (i.e. fumo o esposizione al tabacco, bassi livelli di attività fisica, scarso supporto sociale, lavoro sedentario, ripetitivo e di precisione) [16].

Per meglio individuare le possibilità e modalità di trattamento, nei pazienti con dolore al collo cronico, risulta utile identificare i fattori correlati al dolore e alla disabilità. Alcuni studi hanno, inoltre, dimostrato che alti livelli di catastrofizzazione e paura correlata al dolore sono associabili ad un aumento di livello del dolore e di disabilità [33]. Il dolore cronico sembrerebbe essere associato quindi anche a fattori di tipo psicosociale.

INP cronico (CINP) e WAD cronico (CWAD)

Negli ultimi anni si assiste sempre di più alla necessità di classificare le diverse tipologie di neck pain in modo da poterle confrontare e di rendere più semplice ed immediata la classificazione dei pazienti. Si tratta di una esigenza clinica al fine di definire i tratti caratteristici di ogni soggetto per permettere un approccio mirato durante il trattamento riabilitativo e di prevedere, con aumentata probabilità, la prognosi funzionale dei soggetti stessi. Nello specifico, per quanto riguarda la sintomatologia del neck pain cronico, questa revisione si concentra sull'analisi di due macrocategorie al fine di confrontarne i tratti e comprendere se questi possano influenzare il trattamento e la prognosi riabilitativa: il neck pain idiopatico cronico e la sindrome da disturbi associati al whiplash cronica.

Iniziamo, qui, con il darne una prima definizione così come riportata da Coppieters et al [32].

Il CINP è definito come un neck pain che dura da più di tre mesi senza la presenza di cause di insorgenza specifiche come ad esempio un trauma, un'ernia cervicale con sintomi clinici o una radicolopatia. La persistenza del dolore nei CINP, è un argomento scarsamente trattato in letteratura ed il numero di studi scientifici che ne parla è limitato.

Il CWAD è caratterizzato anche esso dal perdurare del dolore da più di tre mesi, ma la causa primaria è individuata in un colpo di frusta conseguente ad incidente automobilistico. Il trauma e l'impatto indiretto al rachide cervicale possono portare allo sviluppo di varie manifestazioni cliniche di entità molto grave. Oltre al dolore persistente, i sintomi principali lamentati da soggetti CWAD sono difficoltà nel concentrarsi, problemi psicologici, fatica, mal di testa e ridotta qualità della vita.

Classificazione del neck pain e meccanismi di dolore

Il neck pain cronico, in tutte le manifestazioni appena incontrate, è un problema molto frequente [34] ma la sua patofisiologia resta ancora poco conosciuta. Spesso non è possibile riconoscere un patologia strutturale [30, 35] e gli esiti delle indagini radiografiche sono più correlabili con l'età del paziente piuttosto che con la sintomatologia riferita [30, 31, 36].

In letteratura sono state proposte diverse modalità per classificare il neck pain.

Si riporta una divisione in 3 diverse categorie proposta da Guzman et al. [4]:

1. Assenza di neck pain: il soggetto risponde negativamente a tutte le domande che riguardano la presenza di sintomi di neck pain o ad esso associabili.
2. Neck pain che non interferisce con la vita quotidiana: la presenza di neck pain e/o di una sintomatologia associata si elicita nell'individuo ma non sono necessari interventi per la sua risoluzione o il paziente non li cerca e riferisce che il dolore non determina restrizioni o cambiamenti nelle sue attività o nella sua partecipazione sociale.
3. Neck pain che interferisce con la vita quotidiana: la presenza di neck pain o di disturbi associati si elicita nell'individuo e determina il suo rivolgersi presso un istituto di cura per avere assistenza; inoltre il paziente riferisce che la sintomatologia è limitante le sue attività della vita quotidiana e la sua partecipazione sociale.

Queste tre categorie si sono rivelate, però, insufficienti per interpretare la letteratura scientifica in modo esaustivo rispetto al neck pain e ai suoi sintomi associati [23].

Esiste, invece, un nuovo modello concettuale, sviluppato sempre da Guzman et al., e proposto dalla Neck Pain Task Force, che porta ad affrontare la problematica attraverso un approccio biopsicosociale [4] permettendo di descriverne la natura multifattoriale. Tale

modello consente di integrare l'epidemiologia del disturbo con il suo management allo scopo di facilitare la classificazione e la gestione del paziente.

Il modello, illustrato nella figura 2 ha come fulcro la gestione dell'esperienza di dolore cervicale dei singoli soggetti e l'impatto che la stessa ha sulla persona è descritto in termini di impairment (cambiamenti nelle strutture e funzioni corporee) di attività (compiti motori che l'individuo può compiere) e di partecipazione (relazione nelle situazioni della vita) con riferimento al modello di salute proposto dall'International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Un altro elemento fondamentale che compare è l'approccio che ogni singolo soggetto può mettere in atto rispetto gestione della propria condizione di salute e alle possibilità di trattamento.

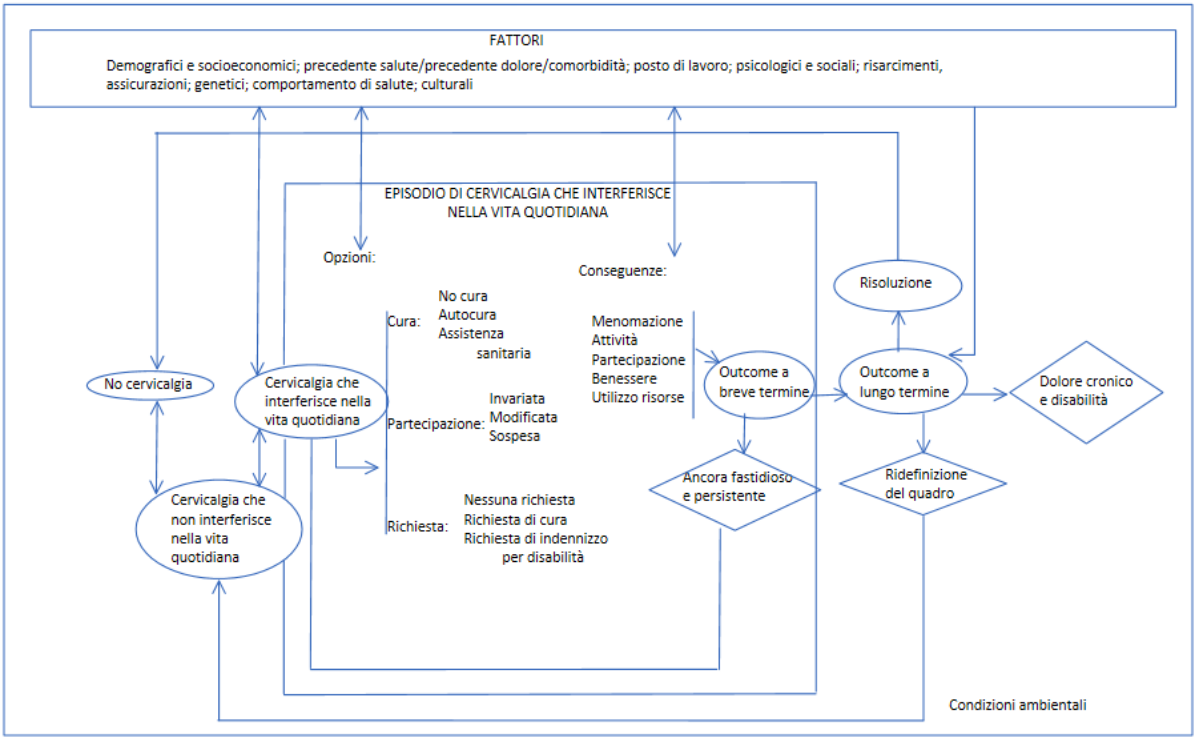

Figura 2 – Modello concettuale proposto dalla Neck Pain Task Force per la gestione e management del neck pain [4]

Sensibilizzazione Centrale (SC)

Il dolore acuto nocicettivo è una sensazione fisiologica di sofferenza risultante dall'attivazione di pattern nocicettivi da parte di stimoli periferici afferenti (stimoli nocicettivi) di intensità sufficiente a determinare un danno tissutale reale o potenziale [37]. La nocicezione, ovvero l'identificazione degli stimoli nocicettivi [38], è un processo di protezione che aiuta a prevenire le lesioni tissutali generando sia un riflesso di evitamento dallo stimolo che una sensazione così spiacevole da innescare una serie di strategie

comportamentali per evitare, anche in futuro, il contatto con questo tipo di stimolo. Un ulteriore fenomeno che accentua questa funzione protettiva è la sensibilizzazione del sistema nocicettivo. Essa prende il nome di sensibilizzazione periferica, o primaria, ed avviene a livello dei nocicettori periferici dopo la presentazione di stimoli nocicettivi intensi ripetuti nel tempo, tale da determinarne una riduzione della soglia di attivazione ed una amplificazione delle risposte [39-41]. In assenza di una lesione tissutale attiva, questo stato di aumentato arousal sensitivo ritorna a valori normali e sono necessari nuovi stimoli nocicettivi ad alta intensità per riattivare il pattern nocicettivo; il fenomeno è, quindi, duraturo nel tempo ma non permanente.

La sensibilizzazione periferica è adattativa e predispone il sistema ad una situazione di preallerta in condizioni in cui vi è un alto rischio di danno; avviene quando le terminazioni periferiche dei neuroni sensitivi primari ad alta soglia vengono esposti a mediatori infiammatori e a tessuti danneggiati [42]. Anche se la sensibilizzazione periferica contribuisce certamente alla sensibilizzazione del sistema nocicettivo e quindi alla ipersensibilità al dolore nei siti di infiammazione (iperalgesia primaria), essa rappresenta tuttavia una forma di dolore elicitata dall'attivazione dei nocicettori – anche se a bassa soglia per via della aumentata sensibilità di trasduzione periferica – e generalmente richiede che sia presente ed attiva una patologia periferica per il suo mantenimento. Apparentemente la sensibilizzazione periferica gioca un maggior ruolo nella alterazione della soglia termica ed uno minore in quella meccanica, che risulta essere invece una caratteristica primaria della sensibilizzazione centrale [43].

La presenza di uno stimolo doloroso persistente può portare a cambiamenti funzionali a livello del sistema nervoso centrale (SNC) come un'aumentata eccitabilità ed alterata responsività neuronale [44]. Questi cambiamenti possono permanere a lungo anche dopo la rimozione dello stimolo nocicettivo [45, 46]. Questo processo e questo stato di ipereccitabilità dei neuroni spinali prendono, insieme, il nome di sensibilizzazione centrale (SC) [44, 47]. La SC comprende processi cerebrali alterati [48], disfunzione del meccanismo di inibizione discendente del dolore [49], aumentata attività dei pattern facilitatori del dolore, sommazione temporale del dolore secondario o wind-up [48, 50] e potenziamento a lungo termine delle sinapsi neuronali nella corteccia cingolata anteriore. Il risultato dei processi coinvolti nella SC è un'aumentata responsività a diversi stimoli tra i quali la pressione meccanica [51], la presenza sostanze chimiche e freddo [52], caldo [49] e stimoli elettrici [51, 53]. Infatti, quando il sistema nervoso è sensibilizzato il dolore può manifestarsi anche in

assenza di danno tissutale. Questo può spiegare la discrepanza tra l'assenza di un danno tissutale evidente e la persistenza del dolore riferito [54]. Il dolore quindi non è più relativo allo stimolo periferico presentato in termini di intensità e/o durata – così come succedeva per il dolore acuto -, ma anzi rappresenta uno stato di anormale responsività o di aumentato guadagno del sistema nocicettivo: il dolore è effettivamente generato da un cambiamento nel SNC che, a sua volta, modifica il tipo di risposta all'input sensoriale invece che essere proporzionato alla presenza dello stimolo nocicettivo periferico. Secondo quanto appena detto, la SC rappresenta uno shift funzionale nel sistema somatosensoriale da una nocicezione ad alta soglia ad una ipersensibilità dolorifica a bassa soglia. Clinicamente il soggetto, in questi casi, riferisce dolore anche in assenza di una patologia periferica o di uno stimolo nocicettivo.

In letteratura è presente una sempre maggiore evidenza di SC ed alterazione dei meccanismi endogeni di modulazione del dolore in molte condizioni croniche come la fibromialgia [51], il mal di schiena (LBP) [55], l'osteoartrosi [56], l'artrite reumatoide [57, 58], il CWAD, il CINP [59], la sindrome del tunnel carpale [58] e la tendinopatia laterale di gomito[60].

Manifestazioni cliniche della SC

Le manifestazioni clinicamente misurabili della SC sono: un cambiamento nella soglia di dolore pressorio (dall'inglese Pressure Pain thresholds o PPTs) [61] – ad esempio una aumentata sensibilità alla palpazione manuale con segni quali iperalgesia (aumentata risposta ad uno stimolo doloroso) o allodinia (risposta dolorosa ad uno stimolo non doloroso) -, nella soglia di dolore termico (dall'inglese Thermal Pain Thresholds o TPTs) [62], nella soglia di individuazione di uno stimolo vibratorio (dall'inglese Vibrotactile Stimulus Detection Thresholds o VSDTs) [63], e nella soglia di individuazione di uno stimolo elettrocutaneo (dall'inglese Electrocutaneous Stimulus Detection Thresholds o ESDTs) [30].

Sfortunatamente non esiste un Gold Standard per la valutazione della ipereccitabilità centrale; una attenta intervista al paziente insieme ad una altrettanto dettagliata anamnesi, possono fornire dettagli sulla presenza di questo fenomeno; tra questi segni si riconoscono: alti livelli di dolore e disabilità, alta irritabilità dei sintomi, presenza di allodinia e disturbi del sonno [64].

La SC non è una condizione caratterizzante tutti i tipi di neck pain. Essa si manifesta più frequentemente in caso di dolore cronico e, più nello specifico, in pazienti con esiti di whiplash [36]. In caso di INP, invece, sono stati rilevati prevalentemente segni di

ipersensibilità localizzata alla regione cervicale: tali segni sembrano dunque rispecchiare una situazione di sensibilizzazione locale segmentale (sensibilizzazione primaria) ma non di SC [9].

SC e Neck pain

Nei pazienti con neck pain che presentano caratteristiche di SC, essa si manifesta a livello segmentario sia in regioni prossimali come la cervicale che distalmente in siti remoti [65] quali gli arti superiori o inferiori [56]. Nel caso di dolore cervicale, la SC a livello del collo può rispecchiare una sensibilizzazione dei nocicettori periferici con una presentazione tardiva di ipersensibilità diffusa, segno di una incrementata attivazione dei meccanismi centrali di elaborazione del dolore [30, 31]. Come anticipato, la SC si manifesta più frequentemente in caso di whiplash o di radicolopatia cervicale con una ipersensibilità diffusa sia termica che meccanica (ridotte PPTs e VSDTs) [36], mentre in caso di INP, sembra essere limitata all'area del collo con poche evidenze riguardanti la diffusione in aree remote del corpo [59, 62].

Scott et al. [65] hanno mostrato, tuttavia, che lo stato di ipereccitabilità presente nei soggetti con INP sembrava essere diffuso – anche se in misura molto ridotta – anche a siti remoti quali il muscolo tibiale anteriore [9].

Materiali e Metodi

Strategia della ricerca in letteratura

Sono state interrogate le principali banche dati biomediche Pubmed, Cochrane, Google Scholar e Trip Medical Database rispetto all'individuazione delle caratteristiche peculiari dei soggetti con CINP che presentano segni di sensibilizzazione centrale (SC) al fine di individuare se esse siano rilevanti, o marginali, nell'influenzare l'esito del trattamento riabilitativo.

Patologia - popolazione	Disturbo - intervention	Trattamento - diagnosi	Outcome
Chronic neck pain	Widespread pain	Quantitative sensory	Prognosis
Idiopathic neck	Hyperalgesia	testing	Prognostic factors
pain	Central	QST	Neck disability
Neck pain	hyperexcitability	Pressure pain	Disability
Neck injuries	Somatization	threshold	Impairment
Non-specific neck	Sensitization/	PPTS	Neck impairment
pain	Sensitisation	Nociceptive	Course
Non-traumatic	Sensibilization/	withdrawal reflex	Clinical course
neck pain	Sensibilisation	Tolerance	Burden
	Hypersensitivity	Threshold	Outcome
	Hyper sensitivity		
	Hyper sensibilization		
	Hyperpathia		
	Hyperaestesia		
	Allodynia		
	Wind-up		
	Hypoaesthesia		
	Central sensitization		

Tabella 1 – Parole in libera e MeSH Terms utilizzati per la strategia della ricerca

Nella strategia della ricerca sono state utilizzate sia parole in libera che MeSH Terms (Medical Subject Headings) ovvero parole che appartengono al thesaurus di Medline per garantire di includere tutti gli articoli pertinenti [66]. I dati sono riportati nella tabella 1.

Le stringhe utilizzate nei diversi database sono:

PUBMED: ha individuato 106 articoli

((("Neck Pain"[Mesh]) OR "Neck Injuries"[Mesh])) AND ("widespread pain" OR hyperalgesia OR "central hyperexcitability" OR somatization OR sensitization OR hypersensitivity OR "hyper sensibilisation" OR hyperpathia OR hyperaesthesia OR allodynia OR wind-up OR

hypoaesthesia OR "central sensitization" OR "widespread pain")) AND ("quantitative sensory testing" OR qst OR "pressure pain threshold" OR PPTS OR "nociceptive withdrawal reflex" OR tolerance OR threshold).

TRIP MEDICAL DATABASE: ha individuato 58 articoli

(title:((("Neck Pain"[Mesh]) OR "Neck Injuries"[Mesh]))(title:("widespread pain" OR hyperalgesia OR "central hyperexcitability" OR somatization OR sensitization OR hypersensitivity OR hypersensibilisation OR hyperpathia OR hyperaesthesia OR allodynia OR wind-up OR hypoaesthesia OR "central sensitization" OR "widespread pain")))(title:("Prognosis"[Mesh] OR "prognostic factors" OR "neck disability" OR disability OR "impairment" OR "neck impairment" OR "course" OR "clinical course" OR "burden" OR "outcome"))

COCHRANE: ha individuato 77 articoli

("Neck Pain" or "Neck Injuries") and ("widespread pain" or hyperalgesia or "central hyperexcitability" or somatization or sensitization or hypersensitivity or hypersensibilisation or hyperpathia or hyperaesthesia or allodynia or wind-up or hypoaesthesia or "central sensitization" or "widespread pain") and ("Prognosis" or "prognostic factors" or "neck disability" or disability or "impairment" or "neck impairment" or "course" or "clinical course" or "burden" or "outcome")

GOOGLE SCHOLAR: ha individuato 637 articoli

"Neck Pain"| "widespread pain"| Sensitization| Hypersensitivity| Hyperaesthesia| "prognostic factors"| Course| Outcome| -whiplash|

Dopodiché è stata effettuata una lettura della bibliografia degli articoli indicizzati al fine di ottenere il maggior numero di informazioni e di rispondere al quesito nel modo più esaustivo possibile.

Criteri di inclusione ed esclusione

Un articolo veniva considerato eleggibile se rispettava i seguenti criteri di inclusione: (1) la popolazione era costituita da persone adulte (>18 anni) con diagnosi di neck pain cronico idiopatico, (2) l'articolo doveva riportare la misura di variabili cliniche riconducibili alla sensibilizzazione centrale (i.e. PPTS, CPMs, HPTs, CPTs, EPDTs, VTs, wind-up ratio) (3)

l'articolo doveva essere completo di full-text o essere una ricerca originale. Sono stati esclusi studi che non fossero condotti in lingua inglese e con un disegno dello studio diverso da quello indicato nei criteri di inclusione (i.e. articoli di opinione, lettere agli editori, articoli senza data di pubblicazione scientifica, linee guida senza specifici riferimenti al neck pain o senza metodologia specifica indicata, ecc.); inoltre sono stati esclusi gli studi condotti su cadaveri, su animali e su fantocci da crash-test. Un articolo veniva scartato se trattava di neck pain come sintomo di gravi patologie locali o sistemiche, come il neck pain su base infettiva, mielopatia, artrite reumatoide e altre patologie di infiammazione articolare o tumori. Sono stati esclusi, inoltre, studi che parlavano di neck pain come esito di fratture o dislocazioni o come segno di una patologia congenita.

Valutazione qualitativa (rischio di bias)

La metodologia di approccio qualitativo agli studi, si è focalizzata sulla rilevazione di fonti di bias; in particolare sono stati ricercati bias di selezione, informazione e fattori confondenti. È stata, inoltre, valutata la possibilità di tali bias di influenzare i risultati finali.

Tale valutazione qualitativa è stata condotta tramite l'utilizzo della Newcastle-Ottawa Scale (NOS) per gli studi caso-controllo [67]. Si tratta di una scala ampiamente usata e raccomandata dalla Cochrane Collaboration per la valutazione della qualità degli studi. In questa revisione, è stata utilizzata una versione modificata della NOS, applicando soltanto 8 criteri sui 9 proposti in quanto il criterio 9 (response rate – tasso di risposta) non veniva soddisfatto in nessuno studio.

Risultati

Dalla ricerca in letteratura sono stati identificati 878 articoli; in seguito è stata eseguita una lettura della bibliografia dei principali titoli indicizzati e sono stati aggiunti 3 articoli. Dopo la rimozione dei duplicati, ne sono rimasti 765. Sono stati esclusi 743 studi in base alla lettura dei titoli e degli abstract; 22 articoli sono stati analizzati (Figura 3).

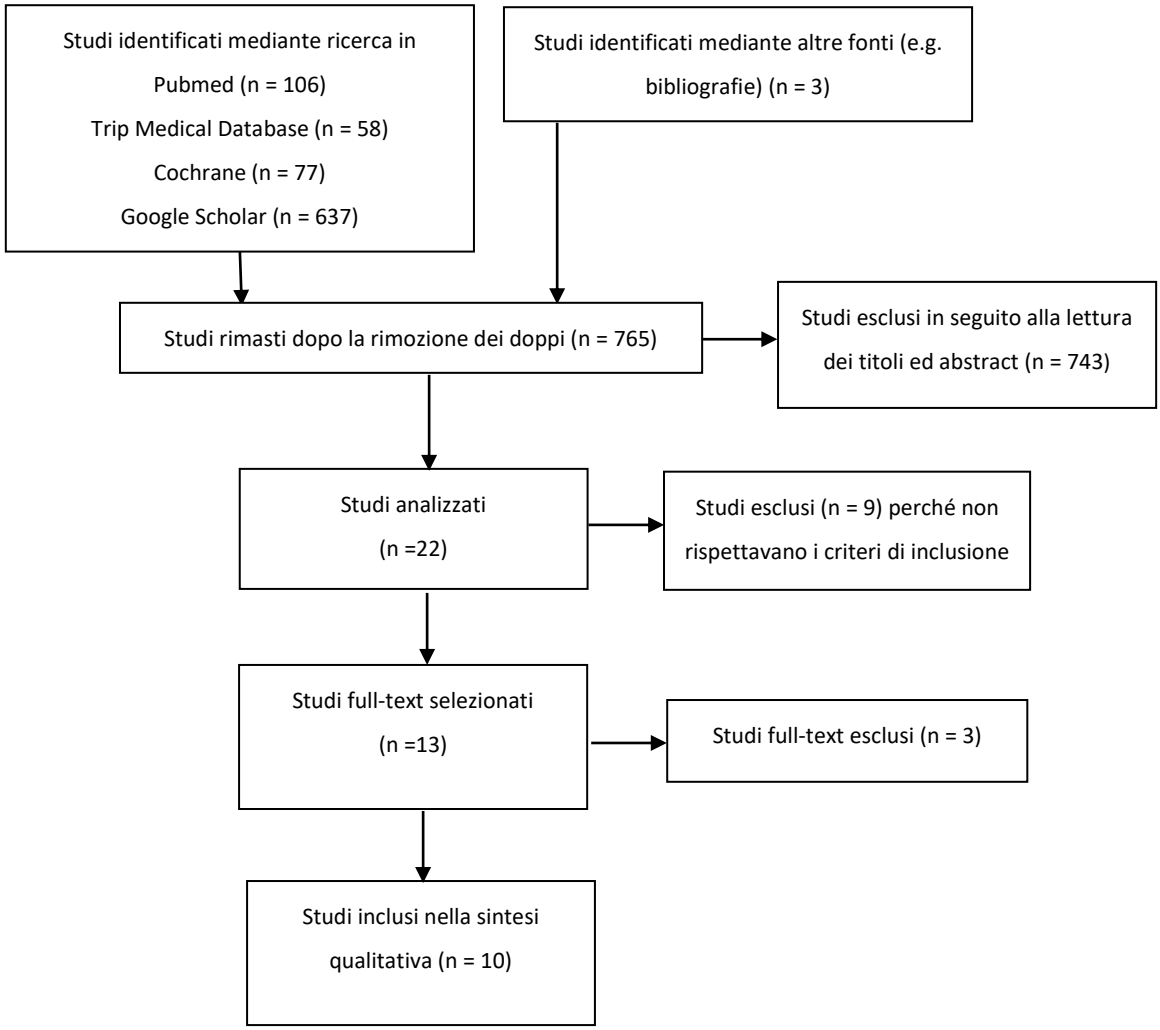

Figura 3 - Flow Chart della ricerca bibliografica ed inclusione/esclusione degli studi nella presente revisione

L'analisi degli studi ha escluso 9 articoli perché non rispettavano i criteri di inclusione e sono stati letti 13 full-text. La loro lettura ha portato alla eliminazione di altri tre studi e l'analisi qualitativa è stata condotta su 10 articoli. (Figura 3)

Valutazione qualitativa

Dall'analisi dei risultati della NOS, la qualità degli studi è stata giudicata buona, considerando che solo due studi hanno ottenuto un punteggio di 3/8, dove 8 rappresenta il massimo valore possibile. Dei 10 studi inclusi, solo 4 [9, 58, 68, 69] soddisfacevano il primo criterio in quanto negli altri studi il reclutamento dei casi si basava su sintomi riportati spontaneamente dai pazienti e non validati in modo indipendente presso strutture ospedaliere o altre fonti primarie come esami strumentali o record ospedalieri. La rappresentatività dei casi (criterio 2) veniva soddisfatta in 7 studi su 10 [9, 58, 65, 68-71]. Per quanto riguarda i controlli, il criterio 3 per la loro selezione veniva soddisfatto in 7 studi su 10 [9, 58, 65, 68, 70-72] e il criterio 4 per la loro definizione in 6 su 10 [9, 58, 65, 68, 70, 72]. In 8 su 10 studi, i casi e controlli erano comparabili per età o genere [9, 32, 58, 65, 69, 70, 72, 73] mentre in tutti tranne uno gli studi erano confrontabili per altre variabili (criteri 5 e 6) [9, 32, 58, 65, 69-73]. Il criterio 7 non veniva soddisfatto in 7 studi su 10 in quanto i risultati non erano riportati in record sicuri e gli esaminatori non erano in cieco rispetto alla collocazione dei pazienti [32, 65, 69-73]; infine il criterio 8 veniva soddisfatto in 7 su 10 studi in quanto solo in questi, i casi e i controlli venivano testati allo stesso modo [9, 32, 65, 68, 71-73]. I dati della valutazione qualitativa sono riportati in tabella 2.

Criteri di qualità metodologica	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**Punteggio totale**
Sjörs et al 2011 [70]	0	1	1	1	1	1	0	0	5/8
La Touche et al 2010 [9]	1	1	1	1	1	1	1	1	8/8
Ris et al 2017 [71]	0	1	1	0	0	1	0	1	4/8
Coppieters et al 2017 [32]	0	0	0	0	1	1	0	1	3/8
Javanshir er al 2010 [68]	1	1	1	1	0	0	1	1	6/8
Chua et al 2012 [69]	1	1	0	0	1	1	0	0	4/8
Johnston et al 2008 [73]	0	0	0	0	1	1	0	1	3/8
Chien and Sterling 2010 [72]	0	0	1	1	1	1	0	1	5/8
Ibai Lopez-de-Uralde-Villanueva [58]	1	1	1	1	1	1	1	0	7/8
Scott et al 2005 [65]	0	1	1	1	1	1	0	1	6/8

Tabella 2: 0: criterio non soddisfatto; 1: criterio soddisfatto. Newcastle-Ottawa Scale (NOS) Caso-Controllo. Criterio 1: Definizione dei casi; 2: Rappresentatività dei casi; 3: Selezione dei controlli; 4: Definizione dei

controlli; 5: Confrontabilità dei casi e dei controlli sulla base di età/genere; 6: Confrontabilità dei casi e dei controlli sulla base di altri fattori; 7: accertamento dell'esposizione; 8: Stesso metodo di accertamento per casi e controlli.

Caratteristiche degli studi

Tutti gli studi selezionati erano caso-controllo ed indagavano i meccanismi alla base del neck pain non specifico e non traumatico ricercando eventuali evidenze di SC. In uno studio il confronto veniva condotto tra soggetti CINP e soggetti CWAD [71], in altri tale confronto è stato condotto tra soggetti CINP e controlli sani [9, 69, 70] mentre in altri ancora, i confronti sono stati condotti tra tre gruppi di soggetti (CINP vs. CWAD vs. controlli sani) [32, 65, 72]. Ulteriori paragoni sono stati fatti tra soggetti con neck pain acuto vs. neck pain cronico vs. controlli sani [68], un altro studio confrontava soggetti con neck pain senza disabilità, con neck pain con dolore lieve e disabilità, con neck pain con dolore elevato con disabilità e i controlli sani [73] e, infine, l'ultimo studio incluso paragonava CINP vs. CINP con caratteristiche neuropatiche vs. controlli sani [58]. Tutti gli autori degli studi inclusi hanno utilizzato la PPTs per valutare la presenza di alterazioni sensoriali [9, 32, 58, 65, 68-73]. Le altre misure utilizzate erano di natura meccanica ed includevano Cold Pain Thresholds (CPTs) (5 studi) [65, 68, 69, 72, 73]; Conditioned Pain Modulation (CPM) (2 studi) [32, 69]; Heat Pain Thresholds (HPTs) (4 studi) [65, 68, 69, 73]; Vibration Thresholds (1 studio) [73]; Electrical Pain Detection Thresholds (1 studio) [69]; Von Frey hair sensibility (1 studio) [65]. Infine, un ulteriore parametro utilizzato era il wind-up ratio (1 studio) [69]. I dati sono illustrati in Tabella 3.

Articolo	Scopo	Disegno	Caratteristiche dei casi e durata media dei sintomi	Caratteristiche dei controlli	Criteri di inclusione ed esclusione	Valutazione della sensibilizzazione centrale (outcome)	Conclusioni riguardo alla sensibilizzazione centrale	Limiti dello studio
Sjörs et al 2011 [70]	Indagare segni di ipersensibilità sensoriale in termini di diminuzione della PPTs e di una maggiore risposta dolorosa ad una iniezione di soluzione salina ipertonica. Indagare la possibile relazione con differenti fattori psicologici (disturbi del sonno, depressione, ansia, catastrofizzazione e paura del movimento) in donne con dolore cronico a collo-spalla e differenti sintomatologie dolorose regionali confrontandole con controlli sani.	Caso - Controllo	Caratteristiche N= 19 19 F Età: 40 (28-48) Durata dei sintomi 120 (36-273) mesi VAS 69 mm (40-90) al collo 67mm alla spalla	Caratteristiche N=30 30 F Età: 40 (26-50) VAS 0 (0-20)	Inclusione: mialgia al collo o cervicalgia, dolore nella regione discendente del trapezio negli ultimi 7 gg, dolore al collo-spalla per più di 90 gg negli ultimi 12 mesi. Esclusione: dolore in più di tre regioni corporee negli ultimi 7 gg, dolore diffuso cronico in accordo con la descrizione di Manchester, segni di tendiniti o problemi articolari alle spalle, precedenti traumi al collo, artrite reumatoide o altre patologie sistemiche, patologie neurologiche, patologie metaboliche, sindrome fibriomialgica	PPTs (3 punti del trapezio bilateralmente, tibiale anteriore bilaterale)	Le PPTs al baseline su trapezio e tibiale anteriore erano significativamente inferiori nei casi rispetto ai controlli. Le differenze tra i gruppi erano minori, bilateralmente, per il tibiale anteriore rispetto al trapezio. I meccanismi di sensibilizzazione centrale sono presenti in pazienti con dolore al collo e spalla ma non è presente dolore diffuso.	Non dichiarato
La Touche et al 2010 [9]	Indagare la sensibilizzazione del trigemino in pazienti con neck pain cronico meccanico mentre vengono controllati gli aspetti psicologici	Caso - Controllo	Caratteristiche N= 23 13F:10M Età: 28±5 Durata dei sintomi 10±4,6 mesi VAS non riportata	Caratteristiche N= 23 13F:10M Età: 28±6 VAS non riportata	Inclusione: dolore generalizzato al collo o alla spalla provocato da posture o movimenti del collo o palpazione della muscolatura cervicale (neck pain meccanico); sintomi bilaterali >6 mesi Esclusione: neck pain unilaterale, diagnosi di fibromialgia, precedente whiplash, chirurgia	PPTs: Regione del trigemino (massetere e temporale) Regione cervicale (trapezio superiore e C5-C6) Muscolo tibiale anteriore	Conclusioni generali: Iperalgesia pressoria nella regione trigeminale in pazienti con CINP ma non ipersensibilità diffusa in aree distanti	Non dichiarato

					cervicale, diagnosi clinica di radicolopatia o mielopatia cervicale, storia di precedenti fisioterapie nella regione cervicale, presenza di artrosi degenerativa severa, età <18 anni, diagnosi di TMD, diagnosi concomitante di cefalea primaria			
Ris et al 2017 [71]	Confrontare la presentazione clinica di soggetti con neck pain cronico con insorgenza non traumatica con soggetti con neck pain di origine traumatica, esaminando le seguenti caratteristiche: impairment fisici (ROM, funzioni sensorimotorie, funzioni muscolari e PPTs), caratteristiche auto-riferite di qualità della vita, neck pain e funzione, Kinesiofobia, depressione e dolore fastidioso.	Caso - Controllo	Caratteristiche Pazienti con neck pain di origine traumatica: N=120 88F: 32 M Età: 43,5 ± 11,4 Durata dei sintomi: 88 ± 89 mesi VAS non riportata	Caratteristiche Pazienti con neck pain di origine non traumatica: N=80 61F: 19M Età: 47,5 ± 11,3 Durata dei sintomi: 138 ± 113 mesi VAS non riportata	Inclusione: età ≥18, neck pain >6 mesi con origine traumatica o non traumatica, limitazioni dell'attività del collo determinate da un valore ≥10 al NDI, situazioni lavorativa e sociale stabile possibilità di partecipare al programma di esercizi. Esclusione: radicolopatia, partecipazione attiva ad altri trattamenti medici, gravidanza, e BDI>29.	PPTs (tibiale anteriore, infraspinato e articolazioni faccettarie C5-6)	La PPTs è diminuita nel gruppo con neck pain traumatico a livello di C5-6 e del muscolo infraspinato ma non del tibiale anteriore. Gli autori ipotizzano che questi risultati siano dovuti alla relativamente breve durata dei sintomi dei pazienti con neck pain traumatico.	Test e questionari clinici somministrati da differenti fisioterapisti in differenti centri; la classificazione dell'insorgenza del dolore in condizioni di neck pain traumatico e non-traumatico si basava sulla percezione soggettiva dei soggetti
Coppieters et al 2017 [32]	Esaminare le differenze in termini di disabilità, deficit cognitivi e sensibilizzazione centrale tra soggetti donne con neck pain cronico traumatico	Caso - Controllo	Caratteristiche CINP N=35 Età 35.66 ± 10.80 CWAD N=32	Caratteristiche N=28 Età: 31.96 ± 13.36 VNRS/10 = 0	Inclusione: CINP: neck pain persistente >3mesi con VAS media > 3, disabilità moderata o severa NDI>10, stabilità nell'assunzione di farmaci nelle ultime 4 settimane.	PPTs sul lato doloroso (trapezio a metà tra C7 e l'acromion, quadricipite, spazio cutaneo tra pollice e	CWAD hanno PPTs ridotta a livello del trapezio, quadricipite, mano e lombare rispetto ai controlli. CINP hanno PPTs al trapezio ridotta rispetto ai controlli.	Natura cross-sectional dello studio; Scarsa generalizzabilità dei risultati per il tipo di campione

	(CWAD) e idiopatico (CINP) e soggetti donne controllo. Inoltre valutare le interrelazioni tra le variabili analizzate.		Età: 36.00 ± 10.79 Durata dei sintomi CINP > 3 mesi VNRS/10 = 3.88 (1.00 – 8.00) CWAD VNRS/10 = 3.88 (1.00 – 8.00)		WAD: WAD II A,B o C al Quebec Task Force Scale CONTROLLI: Nessun dolore il giorno del test e nessuna storia di dolore per 8 giorni consecutivi nell'anno precedente, nessuna visita medica per dolori al collo-spalla nell'anno precedente, nessuna storia di whiplash, NDI<8. Esclusione: CINP con whiplash e ernie cervicali sintomatiche.	indice della mano, indice, 5 cm lateralmente alla spinosa di L3) CPM (mano)	CWAD=CINP per PPTs trapezio, quadricipite, mano e lombare. CWAD ridotta CPM al quadricipite rispetto CINP e controlli. Disabilità legata al dolore, ridotta qualità della vita e deficit cognitivi erano presenti sia nei soggetti con CWAD che in nei soggetti con CINP. La iperalgesia locale è una caratteristica dei soggetti con CWAD e CINP; la iperalgesia secondaria e la modulazione del dolore condizionato è presente solo nei soggetti con CWAD mostrando sensibilizzazione centrale.	considerato; lo studio non tiene conto, nella interpretazione dei risultati ai test cognitivi, della presenza di deficit simulati o celati.

Javanshir et al 2010 [68]	Indagare le differenze nel dolore pressorio e termico in aree sintomatiche e non, in pazienti con neck pain acuto e cronico e controlli sani	Caso - Controllo	Caratteristiche Neck pain acuto N= 5 2F:3M Età: 33±9 Durata dei sintomi 1.7±1.1 mesi NPRS medio 4.7±1.7 NPRS settimana precedente 7.1±2.1 Neck pain cronico N= 7 4F:3M 32±8 Durata dei sintomi 6.1±3.0 anni NPRS medio 3.1±2.7 NPRS settimana precedente 7.3 ±1.1	Caratteristiche N=6 3F:3M Età: 33±8 NPRS non indicata	Inclusione: soggetti con neck pain meccanico; dolore al collo e/o alla spalla provocato da posture mantenute del collo, movimenti del collo o palpazione di articolazioni e/o muscoli; dolore bilaterale > 12settimane	PPTs (nervo sopraorbitale, nervo infraorbitale, nervo mentoniero, nervi mediano, ulnare, radiale, C5-C6, secondo metacarpo, tibiale anteriore) Soglia termica caldo/freddo (colonna cervicale, tibiale anteriore)	Conclusioni generali: ipotesi di processi di sensibilizzazione centrale. PPTS diffusa ridotta in soggetti con neck pain cronico meccanico rispetto ai controlli. I soggetti cronici mostravano inoltre ipersensibilità al freddo.	- Campione ridotto - Risultati non controllati per fattori psicologici - Bassi livelli di dolore e disabilità nei soggetti con CINP
Chua et al 2012 [69]	Mappare i cambiamenti nella sensibilità dolorosa e la modulazione presente in soggetti con CINP	Caso - Controllo	Caratteristiche N= 18 31% F, 69% M Età 55[50-61] Durata dei sintomi: 4 anni media VAS non riportata	Caratteristiche N= 18 Combinati con i casi Età: combinati con i casi VAS 0	Inclusione: dolore alla palpazione di una o più articolazioni zigoapofisarie, maggiore dolore in estensione che in flessione cervicale, maggiore dolore in lateroflessione dal lato doloroso. Esclusione: dolore radicolare al braccio, tumori, epilessia, traumi, whiplash, depressione non controllata o malattie psichiatriche, sindromi da	PPTs (coscia, trapezio, faccette C4-C5, SCM, grande nervo occipitale, muscolo temporale, faccia) CDT (coscia, trapezio, faccette C4-C5, faccia) WDT (come CDT) EPDT (come	Conclusioni generali: 1) Inibizione discendente tonica attiva 2) Modulazione inibitoria meno efficace nel trigemino rispetto sistema sensoriale spinale 3) Sensibilizzazione segmentale delle fonti nocicettive croniche nel collo Tutto questo fa	Numero relativamente ridotto di soggetti

					dolore diffuso con fibromialgia	CDT) Wind-up ratio (come CDT) CPMR (coscia, faccia)	pensare che la modulazione discendente inibitoria è intatta in equilibrio dinamico con la sensibilizzazione spinale centrale nei soggetti con CINP	
Johnston et al 2008 [73]	Documentare la percezione sensoriale e la soglia dolorosa in impiegati sintomatici ed asintomatici	Caso - Controllo	2 gruppi di impiegati sintomatici (sesso non dichiarato) Gruppo con dolore lieve (NDI:9-29): N=38 Età:43,8±9,4 Gruppo con dolore moderato/severo (NDI >30): N=14 Età: 45,4±10,3 Durata dei sintomi Gruppo con dolore lieve: 10,7±8,7 anni Gruppo con dolore moderato/severo: 8,2±8,7 anni VAS Gruppo con dolore lieve: non dichiarata VAS Gruppo con dolore moderato/severo: non dichiarata	Caratteristiche Impiegati senza dolore (NDI≤8): N=33 Età: 43±10,6 Controlli sani: N=6 Età: 37,4±10,4 Sesso non dichiarato in entrambi i gruppi VAS di entrambi i gruppi 0/10	Inclusione: lavorare nel presente impiego o in uno simile per almeno 2 anni, per almeno 4 ore al giorno usando un VDU; sperimentare dolore al collo con o senza dolore al braccio che venga associato al proprio lavoro Esclusione: storia di traumi o chirurgia al collo, diagnosi medica di fibromialgia, sindrome del tunnel carpale, radicolopatia cervicale, malattie sistemiche o disordini del sistema connettivo	PPTs (collo, trapezio, elevatore della scapola, nervo mediano, tibiale anteriore) TPT (rachide cervicale) VT (nervo mediano, radiale, ulnare)	Conclusioni generali: vi è evidenza di una disfunzione periferica di più nervi con sensibilizzazione diffusa dovuta probabilmente ad un'attivazione dei processi di elaborazione centrale del dolore iniziata e sostenuta da un input nocicettivo in periferia in impiegati con neck pain	Non dichiarate
Chien and Sterling 2010 [72]	Confronto del fenotipo somatosensoriale nei	Caso - Controllo	Caratteristiche CWAD N=50	Caratteristiche N= 31 25F:6M	Inclusione: pazienti che riportavano neck pain attivo di insorgenza	PPTs (rachide cervicale, nervo mediano, tibiale	Conclusioni generali: nei pazienti con CINP non è presente	Non dichiarati

	soggetti con CINP, CWAD e controlli sani		39F:11M Età 37.2 ± 10.4 CINP N= 28 20F: 8M Età 32.3±8.7 Durata dei sintomi CWAD 15±11 mesi CINP 28,3±11,2 mesi VAS non indicata	Età 31.4±8.9 VAS non indicata	insidiosa (non traumatica) per >3 mesi e < 3anni Esclusione: insorgenza del dolore in seguito a incidente o altre forme di trauma, disturbi muscoloscheletrici o neurologici e/o diagnosi psichiatriche che possono influenzare il QST	anteriore) CPT (rachide cervicale, mano) VT (mano: dermatomeri C6-C7-C8) TDT (mano: dermatomeri C6-C7-C8) CPT (gomito, indice, 5° dito, tibiale anteriore)	ipersensibilità diffusa. Allo stesso modo la ipoestesia sensoriale non è una caratteristica dei CINP.	
Ibai Lopez-de-Uralde-Villanueva [58]	Valutare le differenze della PPTs nella regione cervicale e in regioni distanti e le differenze nel ROM cervicale in pazienti con CINP con e senza caratteristiche neuropatiche associate. Osservare se vi siano correlazioni in questi due tipi di CINP tra i fattori psicosociali, la PPTs e il ROM cervicale rispettivamente.	Caso - Controllo	Caratteristiche NF: N=53 42F: 11M Età: 43,27±14,47 No-NF: N=54 42F: 12M Età:44,56±14,44 Durata dei sintomi NF Da 3 a 12 mesi: 6 Da 13 a 36 mesi: 11 Da 37 a 60 mesi: 5 Da più di 60 mesi: 31 VAS 61±12.93 No-NF: Da 3 a 12 mesi: 11 Da 13 a 36 mesi: 9 Da 37 a 60 mesi: 8	Caratteristiche N=53 40F: 13M Età: 44,25±12,43 VAS 0/10	Inclusione: dolore alla testa e/o al collo per almeno 3 mesi e capacità di leggere e parlare spagnolo. NF: Punteggio S-LANSS ≥12 No-NF: Punteggio S-LANSS <12 Controlli: Nessuna storia di dolore cervicale, arti superiori, orofacciale, dolore toracico superiore negli ultimi 12 mesi. Esclusione: malattie reumatiche, cancro, fibromialgia, disfunzioni neurologiche centrali o periferiche, storia di chirurgia cervicale, radicolopatia cervicale, mielopatia, precedenti whiplash o gravidanza. Assunzione di farmaci o fisioterapia negli ultimi 3 mesi.	PPTs (bilat muscoli subocc, trapezio sup a metà tra acromion e C7 bilat, epicondilo lat bilat, terzo sup del tibiale ant bilat)	NF e No-NF mostrano ridotta PPTs rispetto ai controlli. Solo negli NF vi è una ridotta PPTS nell'epicondilo laterale e nel tibiale anteriore rispetto ai controlli; confrontando NF e No-NF vi è una ridotta PPTs sull'epicondilo laterale e tibiale anteriore ma non nella cervicale. La sensibilizzazione centrale è presente in soggetti con CINP e NF ma non nei No-NF. I soggetti con CINP e NF presentano iperalgesia pressoria e Rom cervicale ridotto rispetto ai controlli; comunque nessuna differenza tra i NF e No-NF. Quest'ultimo	La PPTs viene valutata solo al livello somatosensoriale; a causa del coinvolgimento di fattori psicosociali, questo studio ha valutato la presenza di catastrofizzazione e kinesiofobia ma non ha tenuto conto di altri fattori; il disegno dello studio è cross-sectional (nessuna implicazione causale può essere dedotta dagli outcome ottenuti) quindi

			Da più di 60 mesi:22 VAS 53.37±13.42				aspetto suggerisce differenze nei meccanismi di dolore tra i due gruppi con dolore cronico	è necessario uno studio prospettico in futuro; la S-LANSS utilizzata è validata per dolore neuropatico ma non è un gold standard.
Scott et al 2005 [65]	Comprendere meglio i meccanismi di elaborazione del dolore presenti in soggetti con CINP	Caso – Controllo	Caratteristiche Whiplash: N= 30 17F:13M Età: 42±10 CINP: N=20 17F: 3M Età: 32±11 Durata dei sintomi Whiplash: 18,5±11 VAS 3.2 CINP: 51,5±40 VAS 2.4	N=20 12F:8M Età: 31,25±10 VAS 0	Inclusione: esperienza di neck pain spontaneo >3 mesi Esclusione: precedenti traumi al collo, testa o quadrante superiore, sintomi neurologici, presenza simultanea di dolore in altre regioni del corpo	PPTs (C2-C3, C5-C6, nervi mediano, radiale, ulnare, tibiale anteriore) HPT (rachide cervicale, deltoide, tibiale anteriore) CPT (come HPT) Von Frey Hair Sensibility	Conclusioni generali: soggetti con CINP non mostravano anomalie sensoriali al di fuori del rachide cervicale indicando che la ipersensibilità diffusa non è una caratteristica di questa condizione	Non dichiarato

Tabella 3: Caratteristiche degli studi; PPTs: pressure pain thresholds; CPTs: cold pain thresholds; VTs: vibration thresholds; TDTs: thermal detection thresholds; CPTs: current perception thresholds; CPM: Conditioned Pain Modulation; CDTs: cold detection thresholds; WDTs: warm detection thresholds; EPDTs: electrical pain detection thresholds; CPMR: conditioned pain modulation response; TPTs: thermal pain thresholds; NDI: neck disability index; VDU: visual display unit; TMD: temporomandibular disorder; HPTs: heat pain thresholds; M: males; F: females; NF: neuropathic features; No-NF: non neuropathic features; BDI: Beck Depression Inventory.

Pressure pain thresholds (PPTs)

Come illustrato nella tabella 4, tutti gli studi hanno utilizzato la PPTs come misura di outcome. 8 studi su 10 hanno utilizzato il tibiale anteriore come regione distante [9, 58, 65, 68, 70-73] mentre Coppieters et al. [32] e Chua et al. [69] hanno utilizzato la coscia; la mano e L3 sono state utilizzate come sedi remote solo da Coppieters et al. [32].

Confronto tra CINP e Controlli sani

Sjörs et al. [70] hanno osservato che vi è una diminuzione della PPTs sul trapezio bilateralmente rispetto ai controlli sani, e tale diminuzione è statisticamente significativa ($p<0.001$). Le differenze tra i gruppi erano più piccole per il tibiale anteriore rispetto al trapezio, bilateralmente. La Touche et al. [9] hanno rilevato iperalgesia pressoria locale nella zona di massimo dolore (massetere, temporale, articolazione C5-C6 e trapezio superiore), ma non in sedi remote del dolore (tibiale anteriore). I parametri di significatività allo $p<0.001$ erano validi solo per i primi quattro distretti. Dal confronto tra il lato dolente dei soggetti CINP e i controlli sani, Chua et al. [69] hanno osservato una variazione statisticamente significativa ($p<0.001$) nella regione remota (coscia).

Confronto tra CINP e WAD

Nello studio di Ris et al. [71] emerge che esiste una differenza statisticamente significativa nella PPTs a favore dei soggetti appartenenti al gruppo WAD a livello di C5-C6 e del muscolo infraspinato ma non nel sito remoto (tibiale anteriore).

CINP *vs.* CWAD *vs.* controlli sani

Lo studio di Coppieters et al.[32], mostra una diminuzione della PPTs a livello del trapezio, quadricipite, mano e zona lombare del gruppo CWAD rispetto ai controlli sani mentre non mostra differenze significative se comparato al gruppo CINP. Variazioni significative sono presenti anche nel confronto tra CINP e controlli ma solo a livello del muscolo trapezio.

Nello studio di Chien and Sterling [72] i risultati mostrano una differenza significativa in tutti i siti in esame. Sia il gruppo CINP che quello CWAD mostrano una diminuzione statisticamente significativa della PPTs nel sito cervicale e in quello del nervo mediano rispetto al gruppo CTRL, ma non tra di loro. Inoltre il gruppo CWAD presenta una PPTs significativamente ridotta rispetto agli altri due gruppi a livello del tibiale anteriore; tale differenza non è presente confrontando tra di loro i gruppi CINP e CTRL. Lo studio di Scott et

al. [65]presenta differenze statisticamente significative tra i gruppi CWAD e CTRL a livello di C2-C3, C5-C6, tibiale anteriore, nervo mediano e radiale. I soggetti del gruppo CINP hanno una ridotta PPTs nei siti C2-C3 e C5-C6, se comparato con il gruppo CTRL, ma non in altre sedi.

Neck pain acuto *vs*. neck cronico *vs.* controlli sani

I risultati dello studio condotto da Javanshir et al. [68] rivelano che i soggetti del gruppo neck pain cronico, ma non di quello acuto, mostrano una diminuzione della PPTs a livello del nervo sopraorbitale, del nervo mentoniero e del nervo radiale, di C5-C6, del secondo metacarpo e del tibiale anteriore se confrontati al gruppo CTRL. Differenze significative sono presenti anche a livello del nervo mediano e quello ulnare nel confronto con il gruppo CTRL sia per quanto riguarda NP acuto che NP cronico.

Neck pain senza disabilità *vs.* neck pain con dolore lieve e disabilità *vs.* neck pain con dolore moderato/severo e disabilità *vs.* controlli sani

Lo studio di Johnston et al. [73] mostra che i soggetti del gruppo con neck pain moderato/severo hanno una diminuita PPTs se comparata con i soggetti del gruppo CTRL e NP senza disabilità ma queste differenze erano significative soltanto nei siti del nervo mediano e del muscolo tibiale anteriore.

CINP *vs.* CINP con segni neurologici *vs.* controlli sani

Lopez de Uralde Villanueva et al. [58] mostra che entrambi i gruppi con CINP presentano un diminuzione statisticamente significativa della PPTs nel confronto con il gruppo controllo nella regione cervicale (muscoli suboccipitali e muscolo trapezio superiore) ma che tale differenza, per i siti di epicondilo laterale e muscolo tibiale anteriore, è presente solo nel gruppo CINP con segni neurologici se confrontato con i soggetti del gruppo di controllo. Inoltre comparando il gruppo CINP con segni neurologici e CINP senza segni neurologici emergono differenze statisticamente significative a livello dell'epicondilo laterale e del muscolo tibiale anteriore ma non della regione cervicale.

Cold pain thresholds (CPTs) o Cold Detection Thresholds (CDT)

Javanshir et al.[68] mostra una riduzione significativa della CPTs nella regione cervicale e in quella del tibiale anteriore nel confronto tra il gruppo di pazienti con neck pain cronico e CTRL ma non tra neck pain acuto e controlli sani. Dallo studio di Chua et al. [69] emerge che,

nel confronto lato dolente/al lato non dolente, la CPTs era significativamente più alta soltanto a livello della coscia ma non negli altri tre siti di misurazione nei soggetti CINP. Inoltre gli altri siti di misura avevano una CPTs significativamente più alta se comparata all'area di riferimento del lato non dolente nei soggetti CINP. Un altro studio mostra un aumento significativo della CPTs a livello della regione cervicale nel confronto tra soggetti con dolore moderato e lavoratori senza dolore [73]. Nei loro studi, sia Chien e Sterling [72] che Scott et al. [65] presentano differenze significative comparando il gruppo CWAD rispetto agli altri due. Non sono presenti variazioni significative invece dal confronto CINP vs. CTRL.

Conditioned Pain Modulation (CPM)

Coppieters et al. [32] hanno trovato una differenza significativamente statistica nel confronto tra CWAD e gli altri due gruppi relativamente al sito distante (muscolo quadricipite). Dallo studio di Chua et al. [69] emerge che tutte le misurazioni portano a non significatività dei risultati con tuttavia una forte tendenza alla significatività della diminuzione della CPM a livello della faccia rispetto alla coscia confrontando il lato dolente ed il sito distale non dolente nei soggetti CINP.

Heat Pain Thresholds (HPTs)

Questa variabile è stata analizzata in quattro studi e i risultati sono contrastanti: nessuna differenza significativa tra i gruppi è stata trovata né in sede vicina né remota [68], mentre nello studio condotto da Johnston et al., i lavoratori del gruppo 2 (neck pain con dolore moderato/grave) hanno un decremento della HPTs significativo nel confronto con i lavoratori senza disabilità e rispetto al gruppo di controllo [73]. Chua et al. hanno trovato che non sono presenti differenze significative nel confronto lato dolente/lato non dolente dei soggetti CINP mentre in tutti e tre i siti distali di misurazione la HPTs era minore rispetto al sito di riferimento ma tale differenza era statisticamente rilevante solo a livello del collo (C4-C5) nei soggetti CINP lato dolente [69]. Scott et al. [65], nel loro studio, hanno riscontrato differenze significative, in tutti i siti di valutazione, comparando il gruppo CWAD rispetto agli altri due gruppi . Non sono invece presenti variazioni significative dal confronto CINP vs. CTRL

Vibration Thresholds (VTs)

Due studi hanno utilizzato la soglia vibratoria e mostrano risultati differenti: Chien et al. non trovano differenze significative tra i CINP e i controlli in tutti i siti indagati[72]; Johnston et al. invece mostrano una ridotta sensibilità in tutte le regioni testate tra impiegati con dolore

moderato/grave rispetto a quelli con dolore lieve e ai controlli sani. La soglia vibratoria era significativamente più alta solo nella sede del nervo mediano nei soggetti con dolore moderato/grave [73].

Electric Pain Detection Thresholds (EPDT)

Un solo studio utilizza la variabile EPDT; non sono presenti differenze significative nel confronto tra i soggetti CINP con i controlli sani a livello della coscia. La differenza era significativa a livello del collo nel confronto tra lato dolente e lato non dolente dei soggetti CINP. Nel confronto tra siti di misurazione e area di riferimento non dolente nei soggetti CINP si aveva un aumento significativo di EPDT a livello del trapezio e una diminuzione significativa a livello della faccia [69].

Wind-up ratio (WUR)

La WUR è stata utilizzata solo nello studio di Chua et al. ed è emerso che la significatività statistica era presente solo a livello del collo e non nell'area remota di riferimento confrontando il lato dolente con l'area distale non dolente nei soggetti CINP [69].

Articolo	Parametro Valutato	Sede	Soggetti		Significatività
			NSP	CTRL	
Sjörs et al 2011 [70]	Intensità clinica del neck pain (VAS mm)	-	69 (40-90)	0 (0-20)	<0.001
	Intensità clinica del dolore alla spalla (VAS mm)		67 (19-88)	0 (0-3)	<0.001
	Durata del dolore (mesi)		120 (36-273)	NA	-
	Area del dolore attuale (mm^2)		788 (150 – 3616)	NA	-
	Area del peggior dolore (mm^2)		1658 (433 – 4344)	NA	-
	Area del dolore minore (mm^2)		420 (13 – 1829)	NA	-
	Pain Disabilty Index (PDI)		25 (13-56)	NA	-
	PPTs	Trapezio (kPa medio) destro	213 (113 – 406)	476 (222-600)	<0.001
		Trapezio (kPa medio) sinistro	224 (113 – 405)	492 (188 – 600)	<0.001
		Tibiale anteriore (kPa) destro	567 (140 – 600)	600 (188 – 600)	0.014
		Tibiale anteriore (kPa) sinistro	487 (239 – 600)	600 (241 – 600)	0.008
	VAS media (cm)	-	4.0 (0.4 – 7.9)	2.8 (0.8 – 7.9)	0.002
	Area sottesa dalla curva VAS (cm*s)		1616 (126 – 2842)	758 (50 – 2501)	0.001

	Insorgenza del dolore (s) VAS di picco (cm) Tempo di picco (s) Area totale di dolore (mm2) Area di dolore riferito (mm2)		25 (0 – 115) 7.6 (2.0 – 10.0) 95 (50 – 350) 234 (36 – 3193) 65 (0 – 1376)		30 (10 – 285) 5.0 (1.0 – 10.0) 120 (35 – 655) 113 (4 – 864) 0 (0 – 294)		0.197 0.006 0.335 0.013 0.020
La Touche et al 2010 [9]			Neck pain meccanico		CTRL		
			Lato dominante	Lato non dominante	Lato dominante	Lato non dominante	
	PPTs	Massetere	2 ± 0.4 (1.8 – 2.2)	2 ± 0.5 (1.8 – 2.2)	3.4 ± 0.5 (3.2 – 3.6)	3.5 ± 0.4 (3.3 – 3.7)	<0.001
		Temporale	2.2 ± 0.5 (1.9 – 2.5)	2.1 ± 0.5 (1.9 – 2.4)	3.7 ± 0.6 (3.4 – 3.9)	3.6 ± 0.8 (3.4 – 3.9)	<0.001
		Articolazione C5-C6	1.7 ± 0.4 (1.5 – 1.9)	1.6 ± 0.3 (1.6 – 2)	3.2 ± 0.4 (3.1 – 3.4)	3.2 ± 0.6 (3.1 – 3.5)	<0.001
		Trapezio superiore	1.8 ± 0.4 (1.6 – 2)	1.8 ± 0.3 (1.6 – 2)	3.8 ± 0.7 (3.6 – 4)	3.7 ± 0.5 (3.5 – 3.9)	<0.001
		Tibiale anteriore	5.0 ± 0.8 (4.6 – 5.3)	5 ± 0.9 (4.6 – 5.4)	5.2 ± 0.7 (4.9 – 5.6)	5.3 ± 0.8 (5 – 5.7)	-

		Unità di misura	Traumatici	Non-traumatici	
Ris et al 2017 [71]	Flessione cx	Gradi medi ± ds	37.9 ± 15.8	42.9 ± 13.7	0.022
	Estensione cx		41.2 ± 20.3	48.6 ± 16.2	0.005*
	Rotazione dx cx		56.3 ± 17.6	60.9 ± 14.0	0.039
	Rotazione sin cx		59.1 ± 15.4	61.8 ± 14.8	0.220
	Flessione lat dx cx		31.1 ± 10.0	31.7 ± 10.0	0.688
	Flessione lat sin cx		33.6 ± 12.9	34.8 ± 10.8	0.482
	PPTS Tibiale anteriore dx	Mediana Kgf ± IQR	2.6 ± 2.3	2.8 ± 3.0	0.157
	PPTS Tibiale anteriore sin		2.3 ± 2.0	2.8 ± 3.5	0.027
	PPTS Infraspinato dx		1.6 ± 1.5	2.4 ± 1.9	0.014
	PPTS Infrapinato sin		1.5 ± 1.6	2.0 ± 1.9	0.008*
	PPTS CX dx		0.8 ± 1.4	1.4 ± 1.2	0.002*
	PPTS CX sin		0.9 ± 1.2	1.3 ± 1.6	0.004*
	Gaze Stability L	Anormali n° (%)	64 (53%)	30 (37%)	0.179
	Gaze Stability R		55 (46%)	29 (36%)	0.028
	Gaze Stability E		59 (49%)	29 (36%)	0.149
	Gaze Stability F		48 (40%)	24 (30%)	0.071
	Test dei movimenti oculari	Anormali n° (%)	43 (36%)	24 (30%)	0.392
	Test dei movimenti oculari dx				
	Test dei		53 (44%)	26 (34%)	0.098

	movimenti oculari sin		51 (42%)		24 (30%)		0.074	
	Pressione dei flessori cranio cervicali 22 mmHg 24 mmHg 26 – 30 mmHg	n° (%)	92 (77%) 23 (19%) 5 (4%)		53 (66%) 13 (16%) 14 (18%)		0.007*	
	Durata dell'estensione cx 0 -10 s 11 – 38 s 39 -119 s 120 s	n° (%)	22 (18%) 40 (33%) 16 (13%) 42 (35%)		110 (12%) 15 (19%) 12 (15%) 43 (53%)		0.006*	
Coppieters et al 2017 [32]			CINP	CWAD	CTRL	CWAD vs. CTRL	CWAD vs. CINP	CINP vs. CTRL
	PPTS (kgf= forza per kilogrammo) Media ± ds	Muscolo trapezio	3.30 ± 1.67	2.89 ± 1.91	4.45 ± 1.74	<0.001*	0.320	0.004*
	PPTS (kgf= forza per kilogrammo) Media ± ds	Mano Zona lombare Muscolo quadricipite	3.48 ± 1.58 4.52 ± 2.03 4.13 ± 2.02	2.72 ± 1.34 3.40 ± 1.98 3.51 ± 1.86	3.96 ± 1.77 5.12 ± 2.32 5.04 ± 1.46	0.016* 0.002* 0.005*	0.095 0.023 0.487	0.268 0.399 0.157
	CPM (modulazione condizionata del dolore = PPTs durante la soglia	Trapezio (PPTS trapezio durante la CPT meno PPTS trapezio prima della CPT)	0.91 ± 1.09	0.46 ± 0.82	1.06 ± 0.96	0.033	0.125	0.452

	termica freddo)	Quadricipite (PPTS quadricipite durante CPT meno PPTS quadricipite prima di CPT)	1.05 ± 1.01		0.41 ± 0.82		1.17 ± 0.68		0.004*	0.015*	1.000
Javanshir et al 2010 [68]			Neck Pain acuto		Neck pain cronico		CTRL		Significatività statistica		
			Lato dominante	Lato non dominante	Lato dominante	Lato non dominante	Lato dominante	Lato non dominante			
	PPTs (valori in kilopascal kPa) media ± ds (IC al 95%)	Nervo sopraorbitale	110.6 ± 35.3 (82.9-138.3)	107.6 ± 28.6 (79.9-135.3)	100.9 ± 24.5 (77.5-124.2)	88.6 ± 32.4 (65.2-112.0)	129.8 ± 26.7 (104.6-155.1)	137.8 ± 34.0 (112.6-163.0)	La significatività è per p<0.015 per la correzione di Bonferroni in quanto vengono confrontati 3 gruppi. Tutti i parametri indagati sono significativi per la PPTs		
		Nervo infraorbitale	147.4 ± 81.4 (96.4-198.4)	112.8 ± 28.3 (61.8-163.8)	106.2 ± 24.1 (63.0-149.3)	109.7 ± 43.9 (66.6-152.8)	161.0 ± 60.7 (114.4-207.6)	163.2 ± 78.0 (116.6-209.7)			
		Nervo mentoniero	167.6 ± 61.9 (118.5-216.7)	147.8 ± 20.1 (98.7-196.9)	143.0 ± 43.9 (101.5-184.5)	131.1 ± 27.5 (89.7-172.6)	211.2 ± 72.7 (166.4-255.9)	202.8 ± 73.5 (158.1-247.6)			
		Nervo Mediano	205.2 ± 63.3 (143.8-266.5)	227.2 ± 97.1 (165.8-288.6)	202.4 ± 45.0 (150.6-254.3)	192.4 ± 54.0 (140.6-244.2)	313.8 ± 75.0 (257.8-369.8)	302.7 ± 69.1 (236.7-358.7)			
			231.6 ±		217.2 ±		385.0 ±	363.5 ±			

		Nervo Ulnare	54.0 (138.5-324.7)	259.6 ± 42.7 (166.5-352.7)	52.6 (138.6-295.9)	241.7 ± 71.2 (163.1-320.4)	182.7 (300.0-470.0)	125.4 (278.5-448.5)	
		Nervo Radiale	273.4 ± 198.5 (177.6-369.2)	286.0 ± 95.8 (190.2-381.8)	183.1 ± 41.7 (102.1-264.1)	216.0 ± 61.0 (135.0-297.0)	299.3 ± 88.8 (211.9-386.8)	372.3 ± 112.9 (284.9-459.8)	
		Articolazioni C5-C6	142.2 ± 100.6 (84.3-200.1)	151.0 ± 73.6 (93.1-208.9)	115.3 ± 26.1 (66.3-164.2)	125.6 ± 31.3 (76.6-174.5)	205.3 ± 75.1 (152.5-258.2)	197.8 ± 63.8 (144.9-250.7)	
		Secondo metacarpo	225.2 ± 36.9 (164.0-286.4)	230.6 ± 96.6 (169.4-291.8)	184.1 ± 61.9 (132.4-235.9)	171.0 ± 50.2 (119.2-222.8)	274.5 ± 69.8 (218.6-330.4)	315.0 ± 76.9 (259.1-370.9)	
		Muscolo tibiale anteriore	377.4 ± 216.5 (264.5-490.3)	368.6 ± 155.6 (255.7-481.4)	225.0 ± 78.7 (129.6-320.4)	235.9 ± 100.5 (140.5-331.2)	403.8 ± 108.2 (300.8-506.8)	380.8 ± 58.8 (277.8-483.9)	
	Soglia termica di caldo/freddo HPT/CPT (valori in kilopascal kPa) media ± ds (IC al 95%)	Cervicale/caldo	42.2°C ± 3.1°C (35.9-48.4°C)	41.8°C ± 2.2°C (35.5-48.1°C)	37.0°C ± 10.6°C (31.7-42.4°C)	38.4°C ± 10.2°C (33.1-43.7°C)	44.2°C ± 2.1°C (38.4-49.9°C)	45.3°C ± 2.4°C (39.6-49.3°C)	La significatività è per p<0.015 per la correzione di Bonferroni in quanto vengono confrontati 3 gruppi. Tutti i parametri sono significativi per il freddo (CPT) ma non per il caldo (HPT).
		Tibiale anteriore/caldo	44.9 ± 1.5°C (40.0-49.9°C)	43.3 ± 1.4°C (38.3-48.3°C)	40.5 ± 8.7°C (36.3-44.7°C)	40.1 ± 7.8°C (35.9-44.3°C)	45.3 ± 2.4°C (40.7-49.8°C)	44.8 ± 2.2°C (40.3-49.4°C)	

		Cervicale/freddo	17.0 ± 7.6°C (8.7-25.3°C)	19.6 ± 7.1°C (11.3-28.0°C)	21.1 ± 10.8°C (14.0-28.1°C)	23.5 ± 11.5°C (16.4-30.5°C)	10.4 ± 7.8°C (2.8-18.0°C)	9.7 ± 7.1°C (2.1-17.3°C)	
		Tibiale anteriore/freddo	14.6 ± 9.3°C (4.5-24.6°C)	13.0 ± 7.7°C (3.0-23.1°C)	23.3 ± 12.6°C (14.7-31.7°C)	21.0 ± 13.5°C (12.5-29.4°C)	9.1 ± 10.0°C (3.1-18.3°C)	9.1 ± 9.8°C (2.7-18.2°C)	

			CINP lato non dolente Range interquartile	CINP lato dolente Range interquartile	CTRL Range interquartile	CINP Lato dolente vs. non dolente	CINP Lato dolente vs. area distale non dolente	Lato dolente vs. CTRL
Chua et al 2012 [69]	PPTs	Coscia	1000	1041	451	NS	NS	<0.001
		Trapezio	719	683	-	NS	0.20	-
		Faccette C4-C5	434	378	-	NS	<0.001	-
		SCM	350	362	-	NS	<0.001	-
		Grande nervo occipitale	441	348	-	NS	<0.001	-
		Muscolo temporale	339	330	-	NS	<0.001	-
		Faccia	286	274	-	NS	<0.001	-
	CDT (Cold detection threshold)	Coscia	24.2	27.6	-	0.039	0.039	-
		Trapezio	28.1	27.5	-	NS	0.048	-
		Faccette C4-C5	29.3	30.5	-	NS	0.003	-
		Faccia	30.7	30.6	-	NS	<0.001	-
	WDT (Warm detection threshold)	Coscia	35.2	34.4	-	NS	NS	-
		Trapezio	35.1	34.6	-	NS	NS	-
		Faccette C4-C5	34.4	34.0	-	NS	0.055	-

		Faccia	34.3	34.1	-		NS	NS	-
	EPDT (Electrical pain detection threshold)	Coscia Trapezio Faccette C4-C5 Faccia	7.2 10.2 7.0 4.7	7.5 9.3 8.4 4.5	5.7 - - -		NS NS 0.039 NS	NS 0.003 NS 0.005	NS - - -
	Wind-up ratio	Coscia Trapezio Faccette C4-C5 Faccia	1.2 - - -	1.0 1.2 1.4 1.4	- - - -		NS - - -	NS NS 0.044 NS	- - - -
	CPMR	Coscia Faccia	- -	18.1 7.6	26.9 -		- -	- 0.058	NS -
Johnston et al 2008 [73]			Impiegati dolore lieve	Impiegati dolore mod/severo	Impiegati senza dolore	CTRL	Significatività statistica		
	PPTs	CX Trapezio Elevatore della scapola Nervo mediano Tibiale anteriore	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio		
	TPT (HPT= heat pain threshold CPT= cold pain thresholds)	CX	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio		

	VT (vibration thresholds)	Nervo mediano (MNVT) Nervo radiale (RNVT) Nervo ulnare (UNVT)	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio		
Chien and Sterling 2010 [72]	PPTS		CINP m±ds	CWAD m±ds	CTRL m±ds		CTRL vs. CINP	CTRL vs. CWAD	CINP vs. CWAD
		CX	215.0±78.6	178.6±74.8	313.9±46.2		P 0.01	P<0.00	P 0.17
		Med	222.1±61.7	187.9±87.9	301.0±45.0		P 0.02	P<0.00	P 0.46
		TibAnt	471.8±164.5	425.9±168.2	592.0±125.3		P 0.31	P<0.00	P 0.02
	Cold Pain Thresholds (CPT)	CX	12.18±4.64	15.25±6.99	8.03±2.36		P 0.2	P<0.00	P 0.03
		Hand	11.96±5.27	17.11±7.30	9.00±2.12		P 0.6	P<0.00	P 0.02
	VT (Vibration Thresholds)		Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio	Valore numerico non riportato nello studio		NS	P<0.04	P<0.04
Ibai Lopez-de-Uralde-Villanueva [58]			CINP NF	CINP No-NF	CTRL		Differenza media (95% IC) a) NF vs. No-NF b) NF vs. CG c) No-NF vs. CG		
	PPTs bilaterale (media ± DS)	Muscoli suboccipitali	2.04±0.67	2.35±0.68	2.99±0.82		a) -0.31 (-0.64 to 0.03) b) -0.95 (-1.29 to -0.61) † c) -0.64 (-0.98 to -0.3) †		
		Fibre sup. Trapezio (tra C7 e acromion)	2.35±0.88	2.72±1.02	3.87±1.24		a) -0.37 (-0.86 to 0.12) b) -1.52 (-2.02 to -1.03) † c) -1.15 (-1.65 to -0.66) †		
			2.59±0.81	3.38±1	3.61±0.98		a) -0.79 (-1.22 to -0.35) † b) -1.02 (-1.46 to -0.59) † c) -0.23 (-0.67 to 0.2)		

		Epicondilo laterale Tibiale anteriore (1/3 superiore del ventre muscolare)	4.23±1.2	5.8±2.07	6.14±2.03	a) -1.57 (-2.42 to -0.72) † b) -1.91 (-2.76 to -1.06) † c) -0.34 (-1.19 to 0.51) † p<0.01
	ROM CX	Flessione Estensione Rotazione totale Lateroflessione totale	51.28±11.62 52.54±19.52 111.75±24.63 66.54±15	50.57±8.79 57.4±14.26 111.73±20.29 68.84±17.87	56.4±8.43 75.42±9.99 134.1±13.68 80.93±9.4	a) 0.71 (-3.84 to 5.26) b) -5.11 (-9.68 to -0.55) * c) -5.82 (-10.37 to -1.28) † a) -4.86 (-11.92 to 2.2) b) -22.88 (-29.97 to -15.78) † c) -18.02 (-25.08 to -10.96) † a) 0.02 (-9.37 to 9.39) b) -22.35 (-31.78 to -12.94) † c) -22.37 (-31.75 to -12.99) † a) -2.3 (-9.11 to 4.5) b) -14.39 (-21.23 to -7.56) † c) -12.09 (-18.9 to -5.29) † * *P* < 0.05. † *P* < 0.01.

Scott et al 2005 [65]			WAD (whiplash)	CINP (idiopathic)	CTRL (control)	(*P* < 0.03) tra WAD e CTRL per C2-C3, C5-C6, tibiale anteriore, nervo mediano e nervo radiale. CINP hanno ridotta PPTs a C2-C3 e C5-C6 (P<0.04) rispetto ai controlli ma non negli altri siti misurati.
	PPTs (media ± DS)	C2-C3 C5-C6 Nervo mediano Nervo Radiale NErvo ulnare	Valore non riportato nello studio	Valore non riportato nello studio	Valore non riportato nello studio	

		Tibiale anteriore				Differenze statisticamente significative (p<0.05) tra WAD, CINP e CTRL in tutti i siti misurati. Differenze significative tra WAD confrontati con CINP e CTRL in tutti i siti misurati (P<0.03).
	HPTs (media ± DS)	CX Deltoide Tibiale anteriore	Valore non riportato nello studio	Valore non riportato nello studio	Valore non riportato nello studio	
	CPTs (media ± DS)	CX Deltoide Tibiale anteriore	Valore non riportato nello studio	Valore non riportato nello studio	Valore non riportato nello studio	
	Von Frey hair sensibility	Tibiale anteriore Deltoide C2-C3 C5-C6	Valore non riportato nello studio	Valore non riportato nello studio	Valore non riportato nello studio	Nessuna differenza statisticamente significativa

Tabella 4: Risultati; CINP= chronic idiopathic neck pain; CWAD= chronic whiplash associated disorders; Ctrl= controlli; CX= Cervical Spine; Med= median nerve trunk; TibAnt= tibialis anterior; *= significatività statistica

Discussioni

Lo scopo di questa revisione era quello di delineare un profilo dei segni e sintomi associati alla SC in soggetti CINP ed eseguire un confronto con soggetti CINP senza SC e soggetti con CWAD, al fine di individuare se essi fossero rilevanti, o marginali, nell'influenzare l'esito del trattamento riabilitativo.

Tutti gli studi inclusi in questa revisione hanno utilizzato metodi di misurazione differenti per valutare la presenza di segni di SC e ciò ha reso più difficile la formulazione di conclusioni univoche rispetto alla presenza di tale caratteristica in pazienti CINP. Per i soggetti CWAD analizzati negli studi inclusi, invece è stato più facile delineare un quadro di sensibilizzazione centrale in quanto molti autori ne hanno confermano la presenza in base alle evidenze dei dati riportati [32, 36, 65, 71, 74]. Tra gli studi compresi nella presente revisione, soltanto 3 hanno riportato la presenza di SC in pazienti CINP [68, 69, 73].

Uno dei parametri più frequentemente utilizzato per valutare e descrivere la presenza di SC, e presente in tutti gli studi riportati, è la PPTs. Essa è definita come la minima quantità di pressione in grado di generare dolore e viene utilizzata in clinica per misurare la ipersensibilità pressoria; è parte di una batteria di test che analizza la variazione delle soglie termica (TPTs), dolorifica (PPTs) e meccanica (CPM) e che prende il nome di Quantitative Sensory Testing (QST). Il QST ha lo scopo di individuare alterazioni somatosensoriali che possono contribuire all'esperienza di dolore e disabilità del singolo soggetto; anche se vi sono diversi tipi di fibre nervose, lo scopo della PPTs è quello di testare le fibre che conducono il segnale nocicettivo: fibre a-delta e fibre C [75, 76].

Dalle evidenze riportate nei risultati, è possibile affermare che la SC non è una caratteristica peculiare di tutti i pazienti CINP, ma alcuni tratti possono essere presenti in alcuni sottogruppi.

Caratteristiche di SC nei pazienti CINP

Dall'analisi degli studi inclusi nella presente revisione, è stato possibile individuare alcune delle qualità proprie dei soggetti CINP che presentano caratteristiche di SC (anche se talvolta i dati riportati erano tra di loro contrastanti). Chua et al.[69] hanno incluso soggetti con neck pain unilaterale mentre Javanshir et al. [68] hanno analizzato soggetti con dolore bilaterale; infine Johnston et al. [73] non hanno fornito dettagli rispetto alla lateralità del sintomo.

Dall'analisi dei dati riportati dai primi due studi è emersa una differente significatività statistica dal confronto tra gruppi: i segni di SC sono maggiormente significativi nello studio di Chua et al. ($p<0.001$vs. $p<0.015$) [69]. Questo potrebbe indicare che, in caso di dolore unilaterale, la persistenza dello stimolo nocicettivo in un'unica area potrebbe determinare lo sviluppo di processi patofisiologici nel sistema nervoso centrale coinvolti nella SC; al contrario, in caso di dolore bilaterale, tale stimolo nocicettivo potrebbe non manifestarsi in entrambe le parti contemporaneamente, bensì in modo alternato, interrompendo così la continuità dello stimolo ed il pattern sopra descritto [36].

Per quanto riguarda il sesso e l'età, solo Johnston et al. [73] hanno incluso soggetti di sesso esclusivamente femminile mentre gli altri autori hanno incluso entrambi i sessi nella loro analisi [68, 69]. Dalla letteratura scientifica, è emerso che il genere femminile correla maggiormente con la possibilità di sviluppare SC rispetto a quello maschile [60, 77].

Inoltre, anche l'età può essere un fattore di rischio: alcuni autori hanno dimostrato che le persone più anziane mostrano generalmente un aumento della soglia del dolore rispetto ai soggetti più giovani [78]; nello specifico, nel caso in cui si tratti di soggetti anziani di sesso femminile con CINP, è stata dimostrata una alterazione della soglia del dolore che risulta, però, essere dipendente dal tipo di stimolo presentato [79]: vi è infatti una diminuzione delle PPTs e CPTs ma non della HPTs, in linea con i dati presentati da Javanshir et al. [68]. Tale variazione di soglia sembra essere legata alle modifiche delle funzioni del sistema nervoso periferico e centrale conseguenti all'invecchiamento [79].

Tutti gli autori [68, 69, 73] hanno condotto i loro studi su una popolazione che presentava durata media dei sintomi compresa tra i 4 e gli 8 anni. Tale durata potrebbe aver contribuito alla manifestazione di segni e sintomi associati alla SC a causa del prolungato mantenimento di processi nocicettivi periferici [80, 81].

Il parametro più frequentemente riportato in questi tre studi [68, 69, 73] per valutare il dolore e la disabilità percepiti dal paziente, è il Neck Disability Index (NDI), una scala con punteggio massimo di 50 su 10 item; i dati esposti sono, però, in contrasto tra loro in quanto Chua et al. [69] e Johnston et al. [73] hanno riportato valori alti (rispettivamente NDI medio pari a 40 e 33,5) mentre Javanshir et al. [68] hanno riportato un valore medio di 7.9. Tuttavia Javanshir et al. [68], hanno descritto anche l'intensità media del dolore dei soggetti nella settimana precedente la valutazione, ottenendo valori medi elevati (7.3/10 di NPRS). Alti valori di disabilità e dolore potrebbero quindi correlare con una maggiore possibilità di sviluppare SC.

Infine, tra i possibili fattori di rischio che possono aver determinato l'insorgenza e lo sviluppo di SC in pazienti CINP, Johnston et al. [73] e Javanshir et al. [68] sono concordi nel riportare elementi correlati all'attività lavorativa come lavoro alla tastiera/mouse/computer, lavori di precisione, lavori ripetitivi e stress lavorativo. Tali fattori, analizzati e riportati in precedenza anche da altri studi [82], insieme alla persistenza dello stimolo nocicettivo causato da posture lavorative statiche mantenute - talvolta di bassa qualità e/o con ergonomia scorretta – sembrano costituire una barriera nocicettiva sufficiente a determinare e mantenere alterazioni dei processi nocicettivi centrali e quindi SC [73].

Riassumendo, nella popolazione generale, le caratteristiche principali dei soggetti con CINP che possono presentare SC sono: sesso femminile, età compresa tra la IV e V decade, sintomi presenti da molto tempo (4-8 anni) ed elevati valori di dolore e disabilità percepiti dal paziente.

Confronto tra gruppi

Dal confronto tra i soggetti CINP con SC, i soggetti CWAD e i soggetti CINP senza SC presi in esame non è possibile individuare caratteristiche peculiari che permettano di definire a priori una condizione di SC. I tre gruppi si sono dimostrati pressoché simili dal punto di vista delle caratteristiche demografiche, in quanto tutti analizzano soggetti di sesso femminile con età media compresa tra la IV e la V decade.

Dal confronto tra CINP con SC e CINP senza SC è emersa omogeneità per quanto riguarda la durata dei sintomi (4-8 anni); invece, nei soggetti CWAD, essa non è stata riportata in modo concorde tra gli autori: alcuni sostenevano che dovessero esaurirsi entro 1,5-2 anni[65], altri parlavano invece di periodi più estesi (7 anni) [32, 71].

Per quanto concerne l'intensità del dolore, il confronto tra i gruppi è risultato difficile a causa di una mancata omogeneità delle scale di misura usate dai diversi autori nei tre gruppi e dall'assenza di tale misurazione in alcuni studi. Analizzando i dati disponibili si è vista inoltre una scarsa uniformità in quanto alcuni autori parlano di valori bassi [9, 32, 65] mentre altri riportano valori più elevati [58, 70]. Da questi dati, sembrerebbe che la durata dei sintomi e l'intensità del dolore non siano fattori chiave per lo sviluppo di SC.

Rispetto alla variabile disabilità, dal confronto tra i gruppi CINP, è emersa una notevole differenza: nei soggetti con SC sono stati riportati valori elevati (NDI medio >33) [69, 73], mentre nei soggetti senza SC tali valori erano molto minori (NDI medio 19,5) [9, 58, 65, 71].

Questa differenza, l'unica rilevante individuata tra i due gruppi, potrebbe rappresentare una causa di sviluppo di SC.

A differenza dei pazienti CINP, i CWAD, nei quali la presenza di SC è stata ampiamente descritta in letteratura, presentavano maggiori alterazioni sia delle variabili psicologiche (difficoltà di concentrazione, ansia, depressione, modificata percezione della qualità di vita e salute mentale, disturbi del sonno e convinzioni maladattative rispetto al dolore), che del profilo cognitivo soggettivo ed oggettivo. Il profilo cognitivo soggettivo, ovvero percepito dal paziente, riguarda la memoria prospettica, memoria retrospettiva, attenzione e concentrazione, organizzazione e programmazione; quello oggettivo, invece, indaga processi cognitivi complessi, facoltà della memoria procedurale e visuo-percettiva, funzioni esecutive e flessibilità cognitiva. A riguardo, dallo studio di Coppieters et al., è emersa una correlazione significativa tra performance cognitiva oggettiva, disabilità e SC [32] che sembra avvalorare ulteriormente l'importanza della disabilità come fattore determinante per lo sviluppo di SC.

Conclusioni

Dai risultati di questa revisione, è possibile affermare che nei soggetti CINP sono presenti alcuni segni e sintomi che possono essere ricondotti alla presenza di SC: sesso femminile, età compresa tra la IV e V decade, unilateralità e lunga durata dei sintomi ed elevati valori di disabilità. Quest'ultimo parametro sembra avere maggiore significatività. L'entità e la frequenza di tali manifestazioni risultano essere tuttavia moderate, soprattutto se confrontate con i soggetti CWAD. Quindi la SC non è un processo "tutto o nulla" bensì una situazione più complessa di alterazione dei meccanismi del dolore in cui determinate manifestazioni sottendono cambiamenti più profondi. Alla luce di quest'ultima affermazione, è importante sottolineare che talvolta possono essere presenti soltanto alcuni dei segni sopra elencati e quindi, ai fini del trattamento, è bene prestarvi attenzione in quanto il paziente in esame potrebbe presentare SC.

In generale, nei soggetti CINP il percorso riabilitativo dovrebbe essere multimodale ed includere terapia manuale, esercizio terapeutico ed approccio educazionale cognitivo-comportamentale; quest'ultimo dovrebbe avere un ruolo preponderante nel trattamento dei soggetti CINP che potrebbero sottendere caratteristiche di SC, in quanto è già stato dimostrato essere di grande importanza nel trattamento dei pazienti CWAD. Tale trattamento consiste nel ricondizionamento cognitivo e, attraverso la modifica dell'esecuzione di attività specifiche, si pone come scopo il controllo dell'impatto del dolore, della disabilità fisica e psicosociale al fine di ottenere una migliore guarigione [83].

Bibliografia

1. Haldeman, S., et al., *The empowerment of people with neck pain: introduction: the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders.* Spine (Phila Pa 1976), 2008. **33**(4 Suppl): p. S8-S13.
2. Hogg-Johnson, S., et al., *The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders.* Spine (Phila Pa 1976), 2008. **33**(4 Suppl): p. S39-51.
3. Carroll, L.J., et al., *Course and prognostic factors for neck pain in the general population: 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. S87-96.
4. Guzman, J., et al., *A new conceptual model of neck pain: linking onset, course, and care: 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. S17-28.
5. 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.
6. Bongers, P.M., et al., *Epidemiology of work related neck and upper limb problems: psychosocial and personal risk factors (part I) and effective interventions from a bio behavioural perspective (part II).* J Occup Rehabil, 2006. **16**(3): p. 279-302.
7. Dorshimer, G.W. and M. Kelly, *Cervical pain in the athlete: common conditions and treatment.* Prim Care, 2005. **32**(1): p. 231-43.
8. Borghouts, J.A., B.W. Koes, and L.M. Bouter, *The clinical course and prognostic factors of non-specific neck pain: a systematic review.* Pain, 1998. **77**(1): p. 1-13.
9. La Touche, R., et al., *Bilateral mechanical-pain sensitivity over the trigeminal region in patients with chronic mechanical neck pain.* J Pain, 2010. **11**(3): p. 256-63.
10. Blanpied, P.R., et al., *Neck Pain: Revision 2017.* J Orthop Sports Phys Ther, 2017. **47**(7): p. A1-A83.
11. May, S., et al., *Predictor Variables for a Positive Long-Term Functional Outcome in Patients with Acute and Chronic Neck and Back Pain Treated with a McKenzie Approach: A Secondary Analysis.* J Man Manip Ther, 2008. **16**(3): p. 155-60.
12. Peterson, C., J. Bolton, and B.K. Humphreys, *Predictors of outcome in neck pain patients undergoing chiropractic care: comparison of acute and chronic patients.* Chiropr Man Therap, 2012. **20**(1): p. 27.
13. Royuela, A., et al., *Predicting outcomes of neuroreflexotherapy in patients with subacute or chronic neck or low back pain.* Spine J, 2014. **14**(8): p. 1588-600.
14. Cohen, S.P., *Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain.* Mayo Clin Proc, 2015. **90**(2): p. 284-99.
15. McGuirk, B. and N. Bogduk, *Evidence-based care for low back pain in workers eligible for compensation.* Occup Med (Lond), 2007. **57**(1): p. 36-42.
16. Lidgren, L., *Preface: neck pain and the decade of the bone and joint 2000-2010.* J Manipulative Physiol Ther, 2009. **32**(2 Suppl): p. S2-3.
17. Cote, P., et al., *The annual incidence and course of neck pain in the general population: a population-based cohort study.* Pain, 2004. **112**(3): p. 267-73.
18. Bot, S.D., et al., *Incidence and prevalence of complaints of the neck and upper extremity in general practice.* Ann Rheum Dis, 2005. **64**(1): p. 118-23.

19. Ferrari, R. and A.S. Russell, *Regional musculoskeletal conditions: neck pain.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2003. **17**(1): p. 57-70.
20. Haldeman, S., et al., *The Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: executive summary.* J Manipulative Physiol Ther, 2009. **32**(2 Suppl): p. S7-9.
21. Lauche, R., et al., *Neck pain intensity does not predict pressure pain hyperalgesia: re-analysis of seven randomized controlled trials.* J Rehabil Med, 2014. **46**(6): p. 553-60.
22. Hoy, D., et al., *The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study.* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(7): p. 1309-15.
23. Hoy, D.G., et al., *The epidemiology of neck pain.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010. **24**(6): p. 783-92.
24. Cote, P., et al., *The burden and determinants of neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders.* Spine (Phila Pa 1976), 2008. **33**(4 Suppl): p. S60-74.
25. Hill, J., et al., *Predicting persistent neck pain: a 1-year follow-up of a population cohort.* Spine (Phila Pa 1976), 2004. **29**(15): p. 1648-54.
26. Feleus, A., et al., *Prognostic indicators for non-recovery of non-traumatic complaints at arm, neck and shoulder in general practice--6 months follow-up.* Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(1): p. 169-76.
27. Von Korff, M., et al., *Grading the severity of chronic pain.* Pain, 1992. **50**(2): p. 133-49.
28. Bot, S.D., et al., *Predictors of outcome in neck and shoulder symptoms: a cohort study in general practice.* Spine (Phila Pa 1976), 2005. **30**(16): p. E459-70.
29. Guez, M., et al., *The prevalence of neck pain: a population-based study from northern Sweden.* Acta Orthop Scand, 2002. **73**(4): p. 455-9.
30. Sheather-Reid, R.B. and M.L. Cohen, *Psychophysical evidence for a neuropathic component of chronic neck pain.* Pain, 1998. **75**(2-3): p. 341-7.
31. Gore, D.R., et al., *Neck pain: a long-term follow-up of 205 patients.* Spine (Phila Pa 1976), 1987. **12**(1): p. 1-5.
32. Coppieters, I., et al., *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. **97**(3): p. 338-353.
33. Thompson, D.P., et al., *Cognitive determinants of pain and disability in patients with chronic whiplash-associated disorder: a cross-sectional observational study.* Physiotherapy, 2010. **96**(2): p. 151-9.
34. Cote, P., J.D. Cassidy, and L. Carroll, *The Saskatchewan Health and Back Pain Survey. The prevalence of neck pain and related disability in Saskatchewan adults.* Spine (Phila Pa 1976), 1998. **23**(15): p. 1689-98.
35. Radanov, B.P., et al., *Role of psychosocial stress in recovery from common whiplash [see comment].* Lancet, 1991. **338**(8769): p. 712-5.
36. Malfliet, A., et al., *Lack of evidence for central sensitization in idiopathic, non-traumatic neck pain: a systematic review.* Pain Physician, 2015. **18**(3): p. 223-36.
37. Woolf, C.J. and Q. Ma, *Nociceptors--noxious stimulus detectors.* Neuron, 2007. **55**(3): p. 353-64.
38. Sherrington, C.S., *Observations on the scratch-reflex in the spinal dog.* J Physiol, 1906. **34**(1-2): p. 1-50.
39. Ji, R.R., et al., *Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?* Trends Neurosci, 2003. **26**(12): p. 696-705.

40. Woolf, C.J. and M.W. Salter, *Neuronal plasticity: increasing the gain in pain.* Science, 2000. **288**(5472): p. 1765-9.
41. Woolf, C.J. and E.T. Walters, *Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and Aplysia.* Trends Neurosci, 1991. **14**(2): p. 74-8.
42. Hucho, T. and J.D. Levine, *Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology.* Neuron, 2007. **55**(3): p. 365-76.
43. Latremoliere, A. and C.J. Woolf, *Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity.* J Pain, 2009. **10**(9): p. 895-926.
44. Woolf, C.J., *Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity.* Nature, 1983. **306**(5944): p. 686-8.
45. Woolf, C.J. and T.P. Doubell, *The pathophysiology of chronic pain--increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs.* Curr Opin Neurobiol, 1994. **4**(4): p. 525-34.
46. Thunberg, K.A. and L.R. Hallberg, *The need for organizational development in pain clinics: a case study.* Disabil Rehabil, 2002. **24**(14): p. 755-62.
47. Woolf, C.J., *Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain.* Pain, 2011. **152**(3 Suppl): p. S2-15.
48. Staud, R., M.E. Robinson, and D.D. Price, *Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients.* J Pain, 2007. **8**(11): p. 893-901.
49. Meeus, M., et al., *Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: an experimental study.* Pain, 2008. **139**(2): p. 439-48.
50. Meeus, M. and J. Nijs, *Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome.* Clin Rheumatol, 2007. **26**(4): p. 465-73.
51. Desmeules, J.A., et al., *Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(5): p. 1420-9.
52. Kasch, H., et al., *Reduced cold pressor pain tolerance in non-recovered whiplash patients: a 1-year prospective study.* Eur J Pain, 2005. **9**(5): p. 561-9.
53. 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.
54. Herren-Gerber, R., et al., *Modulation of central hypersensitivity by nociceptive input in chronic pain after whiplash injury.* Pain Med, 2004. **5**(4): p. 366-76.
55. O'Neill, S., et al., *Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain.* Eur J Pain, 2007. **11**(4): p. 415-20.
56. Lluch, E., et al., *Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review.* Eur J Pain, 2014. **18**(10): p. 1367-75.
57. Meeus, M., et al., *Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review.* Semin Arthritis Rheum, 2012. **41**(4): p. 556-67.
58. Lopez-de-Uralde-Villanueva, I., et al., *Widespread Pressure Pain Hyperalgesia in Chronic Nonspecific Neck Pain with Neuropathic Features: A Descriptive Cross-Sectional Study.* Pain Physician, 2016. **19**(2): p. 77-88.
59. Sterling, M., *Testing for sensory hypersensitivity or central hyperexcitability associated with cervical spine pain.* J Manipulative Physiol Ther, 2008. **31**(7): p. 534-9.
60. Fernandez-Carnero, J., et al., *Widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in unilateral epicondylalgia: a blinded, controlled study.* Clin J Pain, 2009. **25**(7): p. 555-61.

61. Kosek, E. and G. Ordeberg, *Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment.* Eur J Pain, 2000. **4**(3): p. 229-38.
62. Sterling, M., et al., *Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery.* Pain, 2003. **104**(3): p. 509-17.
63. Greening, J., B. Lynn, and R. Leary, *Sensory and autonomic function in the hands of patients with non-specific arm pain (NSAP) and asymptomatic office workers.* Pain, 2003. **104**(1-2): p. 275-81.
64. Sterling, M. and J. Kenardy, *Physical and psychological aspects of whiplash: Important considerations for primary care assessment.* Man Ther, 2008. **13**(2): p. 93-102.
65. Scott, D., G. Jull, and M. Sterling, *Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain.* Clin J Pain, 2005. **21**(2): p. 175-81.
66. Carroll, L.J., et al., *Methods for the best evidence synthesis on neck pain and its associated disorders: 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. S39-45.
67. Lo, C.K., D. Mertz, and M. Loeb, *Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments.* BMC Med Res Methodol, 2014. **14**: p. 45.
68. Javanshir, K., et al., *Exploration of somatosensory impairments in subjects with mechanical idiopathic neck pain: a preliminary study.* J Manipulative Physiol Ther, 2010. **33**(7): p. 493-9.
69. Nicholas H L Chua, H.T., Kris C Vissers & Wilder-Smith OH, *Multi-modal Quantitative Sensory Testing in Patients with Unilateral Chronic Neck Pain: An Exploratory Study.* Journal of Musculoskeletal Pain, 2012. **20**(4): p. 292-299.
70. Sjors, A., et al., *An increased response to experimental muscle pain is related to psychological status in women with chronic non-traumatic neck-shoulder pain.* BMC Musculoskelet Disord, 2011. **12**: p. 230.
71. Ris, I., et al., *Chronic neck pain patients with traumatic or non-traumatic onset: Differences in characteristics. A cross-sectional study.* Scand J Pain, 2017. **14**: p. 1-8.
72. Chien, A. and M. Sterling, *Sensory hypoaesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain.* Man Ther, 2010. **15**(1): p. 48-53.
73. Johnston, V., et al., *Quantitative sensory measures distinguish office workers with varying levels of neck pain and disability.* Pain, 2008. **137**(2): p. 257-65.
74. Van Oosterwijck, J., et al., *Evidence for central sensitization in chronic whiplash: a systematic literature review.* Eur J Pain, 2013. **17**(3): p. 299-312.
75. Correa, J.B., et al., *Central sensitization and changes in conditioned pain modulation in people with chronic nonspecific low back pain: a case-control study.* Exp Brain Res, 2015. **233**(8): p. 2391-9.
76. Starkweather, A.R., et al., *Methods to measure peripheral and central sensitization using quantitative sensory testing: A focus on individuals with low back pain.* Appl Nurs Res, 2016. **29**: p. 237-41.
77. Bartley, E.J., et al., *Enhanced Pain Sensitivity Among Individuals With Symptomatic Knee Osteoarthritis: Potential Sex Differences in Central Sensitization.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. **68**(4): p. 472-80.
78. Lautenbacher, S., *Experimental approaches in the study of pain in the elderly.* Pain Med, 2012. **13 Suppl 2**: p. S44-50.
79. Uthaikhup, S., et al., *Altered pain sensitivity in elderly women with chronic neck pain.* PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0128946.

80. Smith, A.D., et al., *A comparison of physical and psychological features of responders and non-responders to cervical facet blocks in chronic whiplash.* BMC Musculoskelet Disord, 2013. **14**: p. 313.
81. Dumas, J.P., et al., *Physical impairments in cervicogenic headache: traumatic vs. nontraumatic onset.* Cephalalgia, 2001. **21**(9): p. 884-93.
82. Hazes, J.M. and A.D. Woolf, *The bone and joint decade 2000-2010.* J Rheumatol, 2000. **27**(1): p. 1-3.
83. Monticone, M., et al., *Cognitive-behavioral Treatment for Subacute and Chronic Neck Pain: A Cochrane Review.* Spine (Phila Pa 1976), 2015. **40**(19): p. 1495-504.