



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

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

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

**VALUTAZIONE DELLA SENSIBILIZZAZIONE
CENTRALE NEI PAZIENTI CON WAD:
revisione della letteratura**

Candidato:

Dott. FT Rodegher Dennis

Relatore:

Dott. FT OMT Zimoli Andrea

ABSTRACT

Background. *Whiplash associated disorders (WAD)* rappresenta una condizione complessa caratterizzata da una presentazione clinica ad ampio spettro, i più riscontrati sono il dolore e riduzione del ROM. La sensibilizzazione centrale (CS) è un meccanismo di ipereccitabilità neuronale, il quale avviene precocemente nel paziente con WAD e può avere un ruolo importante nello sviluppo e nel mantenimento della sintomatologia.

Scopo. Eseguire una revisione della letteratura per individuare quali sono gli strumenti in grado di valutare l'insorgenza della sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD, a partire da analisi fondate sull'*Evidence Based Medicine*.

Materiali e metodi. I dati sono stati estrapolati da articoli scientifici pubblicati dal 2008 al 2018, utilizzando la banca dati MEDLINE e fruibili in *full text*. La ricerca è stata condotta secondo le linee guida del PRISMA Statement 2009 e ha incluso *studi osservazionali cross-sectional* e *studi di coorte*, che hanno considerato la valutazione della CS in soggetti adulti con WAD.

Risultati e discussione. Sono stati inclusi 16 articoli (13 *studi osservazionali cross-sectional* e 3 *studi di coorte*). Dagli studi esaminati, emerge che ci sono numerose strategie per la valutazione della CS nei pazienti con WAD, tra cui i test sensitivi quantitativi (QST), riflesso flessorio nocicettivo (NFR), test di provocazione nervoso (BPPT), valutazione dei trigger points (TrPs). I primi nonostante siano validati, richiedono strumentazione specialistica non disponibile nella pratica clinica, mentre il BPPT risulta essere il più economico, il più semplice da eseguire con buone caratteristiche psicometriche. Dagli articoli riportati si evidenzia come gli *impairment* psicologici come catastrofizzazione, stress post-traumatico e ansia, abbiano un ruolo nello sviluppo e mantenimento dell'ipereccitabilità centrale. Dalla letteratura emerge come la CS compaia fin dai primi momenti nei pazienti con WAD e che non è una prerogativa della fase cronica, in questo senso una corretta anamnesi iniziale risulta fondamentale.

Conclusioni. Gli autori raccomandano una corretta anamnesi iniziale, considerando gli eventuali *impairment* psicologici e l'esecuzione del BPPT, per valutare la CS in ambito clinico, anche se la letteratura scientifica odierna sta vagliando altri strumenti di valutazione.

Keywords: *Central Sensitization, Whiplash Associated Disorders, Central Hyperexcitability, Sistematic Review, physical assessment.*

INDICE

INTRODUZIONE	1
Definizione	1
Meccanismo Anatomo-Patologico	1
Classificazione WAD	2
Presentazione clinica del WAD	3
Sensibilizzazione Centrale	6
Obiettivi della revisione della letteratura	9
 MATERIALI E METODI	 10
 RISULTATI	 12
Selezione degli studi	12
Caratteristiche degli studi	12
 DISCUSSIONE	 25
 KEY POINTS	 30
 BIBLIOGRAFIA	 31

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

Il termine *whiplash injury* è stato introdotto nel 1928 da H.E. Crowe per descrivere un meccanismo traumatico, relativo al distretto cervicale, in conseguenza ad eventi di accelerazione-decelerazione durante gli incidenti stradali. (1)

Nel 1995 è stata formulata una nuova definizione e classificazione del WAD (*Whiplash Associated Disorders*) da parte della Quebec Task Force (QTF): “un meccanismo di accelerazione-decelerazione con trasferimento di energia al collo, che può avvenire in seguito ad un tamponamento o un impatto laterale, prevalentemente in incidenti stradali, ma anche in seguito a tuffi o altri incidenti, l’energia trasferita può portare a lesioni ossee e dei tessuti molli (*whiplash injuries*), che a loro volta possono portare a una grande varietà di manifestazioni cliniche (*Whiplash Associated Disorders-WAD*)”. (2)

Dalla letteratura recente si è evidenziato come il WAD sia una condizione frequente, disabilitante e costosa, la cui incidenza varia tra i diversi paesi del mondo; ogni anno infatti, più di 300 persone ogni 100.000 abitanti richiedono assistenza medica in pronto soccorso in Europa e Nord America. (3)

MECCANISMO ANATOMO-PATOLOGICO

Il modello iniziale prevedeva solo un brusco movimento di flessione-iperestensione del rachide cervicale, tuttavia nuove evidenze dimostrate da McConnell (4) basate su fotografie ad alta velocità effettuate su volontari sani durante un tamponamento, dimostrano che nei primi millisecondi dopo l’impatto non si verifica alcuna risposta da parte del corpo. Durante questo tempo, il veicolo e il sedile assorbono la forza dell’impatto. Dopo alcuni istanti successivi il tronco viene spinto in alto e in avanti rispetto al collo, in questa fase la colonna cervicale subisce una deformazione sigmoidale (S-shape). In questa fase i segmenti vertebrali inferiori si estendono, mentre i superiori flettono, solo successivamente il capo si muoverà all’indietro provocando una estensione anche dei segmenti cervicali superiori. **Fig 1** (5-6)

Nella S-Shape si assiste a un movimento segmentale che avviene su un asse non fisiologico, ciò provoca uno stiramento delle strutture vertebrali anteriori con un impatto delle faccette articolari della vertebra superiore su quella inferiore. Il movimento può superare anche il R.O.M. fisiologico articolare e recare danno alle strutture vertebrali (disco intervertebrale, capsula articolare, legamenti, articolazioni zigoapofisarie, muscoli e nervi).

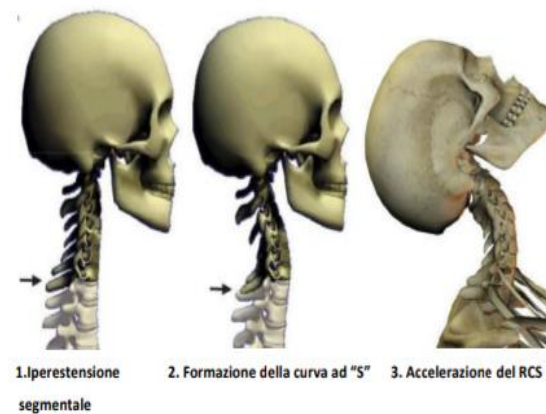


Fig 1: raddrizzamento lordosi cervicale (0-50 millisecondi) con successiva S-Shape (50-75 millisecondi), nell'ultima fase estensione del RCS, con avanzamento del rachide dorsale (>100ms).(6)

CLASSIFICAZIONE WAD

In seguito a un colpo di frusta i sintomi sono numerosi ed eterogenei, di conseguenza l'inquadramento clinico risulta complesso. Nel 1995 è stata proposta la QTF, classificazione utile per l'inquadramento diagnostico, essa prevede 5 gradi di gravità a seconda dei sintomi riferiti dal paziente, a poche ore dal trauma. (2) Nel corso degli anni sono state evidenziate diverse criticità, prevalentemente in merito allo scarso valore prognostico, tuttavia rimane comunque il modello di riferimento internazionale più usato e diffuso. (7) Recentemente per superare queste difficoltà, nel 2004 Sterling propose un nuovo modello di classificazione (Fig 2) con la sotto-categorizzazione del grado II del

WAD e una nuova definizione del WAD III, includendo disturbi motori, sensori-motori, psicologici-cognitivo. (8)

PRESENTAZIONE CLINICA DEL WAD

Sebbene la maggior parte dei pazienti con colpo di frusta non mostri segni fisici, anche quando vengono utilizzate sofisticate tecniche di imaging, fino al 50% sviluppa dolore cronico e lo riporta come sintomo principale. (2 - 3)

I segni e i sintomi del WAD possono insorgere immediatamente dopo il trauma o entro 12-15 ore.

I sintomi più riscontrati sono il dolore al collo posteriormente e la limitazione del range of motion attivo in tutti i piani di movimento, che possono essere accompagnati da altri disturbi tra cui: cefalea, alterazioni del controllo motorio (cervicale e del cingolo scapolare), disfunzioni muscolari, disturbi temporo mandibolari, parestesie agli arti superiori, disturbo post-traumatico da stress, insonnia, ansia, kinesiofobia etc. (9)

Il primo sintomo ad esordire dopo il trauma è il dolore localizzato a livello posteriore del collo, il quale può irradiare a livello del capo, dalla zona occipitale fino alla regione frontale orbitale, alle spalle ed arti superiori, al distretto toracico e lombare.

Le fonti di dolore possono essere molteplici, comprendendo legamenti, tessuto osseo, capsule articolari, sistema vascolare, tessuto muscolare, faccette articolari le quali possono essersi lesionate al momento del trauma.

La limitazione articolare attiva e passiva è anch'essa un sintomo precoce, ad insidiosa risoluzione, infatti ad un anno dal trauma circa il 30% dei soggetti non ha recuperato completamente il ROM attivo. (10)

Proposed new classification system for acute whiplash associated disorders (WAD)

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

Fig. 2:: nuova classificazione di Sterling (2004)

Sterling del 2004 ha valutato 80 soggetti con WAD acuto divisi in tre gruppi in base alla gravità dei sintomi, evidenziando oltre ad una limitazione del ROM articolare anche un'alterazione del controllo motorio a livello dei flessori profondi del collo (alterazione al CCFT); un incremento dell'attività elettromiografica dei flessori superficiali del collo. (8)

I pazienti con WAD frequentemente riferiscono instabilità e vertigine con un aumento del JPE (joint position error), indicatore oggettivo del riconoscimento di posizione e del movimento cervicale. (8-11).

Diversi studi hanno evidenziato come nei soggetti con WAD siano spesso presenti sintomi cognitivo-comportamentali, i quali possono influire negativamente sul decorso prognostico. E' stato infatti dimostrato come ansia, ipervigilanza, depressione e insonnia compaiano fin dai primi momenti dopo il trauma, influenzando la qualità di vita della persona. In caso la sintomatologia non si risolva in breve tempo, vi è il rischio di una evoluzione in un DSPT (Disturbo da stress post-traumatico), portando il soggetto all'interno di un circolo vizioso di catastrofizzazione ed evitamento (kinesiofobia), spesso legato a false credenze, comportando un'elevata disabilità per il soggetto **Fig 3**.

Altri sintomi associati possono essere inoltre irritabilità, problemi cognitivi (attenzione e/o concentrazione). L'insieme di tutti questi sintomi rischia di non portare a una completa risoluzione della problematica, con un possibile sviluppo di una sintomatologia cronica. (1-8)



Fig 3: Fear Avoidance Model

SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

I recenti studi sulla neurofisiologia hanno aumentato la conoscenza e comprensione sul dolore, compreso il ruolo della sensibilizzazione centrale (CS) in ambito muscolo-scheletrico.

Con sensibilizzazione centrale (CS) si intende: "un'amplificazione del segnale neurale all'interno del sistema nervoso centrale (SNC) che determina ipersensibilità dolorifica e un'aumentata reattività dei neuroni nocicettivi, nel sistema nervoso centrale (SNC), rispetto alla normalità o ad input afferenti sottosoglia". (12 - 13)

Negli ultimi anni si è cercato di trasferire progressivamente queste evidenze, riguardanti la neuroscienza del dolore, da un ambito puramente di ricerca alla pratica clinica. L'obiettivo fondamentale è, dunque, quello di includere la sensibilizzazione centrale (CS) all'interno del processo di valutazione, ragionamento clinico e trattamento dei pazienti con disturbi muscolo-scheletrici. (13)

Il trauma acuto da WAD induce eccitabilità e ipersensibilità dei nocicettori periferici, processo noto come sensibilizzazione periferica. In caso di prolungati input nocicettivi,

appariranno cambiamenti funzionali, come maggiore eccitabilità e reattività dei neuroni all'interno del sistema nervoso centrale, detta, appunto, sensibilizzazione centrale.

Questi cambiamenti possono rimanere a lungo dopo che l'input nocicettivo periferico è scomparso. (14 - 15)

In molti pazienti che presentano dolore cronico non si riscontra una chiara e definita origine nocicettiva o non è coerente con la severità del dolore riferito dal paziente, la CS è spesso presente e può dare una spiegazione al quadro clinico.

La sensibilizzazione centrale (CS) comprende varie e numerose disfunzioni correlate, all'interno del sistema nervoso centrale. Tutto ciò contribuisce ad un'alterazione della risposta (spesso aumentata) ad una varietà di stimoli, come pressione meccanica, sostanze chimiche, luce, suono, freddo, calore, stress ed elettricità. (16 - 17) Il meccanismo CS causa iperalgesia, allodinia, sommazione temporale (TS) e dolore riferito a più segmenti spinali, portando a dolore cronico diffuso. L'eccitabilità aumentata si traduce in una tolleranza di carico ampiamente ridotta del sistema neuromuscoloscheletrico. (18)

Queste disfunzioni del sistema nervoso centrale sono causate da alterazioni dell'elaborazione sensoriale con aumento dell'attività cerebrale nell'insula, nella corteccia cingolata anteriore e nella corteccia prefrontale, aree note per essere coinvolte nell'elaborazione del dolore.

È stato, inoltre, dimostrata iperattivazione anche in regioni non coinvolte nel meccanismo sopra descritto, quali: nuclei del tronco cerebrale, corteccia frontale dorsolaterale e corteccia parietale; malfunzionamento dei meccanismi inibitori discendenti e un aumento dei circuiti "facilitatori" nocicettivi. (13 - 17- 19 - 20 - 21 - 22)

Questi ultimi, in particolare, sono inoltre sostenuti da fattori cognitivo-emozionali, come catastrofizzazione, stress, ipervigilanza, mancanza di accettazione, depressione e percezione distorta della problematica. Nei pazienti con predominanza di CS si può riscontrare quindi o una mancanza dei meccanismi inibitori e/o un'esagerazione dei processi facilitatori. Di conseguenza, si scatena una risposta esagerata del sistema nervoso centrale, con dolore severo accompagnato da altri sintomi (disturbi del sonno e intolleranza allo stress), a un input nocicettivo o non rilevabile. (13)

Questo potrebbe spiegare la discrepanza tra l'assenza di danni tissutali evidenti e il dolore persistente nel WAD cronico.

Nei pazienti che presentano un disturbo muscolo-scheletrico potenzialmente ognuno di loro può sviluppare CS, ma la si risconterà solo in una minima percentuale.

La CS è un meccanismo trasversale tra le condizioni di dolore cronico, come fibromialgia, lombalgia, tendinopatie, dolore alla spalla, artrosi, artrite reumatoide, tendinopatia laterale di gomito e cefalea. E' stata dimostrata anche una presenza significativa nella popolazione con WAD.

Nuove evidenze suggeriscono che i disturbi legati alla CS sono presenti anche entro poche settimane dopo il trauma da colpo di frusta. E' stata osservata nella fase acuta un'ipersensibilità diffusa associata alla gravità del dolore, disabilità e scarso recupero funzionale. Altri studi hanno rilevato ipereccitabilità del midollo spinale a 3 settimane post-trauma, che persisteva in quelli con moderati o severi sintomi a 6 mesi. In considerazione di ciò, possono verificarsi disturbi nella modulazione discendente del dolore in pazienti con WAD acuto. (23 - 24 - 25 - 26)

Cambiamenti nella corteccia somatosensoriale sono stati osservati nelle persone non solo con dolore cronico ma anche in soggetti con sintomatologia acuta. La riorganizzazione corticale delle cortecce somatosensoriali può influenzare l'elaborazione in altre aree del cervello. (27)

Le linee di evidenza che supportano la sua importanza clinica sono:

- un aumento del dolore e una scarsa qualità della vita nei pazienti con CS.
- CS predice risultati sfavorevoli in vari pazienti con dolore muscoloscheletrico cronico.
- CS influenza l'outcome del trattamento in pazienti con lombalgia, WAD e artrosi.

Si evidenzia, quindi, che nei pazienti con WAD associato a CS, la prognosi sarà negativa. Risulta fondamentale riconoscere tali soggetti già con lo screening iniziale in modo da intraprendere il più adeguato trattamento terapeutico. (28)

Obiettivi della revisione della letteratura

L'obiettivo di questa revisione della letteratura è di individuare quali sono gli strumenti in grado di valutare l'insorgenza della sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD, secondo le migliori evidenze disponibili attualmente. Considerando che il fisioterapista si interfaccia frequentemente con pazienti con WAD e che la CS influenza negativamente gli outcome di questi pazienti, risulta fondamentale individuare questi pazienti in fase valutativa, in modo da poter personalizzare il trattamento riabilitativo. I risultati di questo lavoro di ricerca puntano a fornire spunti utili per la pratica clinica, a partire da analisi fondate sull'*Evidence Based Medicine*.

MATERIALI E METODI

Per questo elaborato di tesi è stata effettuata una ricerca in letteratura seguendo le linee guida del PRISMA Statement 2009.

Da Novembre 2017 a Febbraio 2018 si sono consultate le banche dati di: Medline, Embase. La stringa di ricerca usata in PubMed è la seguente:

(neck injuries[mesh terms] or "neck injury" or whiplash injury[mesh terms] or "whiplash" or "whiplash associated disorders" or "wad" or "neck hyperextension injury") and (central sensitization[mesh terms] or "central sensitisation" or "central sensitization" or "central pain" or "central sensitivity" or "central hypersensitivity" or "sensory hypersensitivity" or "central hyperexcitability" or "descending nociceptive inhibition" or "descending facilitation" or "nociceptive facilitation" or "central pain modulation" or "catastrophization" or catastrophization[mesh terms]) and (physical examination[mesh terms] or "physical examination" or symptom assessment[mesh terms] or "symptom assessment" or "assessment" or "physical evaluation" or "evaluation" or "physical assessment" or "measure" or "measurement[mesh terms]" or "measurement").

Successivamente a una prima analisi del materiale bibliografico, si è proseguito con un'ulteriore ricerca di alcuni studi, citati nelle *reviews* individuate, considerati come *related articles*.

La revisione effettuata si è attenuta ai seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione: Articoli in lingua inglese;

Pubblicazioni dal 2008 al 2018;

Lavori disponibili in *full-text*;

Studi che indagano la valutazione della CS in soggetti con WAD;

Criteri di esclusione: Studi con scopi diversi dall'obiettivo prefissato;

Articoli prima del 2008;

Systematic review, meta-analisi, linee-guida, *case-report*, altro (editoriali, sondaggi, commenti di altri articoli, ...);

Abstract di cui non era disponibile l'articolo in *full-text* e pubblicazioni fruibili solo dopo pagamento;

Ricerche scientifiche con criteri diagnostici non sicuri o poco chiari;

Articoli di basso o dubbio livello di evidenza scientifica (opinioni non supportate da riscontro clinico dichiarato né con fonte bibliografica specificata e affermazioni autoreferenziali).

RISULTATI

Selezione degli studi

La ricerca degli studi per il presente elaborato è stata condotta da novembre 2017 a marzo 2018. Il processo di revisione degli articoli scientifici individuati nelle banche dati è stata rappresentata nel *Diagramma di flusso secondo le linee-guida del PRISMA Statement 2009* riportato di seguito.

La ricerca iniziale ha identificato 92 *records* ottenuti utilizzando la stringa di ricerca all'interno delle banche dati scientifiche *on-line*, successivamente sono stati filtrati per la rimozione dei duplicati; si sono così acquisiti 92 *records*.

In seguito alla lettura di titolo e *abstract* sono stati esclusi 70 *records* per diverse motivazioni, come riportato nel *Diagramma di flusso*.

Lo *screening* dei 22 *records* rimasti è proseguito con la ricerca dei *full text* e 15 articoli che hanno rispettato i criteri di eleggibilità. Dalla lettura critica dei lavori scientifici e analizzando di ognuno di essi in base ai criteri di inclusione ed esclusione, sono stati eliminati 7 articoli.

Nella fase finale di selezione degli articoli è stato inserito 1 *related articles* citato in una *review* pubblicata di recente (29).

In conclusione sono stati inclusi 16 studi in lingua inglese.

Caratteristiche degli studi

I risultati ottenuti dalla lettura e analisi critica degli articoli considerati nella presente revisione sono stati raccolti nella *Tabella 1*.

Gli studi selezionati per questo elaborato sono 13 studi cross-sectional osservazionali (30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42) e 3 studi di coorte (43,44,45).

Gli articoli individuati sono tutti mirati alla valutazione della sensibilizzazione centrale nel WAD, tuttavia risultano eterogenei tra loro per gli strumenti di valutazione, per la

stadiazione e il tipo di WAD, per i campioni, arco temporale tra le misurazioni e le misure di *outcome* scelte.

Gli studi sono stati condotti su un campione totale di 675 pazienti con WAD, sia acuto (31,34,38,42,43,44,45) che cronico (30,31,32,33,35,36,37,39,40,41), nella totalità dei casi con età compresa tra 18 e 65 anni. I vari gruppi di controllo consistevano in 323 soggetti sani e 101 con altre problematiche di dolore al collo.

Negli studi *cross-sectional* osservazionali, ad ogni gruppo di pazienti veniva somministrata una batteria di test, successivamente i risultati ottenuti venivano elaborati, confrontati e analizzati nell'immediato. Negli studi di coorte invece (43,44,45) i soggetti con WAD veniva analizzato come tali risultati, emersi dai test somministrati, si modificano dopo un arco di tempo, usualmente di 3 mesi.

Le misure di *outcome* maggiormente utilizzate sono la scala VAS o la NRS per il dolore, disabilità (NDI), Test sensitivi quantitativi (PPT, CPT), Test di provocazione del plesso brachiale (BPPT), soglie termiche, elettriche e vibratorie (VT, CPTs, TDT), riflesso nocicettivo flessorio (NFR) (30-44).

Numerosi studi hanno inoltre incluso la valutazione di variabili psicologiche: paura, catastrofizzazione, kinesiophobia, depressione, stress post-traumatico (30,31,32,33,36,37,38,40,41,42,43,45).

Un solo studio (40) ha utilizzato, all'interno della procedura, l'uso di anestetico locale per confrontare le misurazioni pre-post intervento.

Solo un articolo (35) ha somministrato ai partecipanti con WAD un'infusione salina irritativa locale, in modo da confrontare le differenze pre-post trattamento.

Spesso i lavori di ricerca prevedono una ripetizione di 2/3 volte di ogni misura fisica effettuata, intervallata da un tempo di 30 secondi circa l'una dall'altra, in un secondo tempo viene espressa la media dei valori riscontrati. Successivamente vengono indagate la disabilità e le variabili psicologiche, se oggetto di indagine all'interno del protocollo di studio.

Tutti gli articoli rilevati, all'interno della batteria di test, comprendono i test sensitivi quantitativi, a cui poi si aggiungono, a seconda dello studio, le altre misure. Nessuno degli studi riportati include tutte le valutazioni precedentemente citate.

Un solo studio (44) ha utilizzato esclusivamente il BPPT, come misura di *outcome*.

Nella Tabella 2 sono riportati programmi, immagini e descrizioni dei piani d'intervento di tutti gli studi che hanno reso disponibile questo materiale all'interno dell'articolo scientifico.

Diagramma di flusso secondo le linee-guida del PRISMA Statement 2009

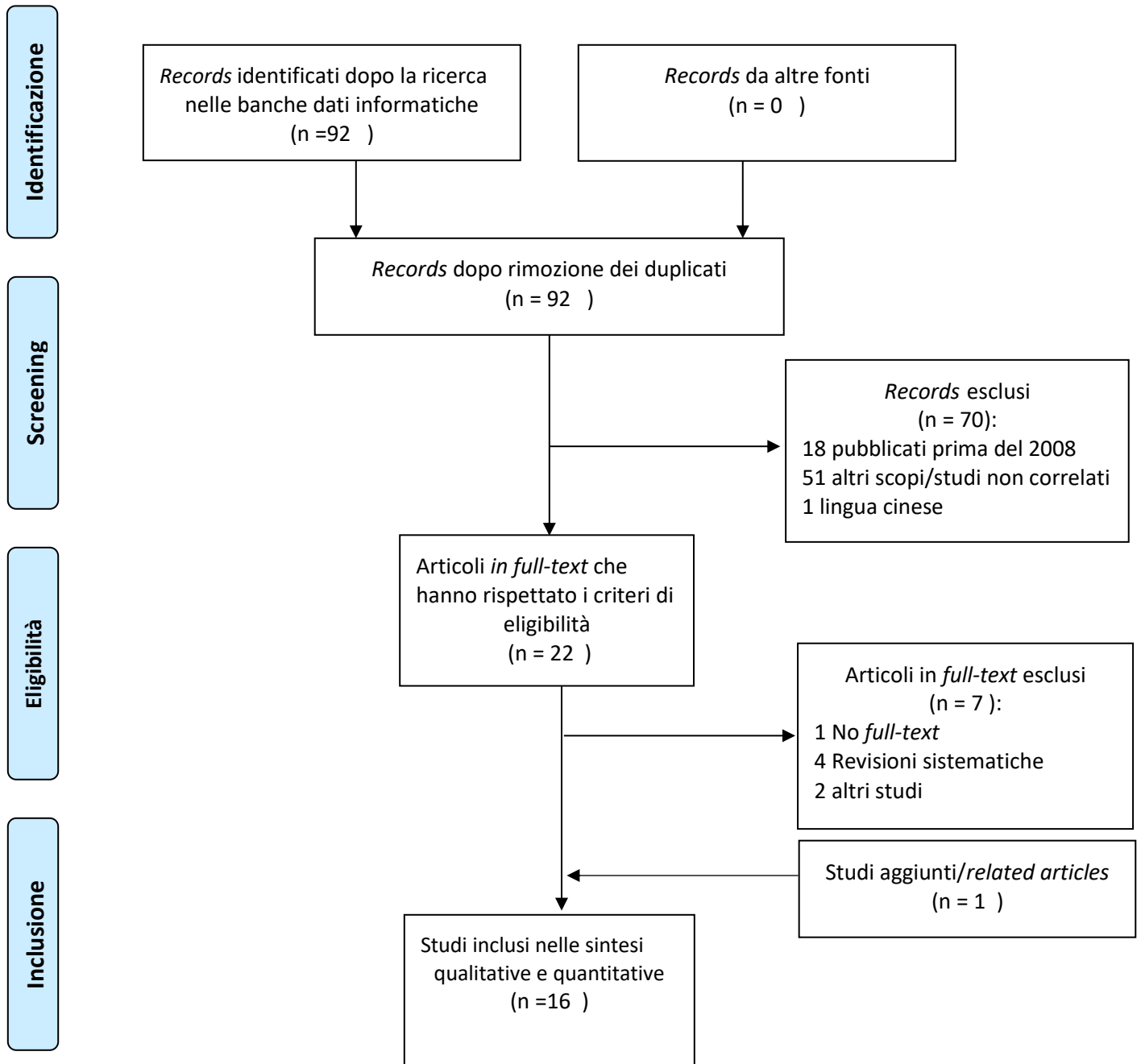


Tabella 1

AUTORE e ANNO	TIPO DI STUDIO	GRADO DI WAD	SCOPO	N° e ETÀ PZ	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI	CONCLUSIONI	NOTE
Coppieters et al. 2017	Studio cross-sectional osservazionale	WAD II A,B,C	Valutare disabilità, deficit cognitivi e CS in CWAD, CNNP, soggetti sani. Valutare l'interrelazione tra queste variabili.	35 CNNP 32 CWAD 28 controlli Tot: 95 (18-65) Solo F	Dolore (NRS) Disabilità (NDI) Qualità della vita (SF-36) Performance cognitiva soggettiva (mPDQ) e oggettiva (TMT). Percezione di CS soggettiva (CSI) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (trapezio, quadricipite, mano, lombare)	Differenza significativa tra percezione di CS tra CWAD e CNNP ($p < 0.017$) e rispetto al controllo ($p < 0.001$). Differenza significativa ($p < 0.001$) nel NDI tra CWAD e CNNP e controllo. Differenza significativa ($p < 0.001$) riguardo ai deficit cognitivi tra CWAD e controlli. Correlazione significativa negativa tra CS e performance cognitive ($P = -0.456$ e -0.688) qualità di vita ($P = 0.459$) in CWAD. Correlazione positiva tra disabilità e performance cognitive ($P = 0.486-0.637$) in CWAD.	CWAD e CNNP sono condizioni differenti, i deficit cognitivi sono emersi solo nel primo gruppo. E' emerso un aumento della percezione soggettiva di CS e una minore efficienza della MCD indicatore di CS che è presente solo nei soggetti con CWAD. La MCD tuttavia non è correlata con le performance cognitive.	
Daenen et al. 2014	Studio osservazionale trasversale	WAD I-II-III	Valutare MCD in AWAD e la sua relazione con feedback sensoriale e output motorio	30 AWAD 35 CWAD 31 soggetti sani Tot: 96 (18-65)	Disabilità (NDI) Dolore (VAS) Depressione (BDI) Catastrofizzazione (PCS) Ipervigilanza (PVAQ) Stress post-traumatico (IES) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (trapezio e quadricipite)	Differenza significativa della MCD nei soggetti con AWAD rispetto ai soggetti sani ($p < 0,001$). I due gruppi con WAD non mostravano nessuna differenza significativa ($p > 0,05$) tra loro in relazione all'entità con la quale si manifestava questo disturbo. No correlazione significativa ($p > 0,01$) con disturbi legati all'alterata integrazione sensorimotoria sia in AWAD che CWAD. No correlazione tra i parametri misurati e i fattori psicologici.	Cambiamenti della MCD avvengono precocemente dopo il trauma. Alla base dell'elaborazione del dolore a livello centrale vi erano differenti meccanismi coinvolti e non necessariamente collegati e interconnessi tra loro.	

Daenen et al. 2013	Studio osservazionale trasversale	WAD I-II-III	Valutare MCD in CWAD e verificare se è condizionata da aspetti psicologici e socioculturali.	35 CWAD 31 soggetti sani Tot: 66 (18-65)	Disabilità (NDI) Dolore (VAS) Depressione (BDI) Catastrofizzazione (PCS) Ipervigilanza (PVAQ) Stress post-traumatico (IES) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (trapezio e quadricipite)	Differenza significativa della MCD in soggetti CWAD rispetto ai soggetti sani ($p < 0,001$). No correlazione significativa ($p > 0.05$) tra i fattori psicologici e i parametri misurati.	Era emersa una minore efficienza della MCD in soggetti con CWAD rispetto ai controlli. I fattori psicologici non condizionano la MCD.	
Wallin et al. 2012	Studio cross-sectional osservazionale	WAD II-III	Analizzare relazione tra intensità del dolore e i sintomi non legati al dolore, valutazione CS mediante QST, correlazione tra le variabili QST e psicologiche	28 CWAD 29 sani Tot: 57 Solo F	Dolore (VAS) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro-trapezio, TA) CPT/HPT (thermotest-mano, trapezi, TA) + soglie sensitive termiche Catastrofizzazione (PCS) Depressione (HADS) Ansia (PASS) (ASI) Kinesiofobia (FABQ) Esperienze negative (PSEQ) Salute generale (GSES) Stress post-traumatico (IES)	Differenza significativa nel dolore e qualità del sonno tra CWAD e sani ($p < 0.001$). Differenze significative negli aspetti psicologici tra i due gruppi (da $p < 0.001$ a $p = 0.021$). Differenze significative tra PPT nei trapezi e TA ($p < 0.001$) tra i due gruppi. Differenze significative in soglie termiche (da $p = 0.012$ a $p = 0.024$) nei vari distretti. La CPT e HPT differenze significative (da $p < 0.001$ a $p = 0.04$) nei vari distretti tranne TA ($p > 0.05$). Dolore è il maggiore predittore di PPT, le variabili psicologiche di CPT e HPT. L'analisi multivariata indicata interazione tra catastrofizzazione e ansia in CWAD. Correlazione tra gli aspetti di ansia e CPT/HPT (VIP da +0.83 a 1.51), PPT è in relazione negativa con VAS, qualità del sonno (VIP -1.77). le	In CWAD esiste una correlazione tra QST, PPT, psicologici fattori (ansia e catastrofizzazione). CPT e PPT sono fattori che indicano la presenza di CS. Gli aspetti psicologici devono valutati in ottica modello bio-psico-sociale.	Limiti: no cieco.

						soglia termiche correlano con fattori psicologici (VIP +1.68 a +0.82) e intensità di dolore (-1.30 a -1.26).		
Fernandez-perez et al. 2012	Studio cross-sectional osservazionale	WAD II	Analizzare la prevalenza di TrPs tra AWAD e soggetti sani. Determinare se PPT and AROM cervicale in AWAD sono correlati a TrPs.	20 AWAD 20 sani Tot: 40	Disabilità (NDI) Dolore (NRS) AROM cervicale (goniometro) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro-C5, 2° metacarpo, TA) TrPs (palpazione- trapezi, temporale, sclaeni, massetere, SCOM, sub-occipitali)	Correlazione positiva tra dolore e disabilità in AWAD ($P=0.638$, $p<0.001$). Differenza significativa tra TrPs attivi e latenti tra AWAD e controlli ($p<0.001$ e $p=0.002$). distribuzione tra AWAD e controlli di TrPs sono differenti in temporale ($Dx X^2=5.461$, $p<0.001$, $Sx X^2= 8.485$, $p=0.14$), trapezio ($X^2= 17.948$, $p<0.001$), SCOM ($Dx X^2=8.522$, $p<0.010$, $Sx X^2=10.495$, $p=0.005$) scaleni ($X^2=17.802$, $p<0.001$) sub occipitali ($X^2=9.238$, $p<0.010$). Il numero di attivi TrPs correlati con dolore ($p<0.001$) e associati al numero di giorni dall'incidente ($p<0.003$). Differenze significativa tra i gruppi per PPT in tutti i siti (C5 $p=0.002$, 2° metacarpo $p=0.003$, TA $p<0.001$). Differenza significativa in AROM tra sani e AWAD ($p<0.001$). Correlazione negativa tra TrPs attivi e PPT C5 ($P= -0.502$, $p=0.24$) e con AROM in flessione ($P= -0.406$), estensione($P= -0.534$), rotazioni ($P= -0.448$; $P=-0.437$).	Dolore e disabilità in AWAD sono correlati a un aumento del numero di TrPs al collo e spalle. AWAD con alti livelli di disabilità presentano una maggiore presentazione di CS, PPT cervicale è associata con un numero maggiore di TrPs, possibile causa e mantenimento di sensibilizzazione del SNC, ma anche conseguenza. AWAD con alti livelli di disabilità presentavano riduzione AROM rispetto ai sani.	No esercizio 24 prima, no farmaci 48 h. Limiti: non esaminati tutti i muscoli in AWAD, mancanza di sub gruppi di AWAD per disabilità, campione ridotto, no valutati altri tessuti, no tenuto conto di multipli TrPs nello stesso muscolo, non valutati aspetti psicologici.
Lemming et al. 2012	Studio cross-	WAD II	Valutare la differenza di	25 CWAD 10 sani	Dolore (VAS)	Differenza significativa di PTT ($p<0.05$) tra CWAD e controlli	La sensibilità al dolore del tessuto al di fuori	

	sectionale osservazionale		sensibilità tra CWAD e sani di PPT e dolorabilità locale e riferita	Tot: 35 Solo F	PPT (CPA- tricipite surale, bicipite) Dolore riferito (infusione salina- TA)	con CPA alla gamba e braccio. Differenza significativa di PVA ($p<0.05$) tra i gruppi nella gamba. Differenza significativa in entrambi i gruppi di PTT al braccio rispetto alla gamba (CWAD $p<0.002$, sani $p<0.02$). Differenza significativa nella TS del picco VAS tra CWAD e sani ($p<0.05$). Differenza significativa nell'area sotto la curva VAS post-infusione tra i gruppi ($p<0.05$), quest'ultima con VAS è associata con ridotta PTT negli arti.	dell'area del dolore primario nel CWAD ha mostrato ipersensibilità diffusa e TS facilitata con una ridotta SS, tutto ciò è una manifestazione di CS.	
Schneider et al. 2011	Studio cross-sectional osservazionale	WAD II	Ridurre intensità del dolore nei pazienti con CWAD e valutare l'effetto sulle misure indicative di CS.	18 CWAD 18 sani Tot: 36 (18-60)	Dolore (NRS) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro - C5, n. mediano, TA) CPT: termotest (C2-C5) Blocco Anestetico al collo Disabilità (NDI)	Al baseline: differenza significativa tra CWAD e sani in CPT e PPT ($p<0.001$). Post blocco anestetico CWAD: differenza significativa ($p<0.001$) in CPT e PPT ($p<0.05$). Differenza significativa post-blocco tra CWAD e sani in CPT ($p=0.004$) e PPT ($p<0.001$).	I pazienti con CWAD presentano ipersensibilità centrale, la modulazione del dolore può influire sulla CS a breve termine, ma permane sensibilizzazione rispetto al controllo. Fattori psicosociali possono influire su CS.	Limiti: no valutazione lungo termine,
Kamper et al. 2011	Studio di coorte	WAD I-II-III	Determinare se PPT nel collo e dolore sono associati, valutare se la PPT nel TA è associata al dolore al collo	100 baseline, 79 AWAD a 3 mesi Tot:79 (18-65)	Dolore (VAS) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (collo e TA) Paura del movimento (TSK) Stress psicologico (DASS42) Catastrofizzazione (CSQ)	Differenza significativa tra PPT al collo e dolore al baseline ($p<0.05$) e 3 mesi ($p<0.004$). No differenza significativa tra PPT TA e dolore ($p=0.15$).	La correlazione tra PPT al collo dopo 3 mesi indica che i fattori psicosociali sono importanti nel determinare la CS. Associazione tra PPT e TA diventa più forte	Limiti: non controllo farmaci,

					Disabilità (NDI)		se i sintomi sono cronici.	
Sterling 2010	Studio cross-sectional	WAD II-III	Valutare lo sviluppo del NFR dopo WAD, comparare NFR con la soglia dolorosa, identificare i predittori della CS a 6 mesi post WAD.	62 AWAD 22 sani Tot: 84	Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro, C5-NM al gomito, TA) CPT (termotest- C2-C5) NFR: elettrodi sul nervo surale e bicipite femorale + EMG. Dolore (VAS) Disabilità (NDI) Salute generale (GHQ-28) Stress post-traumatico (IES)	differenza significativa tra AWAD e controlli nella PPT ($p<0.05$) a baseline e dopo 6 mesi ($p=0.03$). No cambiamenti significativi nei 6 mesi nel gruppo con sintomi severi. Differenza significativa tra AWAD e controlli nella CPT ($p=0.0001$), nella NFR ($p<0.01$) alla baseline. A 6 mesi chi aveva recuperato non aveva differenze significative rispetto al controllo ($p>0.05$). Variabili con correlazione significativa a 6 mesi della NFR: VAS ($p=0.06$), NDI ($p=0.001$), CPT ($p=0.008$).	CS valutata con NFR si presenta in AWAD, indipendentemente dai sintomi iniziali, si mantiene in chi ha sintomi moderati o severi, mentre se CS valutata mediante PPT e CPT è presente solo in relazione alla persistenza dei sintomi intensi. Il dolore e la disabilità iniziale sono gli unici predittori indipendenti di CS a lungo termine.	
Ferrari 2010	Studio di coorte osservazionale	WAD I-II	Determinare se l'aspettativa in AWAD è predittiva di CS a 3 mesi.	69 AWAD Tot: 69 (18-65)	Disabilità (WDQ) Provocazione plesso brachiale (BPPT) Dolore (VAS) Aspettativa (colloquio)	Differenza significativa nel BBPT e nel dolore nei gruppi in cui l'aspettativa è migliore rispetto agli altri ($p<0.05$).	L'aspettativa del pz AWAD influenza la CS valutata con BPPT a 3 mesi.	
Chien et al. 2010	Studio cross-sectional osservazionale	WAD II	Valutare CS tra CWAD, ANP e soggetti sani	28 CNNP 50 CWAD 31 sani	Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro-C5, n mediano, TA) CPT (termotest- C2-C6, C7 dermatomero) VT (vibrometro-brachioradiale) TDT (termotest-dermatomeri C6-7-8) CPTs (neurometro-dermatomeri C6-7-8)	Differenza significativa fra i 3 gruppi nella PPT, VT e CPT ($p<0.05$, $p<0.05$ e $p<0.01$), differenza significativa tra CNNP e CWAD di PPT al nervo mediano ($p<0.05$) rispetto ai sani. Differenza significativa nei CWAD rispetto agli altri gruppi nella PPT al TA ($p=0.02$ e $p<0.01$). differenza significativa in CWAD rispetto agli altri gruppi in CPT e VT ($p<0.03$ e	La presentazione tra CWAD e CNNP è diversa, pPPT simile tra i gruppi, ma diversa nelle regioni distali. CPT presente solo in CWAD. Ipersensibilità è multifattoriale. CNNP a differenza di CWAD non presenta ipersensibilità	

					Disabilità (NDI) Stress psicologico (SCL-90-R)	p<0.04). Differenza significativa in TDT e CPTs (p<0.02 e p<0.04) tra CWAD rispetto agli altri gruppi. Differenza tra CWAD e sani nel SCL-90-R (p<0.03) ma non rispetto a CNRP (p>0.04).	centrale e diffusa, né ipoestesia, ciò indica una presenza di CS nei CWAD. Gli input nocicettivi prolungati possono indurre cambiamenti in SNC. Lo stress psicologico può influenzare l'insorgenza ed evoluzione di CS.	
Chien et al. 2010	Studio cross-sectional osservazionale	WAD II	Dimostrare CS in pazienti con WAD	31 CWAD 31 sani Tot: 62	Stimolazione plesso brachiale (BPPT) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro-C5, n. mediano, TA) CPT, HPT (termotest- C2-C6, C7 dermatomero) VT (vibrometro- mano) TDT (termotest- dermatomeri C7-C8) CPTs (neurometro- dermatomeri C6,C7,C8, TA) SVR (laser doppler-mano) Disabilità (NDI) Stress psicologici (SCL-90-R)	Differenza significativa tra i gruppi nel BPPT (p=0.05). Ridotta PPT e CPT nel CWAD rispetto ai controlli (p<0.05 e p<0.01). Aumentata soglia VT nel CWAD (p<0.05). TDT aumentata in CWAD (p<0.01) rispetto ai controlli. Differenza significativa tra CWAD e sani in ECD (p<0.01). Differenza significativa in SVR (p=0.05) tra gruppi. Aumento significativo nel SCL-90-R tra i gruppi (p=0.01).	Presenza di ipersensibilità centrale e diffusa in CWAD oltre a ipoestesia generalizzata, tutto ciò conferma CS in CWAD. Lo stress psicologico può influenzare l'evoluzione e mantenimento di CS in CWAD.	Limiti: no cieco
Rivest et al. 2009	Studio di coorte	WAD I-II-III	Valutare la relazione tra PPT e CPT, catastrofizzazione, dolore e disabilità in soggetti con AWAD	37 AWAD Tot: 37 (18-65)	Dolore (VAS) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro -C5 e TA) CPT: termotest (C2-C5) Catastrofizzazione (PCS) Disabilità (NDI)	Differenza significativa nel pPPT e dPPT (p<0.001 e p<0.05) tra uomini e donne. Correlazione significativa tra CPT e catastrofizzazione, tra pPPT e dPPT, CPT e pPPT rispetto a NDI, PCS e NDI (p<0.01)	Catastrofizzazione ha un ruolo nella CS, ma non è determinante, indipendentemente dall'età, genere, dolore o disabilità. CS è presente già in pazienti con AWAD,	Limiti: campione ristretto, solo adulti, no determinazione causalità

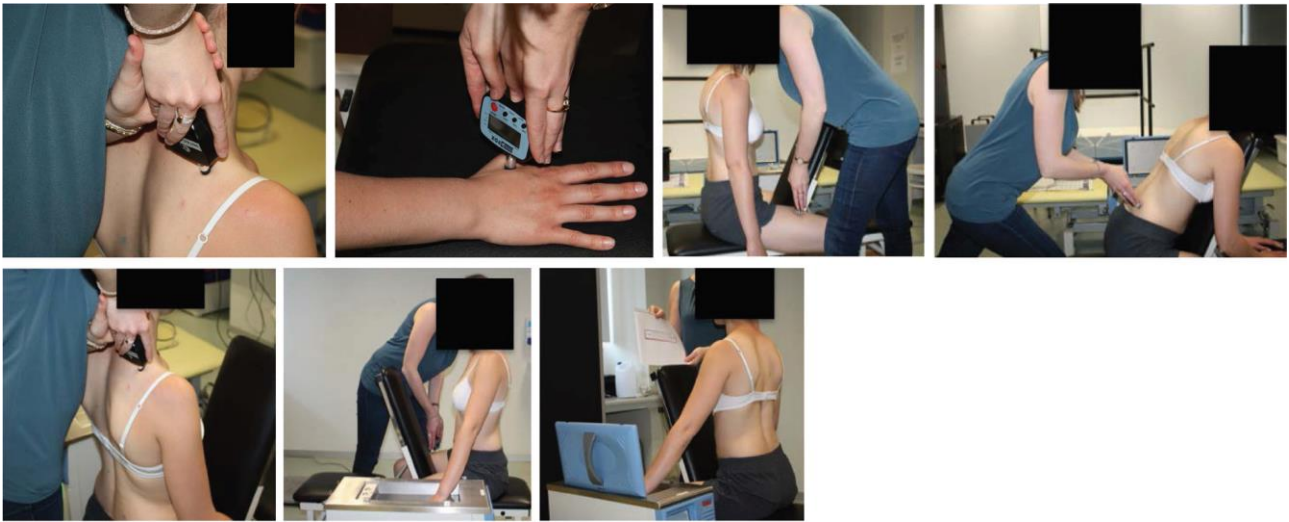
						Correlazione significativa tra pPPT e PCS ($p<0.05$), e tra NDI e CPT e pPPT ($p<0.01$, tra PCS e NDI ($p<0.01$) negli uomini. Nelle donne nessuna correlazione significativa. Dopo il controllo variabili PCS no contribuisce a QST	Le correlazioni tra QST, catastrofizzazione, dolore e disabilità sono dipendenti dal genere > uomini.	
Freeman et al. 2009	Studio cross-sectional osservazionale	WAD I-II	Analizzare se infiltrazioni di anestetico in TrPs influenzano la soglia dolorosa in WAD	17 CWAD 10 sani Tot: 27 (19-65)	Dolore (VAS) AROM cervicale (goniometro) Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro-infraspinato, estensori polso, TA) Fotofobia	In CWAD no differenze pre-infiltrazione nella PPT ($p>0.05$). Differenze significative post-infiltrazione in PPT nei distretti ($p<0.0001$). no differenze pre/post nel gruppo di controllo. Differenza significativa soggetti con fotophobia pre-post ($p<0.05$). Differenze significative in AROM ($p<0.001$).	TrPs hanno un ruolo nel mantenimento dolore in CWAD, modificando la PPT (associata a CS) dopo infiltrazione.	
Chien et al. 2008	Studio cross-sectional osservazionale	WAD II	Valutare CS tra CWAD, CR e soggetti sani mediante QST	50 CWAD 38 CR 31 sani Tot:119	Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro - C5, n. mediano, TA) CPT (termotest- C2-C5, mano) Provocazione del presso brachiale (BBPT) Soglie vibratorie (vibrometro), termiche (termostato), elettriche (neurometro) Disabilità (NDI) Stress psicologico (SCL-90-R) Dolore (VAS)	PPT, CPT, BPPT differenze significative fra i 3 gruppi ($p<0.01$). No differenze nel PPT e CPT tra CWAD e CR ($p>0.05$), ma significative rispetto ai controlli ($p<0.01$). Differenze significative nel BPPT tra CWAD e CR rispetto ai controlli ($p<0.05$). VTs, TDTs, CPTs differenze significative fra i 3 gruppi ($p<0.01$), VTs, TDTs e CPTs no differenze tra lato asintomatico CR e CWAD ($p<0.05$) ma significative rispetto a controlli ($p<0.05$). SCL-90-R CWAD e CR differenze	CWAD e CR sono simili, confermando ipersensibilità centrale nei CWAD e che CS è presente anche in altri DMS. Alti livelli di dolore e disabilità correlano a CS. L'aumentata soglia ai vari stimoli è dovuta all'interazione del sistema inibitorio nel SNC. I soggetti con CWAD hanno impairment psicologici, i quali influenzano la CS.	

						significative rispetto ai controlli (p<0.01)		
Chien et al. 2008	Studio cross sectional	WAD II	Valutare e comparare la presenza di aumentata soglia sensitiva in pz AWAD ad alto vs basso rischio (ipersensibilità sensoriale)	52 AWAD (17 HRG/35LRG) 31 sani Tot: 83	Test sensitivi quantitativi (QST): PPT (algometro, C5, NM al gomito, TA), CPT (thermotest, C5, mano). Provocazione plesso brachiale (BBPT) Soglie vibratorie (vibrometro), termiche (termostato), elettriche (neurometro) Dolore (VAS) Disabilità (NDI) Salute generale (GHQ-28) Stress post-traumatico (IES)	Differenza significativa nella soglia vibratoria tra HRG e controlli (p<0.05), no tra LRG e controlli (p>0.05). Differenze significative tra WAD e controlli nelle soglie termiche (p<0.05) ed elettriche (p<0.05), no differenze tra i 2 gruppi WAD (p>0.05) e (p=0.17). Soglia elettrica significativamente aumentata tra WAD e controlli al TA (p<0.01). No differenza significativa nel GHQ-28 tra HRG e LRG (p>0.05). No differenze per IES (p>0.05).	CS valutata mediante QST è presente in AWAD, inoltre cambiamenti nelle soglie sensitive (ipoestesia) avvengono precocemente in AWAD e più pronunciati in HRG. Avvengono indipendentemente dall'ipersensibilità sensoriale, dovuti a disfunzioni nel SNC e nel sistema inibitorio discendente. Lo stress post-traumatico può modulare cambiamenti in SNC.	Limiti: piccolo campione

WAD: whiplash associated disorders, CWAD: WAD cronico , AWAD: WAD acuto , MCD: modulazione condizionata del dolore, CS: sensibilizzazione centrale, CR: radicolopatia cervicale, ANP: NP aspecifico, NDI: neck disability index, VAS: visual analogic scale, NRS: Numeric pain Rating Scale, BDI: beck depression inventory, PCS: pain catastrophizing scale, PVAQ: Pain Vigilance and Awareness Questionnaire IES: impact of Event Scale, SF-36: Short Form 36, mPDQ: Dutch modified Perceived Deficits Questionnaire, TMT: Trial Making Test, CSI: Central Sensitization Inventory, TSK: Tampa Scale of Kinesiophobia, FABQ: Fear-Avoidance Belief Questionnaire DASS42: Depression, Anxiety, and Stress Scale, CSQ: Coping Strategy Questionnaire, SCL-90-R: Symptom Check List 90 Revised, GHQ-28: General Health Questionnaire-28, GSES: General Self-Efficacy Scale, ASI: Anxiety Sensitivity Index, PASS: Pain Anxiety Symptoms Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, TA: tibiale anteriore, QST: quantitative sensory test, pPPT: soglia dolorosa pressoria prossimale, dPPT: soglia dolorosa pressoria distale, PPT soglia dolorosa pressoria, CPT: soglia dolorosa al freddo, HPT: soglia dolorosa al caldo, BBPT: provocazione del plesso brachiale, VT: soglia vibratoria, TDT: soglia termica, CPTs: soglia conduzione elettrica, SVR: riflesso vasocostrittore, DMS: disturbi muscolo scheletrici, SNC: sistema nervoso centrale, HRG: gruppo ad alto rischio, LRG: gruppo a basso rischio, TrPs: trigger points, AROM: range di movimento attivo, SCOM: sternocleidomastoideo, CPA: algometro a bracciale, PTT: soglia di dolore tollerabile, PVA: area in pressione-VAS, TS: somministrazione temporale, SS: somministrazione spaziale, NFR: riflesso nocicettivo flessorio, EMG: elettromiografia,

Tabella 2:

Dettagli sui test di valutazione della sensibilizzazione centrale negli articoli proposti (30).



(Top) Assessment of local hyperalgesia and distant hyperalgesia by measurement of pressure pain thresholds at the trapezius muscle (local hyperalgesia) and at the web between the thumb and the index finger (hand), the lumbar region (low back), and the quadriceps muscle (distant hyperalgesia). (Bottom) Assessment of conditioned pain modulation efficacy at the trapezius muscle and at the quadriceps muscle.

DISCUSSIONE

La sensibilizzazione centrale è un fenomeno che può condizionare la prognosi nei pazienti con esiti di WAD. A livello clinico un punto determinante e cruciale rimane l'anamnesi, recentemente è stato elaborato da Nijs (46) un algoritmo per identificare la prevalenza del meccanismo di elaborazione del dolore (CS, neuropatico o nocicettivo). Il primo step consiste in uno screening per il dolore neuropatico, o misto con CS in cui vi è evidenza di lesione nervosa in associazione a sintomi diffusi a livello anatomico. Successivamente il secondo passo consiste in una differenziazione tra CS e nocicettivo periferico mediante 3 criteri.

Il primo consiste in una disproporzione tra la natura e estensione del danno tissutale con l'esperienza dolorosa, risulta necessario valutare il danno o le disfunzioni tissutali capaci di generare input nocicettivi e con l'interpretazione dell'esame fisico.

Il secondo criterio è relativo a un pattern doloroso neuro-anatomico non coerente o non plausibile con le presunte fonti nocicettive, valutabile mediante anamnesi e una *pain drawings* standardizzata (47).

L'ultimo, invece, consiste in una ipersensibilità generalizzata del SNC a diversi stimoli fisici (luce, caldo/freddo, stress, suoni, meteo) o chimici (odori, pesticidi, farmaci) (48)

In questo elaborato sono stati presentati diversi studi che hanno cercato di valutare la CS; si è dimostrata una differenza nella risposta a determinati test QST, BPPT e NFR tra pazienti con WAD e controlli. I gruppi con esiti di WAD hanno mostrato diminuzioni medie significative delle soglie dolorifiche, o nel caso di test di soglia di rilevamento, una soglia maggiore (meno sensibile) rispetto ai controlli. Per la NFR, è emersa una differenza significativa, i pazienti WAD mostrano soglie riflesse inferiori.

Dagli studi analizzati è emersa una grande eterogeneità nelle misure, soprattutto nel PPT, questa grande variabilità sia nei campioni sani che nei pazienti, potrebbe essere dovuto al fatto che il test si basa su diversi fattori come abilità ed esperienza dell'operatore e influenzato da parametri quali velocità di applicazione, sito utilizzato dal test, tempo di

riposo tra le diverse prove. Negli studi riportati, il PPT, la maggior parte degli studi ha applicato una pressione di 30 o 40 kPa / cm².

L'eterogeneità può essere il risultato di differenze tra i gruppi di pazienti negli studi, infatti alcuni studi includevano CWAD mentre altri consideravano AWAD, ma anche al livello di disabilità dei gruppi considerati, sono emerse infatti modeste correlazioni tra PPT e disabilità nel WAD nei siti del rachide cervicale (45) anche se studi successivi hanno ridimensionato la relazione tra questi fattori (43).

In conseguenza di ciò sembrerebbe che i problemi precedenti emersi con la PPT risieda nella variabilità insita del test stesso (50), tra cui anche la scarsa sensibilità a SDD (*small detectable changes*). Da quanto è emerso dai risultati, sembra che la PPT potrebbe non essere un test ottimale da utilizzare sia a livello di ricerca che clinico, per valutare la sensibilizzazione centrale.

Solo uno studio (37) riportato ha valutato la CS mediante la NFR (*nociceptive flexor reflex*) dalla quale è emersa una riduzione della soglia nel NFR in pazienti con WAD. Una recente revisione sistematica della NFR in condizioni muscolo-scheletriche ha evidenziato la variabilità dei metodi utilizzati per questo test e che i parametri ottimali non sono certi (52). Alla luce di questo, l'NFR potrebbe essere un valido strumento per il clinico ma sono necessari ulteriori studi per confermare il risultato.

CPT e HPT (*heat pain threshold*) a livello di testa e collo, soglia NFR, BPPT hanno dimostrato una bassa eterogeneità; questi test potrebbero essere utili in campo di ricerca o clinico. La misurazione della soglia NFR, CPT e HPT richiedono attrezzature altamente specializzate disponibili solo nei laboratori di ricerca.

Il BPPT negli articoli considerati veniva somministrato nella seguente sequenza: depressione scapolare, abduzione di spalla 90/100°, supinazione avambraccio, estensione di polso e dita, rotazione esterna di spalla e infine estensione di gomito. Il vantaggio del BPPT deriva dal fatto che non richiede attrezzature specialistiche, è semplice e veloce da eseguire, ha una buona SDD (4.5°), in funzione di questo è stato proposto come test clinico potenzialmente utile per valutare la presenza di ipereccitabilità centrale (50,53).

È possibile che uno stimolo nocicettivo prolungato abbia un effetto inibitorio sulla percezione del tatto nelle aree del dolore sintomatiche e riferite (39,42). La coesistenza di

ipersensibilità sensoriale e ipoestesia nel WAD cronico indica che entrambi i processi inibitori e facilitatori centrali sono interessati in questi pazienti.

Uno dei meccanismi inibitori del dolore del corpo utilizzati per modulare il dolore è il DNIC (*Diffuse Noxious Inhibitory Controls*), una sua inefficienza nell'attivazione (54) e aumento della sommazione temporale dolorifica (52) nel WAD cronico sono stati dimostrati. Inoltre, le diminuite soglie NFR in soggetti con WAD cronico hanno dimostrato ipersensibilità dei neuroni spinali (51- 37). La riduzione delle soglie di dolore sia locali che remote è indicativa di processi aumentati di dolore centrale (52). L'aumento delle soglie sensitive può rappresentare un coinvolgimento periferico, ma la loro diffusa rappresentazione corporea suggerisce processi più centrali (37). Questi risultati supportano ulteriormente la presenza di alterata elaborazione del dolore centrale e sensibilizzazione centralizzata nel WAD cronico.

Diversi studi sostengono che i fattori psicologici influenzano le vie discendenti cortico-spinali, di conseguenza sono in grado di modulare l'ipersensibilità centrale e possono influenzare i risultati dei test sensoriali (31,36,38,41,42,45). È emerso inoltre come alcune componenti psicologiche, sembrano avere un ruolo più determinante rispetto ad altre, tra cui primariamente catastrofizzazione, ansia e stress-post traumatico. Ipervigilanza, depressione, kinesiofobia, esperienze negative, stress generale possono influenzare la CS, ma sembrano avere un ruolo meno impattante rispetto alle precedenti. Solo uno studio (32) sosteneva che non vi era una correlazione tra impairment psicologici e test sensitivi quantitativi in soggetti con CWAD, tuttavia veniva ammesso come questi fattori possano giocare un ruolo ma non siano determinanti. Un fattore che poteva spiegare questa incongruenza è dovuto al momento in cui sono state effettuate le valutazioni psicologiche, infatti sembra che siano *situation-specific* e che via sia correlazione se effettuate successivamente a uno stimolo doloroso e non a priori, come nel progetto dello studio. Ad oggi non è ancora ben chiara e definita questa relazione dovuta principalmente al numero ristretto di articoli e all'eterogeneità delle scale di valutazione somministrate nei diversi lavori scientifici.

Uno studio mirava all'esame di questi fattori psicologici, ma non era in grado di influenzare direttamente le risposte dolorifiche utilizzando test sensoriali quantitativi (41). Uno studio ha rilevato che le aspettative di recupero erano predittive dei risultati sul

BBPT raggiunti nella fase cronica (44). Tuttavia, è necessario esaminare se tali aspettative siano anche predittive per i risultati ottenuti utilizzando altre misure sensoriali quantitative. Recenti risultati di uno studio (33), suggeriscono che i fattori psicologici sono associati alle soglie termiche.

Ciononostante, è chiaro che è necessaria più ricerca per esaminare l'influenza precisa dei fattori psicologici sull'elaborazione dell'input sensoriale. Oltre a utilizzare questionari validati per valutare questi fattori psicologici, i QST possono essere eseguiti in combinazione con l'imaging di risonanza magnetica funzionale al fine di visualizzare l'attività nelle aree del cervello, che sono responsabili dell'elaborazione e della regolazione delle emozioni e dello stress.

Non è chiaro quando il SNC inizia a sensibilizzarsi e diventare ipereccitabile, tuttavia è emerso come un'alterazione del processo di elaborazione del dolore compaia in fase molto precoce (<7 giorni) e diventa predittivo nella cronicizzazione del WAD (31,51).

Due studi suggeriscono che la sensibilizzazione centrale impieghi almeno 3 mesi dall'insulto iniziale (37-38), anche se alcuni studi più recenti (31) mettono in luce come possa instaurarsi anche a entro 1 mese dal trauma.

Alcuni studi hanno incluso come campione solo pazienti di sesso femminile (31,33,35), questo può essere indicativo come esistano possibili differenze di genere, per quanto riguarda il processo di elaborazione e mantenimento dello stato di ipereccitabilità centrale. Solo uno studio (45) è andato ad analizzare questi aspetti, evidenziando come la correlazione tra i test sensitivi quantitativi (QST), gli impairment psicologici come catastrofizzazione, dolore e livello di disabilità siano dipendenti dal genere, con una netta prevalenza nella popolazione maschile.

Da quanto è quindi emerso, questa differenza tra generi è ancora poco studiata e analizzata per trarre conclusioni rilevanti, tuttavia recentemente la letteratura si sta indirizzando verso questa direzione.

Solo un articolo (34) è andato ad analizzare la prevalenza di Trigger Points (TrPs) nei soggetti con colpo di frusta acuto e determinare se i QST, in particolare la PPT, sia correlata alla loro presenza. È emerso come i soggetti con elevati livelli di disabilità

abbiano una maggiore presentazione di CS e che la PPT a livello cervicale è associata a un numero maggiore di TrPs.

Lo stesso studio ha voluto sottolineare come sia stata considerata solo la disabilità e non gli impairment psicologici, i quali come è emerso precedenti, possono avere un ruolo molto importante nella sensibilizzazione centrale. Inoltre, non sono stati considerati i TrPs nei distretti distali (arti superiori o inferiori) i quali possono essere conseguenza di ipereccitabilità centrale. Nonostante tutti questi limiti, da questo lavoro è emerso come anche i TrPs possano avere un ruolo, anche se ad oggi non chiaro se causa o conseguenza relativamente al processo di sensibilizzazione centrale; evidenziando come una corretta valutazione iniziale sia imprescindibile.

Questo elaborato ha tuttavia alcuni limiti, in ragione del fatto che sono stati impostati dei criteri temporali a 10 anni, per identificare gli studi più recenti, si rischia di tralasciare studi antecedenti seppur di buona qualità metodologica.

Altro *bias* di questo studio consiste nell'eterogeneità delle procedure e nei protocolli presi in esame nei diversi studi e dalle specifiche caratteristiche che li contraddistinguono, gli unici aspetti che accomuna tutti gli studi consiste nella classificazione del WAD tramite QTF, e disabilità mediante NDI.

Questo elaborato ha dimostrato ancora una volta quanto sia complicato e stimolante per i fisioterapisti, affrontare la valutazione dei pazienti affetti da WAD, sia acuti che cronici.

KEY POINTS

- Il colpo di frusta rappresenta una condizione complessa ed una sfida caratterizzata da una miriade di fattori fisici, psicologici e neurofisiologici che si possono verificare a diversi livelli e strutture in ogni singolo paziente.
- Il SNC è coinvolto nella genesi e nel mantenimento della sintomatologia. È stata riscontrata la presenza di disfunzioni contrapposte tra loro (iperalgisia e ipoestesia), segno del coinvolgimento sia di processi centrali facilitatori che inibitori.
- La Sensibilizzazione Centrale si può verificare, sia in fase acuta che cronica, dovuta a una alterata capacità del cervello di integrare correttamente informazioni sensorimotorie incongruenti tra loro e minore efficienza dei meccanismi di inibizione endogena discendente (modulazione condizionata del dolore - CPM).
- Una corretta anamnesi, con l'uso di *pain drawings*, e inquadramento del paziente risultano imprescindibili, per individuare quei soggetti che presentano questo meccanismo di elaborazione del dolore.
- Il BBPT/ULNT 1 sembra essere l'unica modalità d'esame che non richiede strumentazione o abilità particolarmente avanzate, per valutare clinicamente l'ipereccitabilità centrale.
- Gli impairment psicologici hanno un ruolo importante nella genesi e mantenimento della Sensibilizzazione Centrale, specialmente catastrofizzazione, ansia e stress post-traumatico.

BIBLIOGRAFIA

1. Sterling M, Kenardy J. Whiplash: evidence base for clinical practice. Elsevier, 2011.
2. Spitzer W.O. Scientific monograph of the Quebec task force on Whiplash Associated Disorders: redefining whiplash and its management. Spine 1995; 41: 1S73S
3. Carroll LJ, Hogg-Johnson S, van der Velde G, Haldeman S, Holm LW, Carragee EJ, Hurwitz EL, Côté P, Nordin M, Peloso PM, Guzman J, Cassidy JD. Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD). Results of the bone and joint decade 2000-2010 task force on neck pain and its associated disorders. Eur Spine J, 2008; 33:583-92.
4. McConnell WE, Howard RP et al. Analysis of human test subject kinematic responses to low velocity rear end impacts. Proceeding of the 37th Stapp car crash conference. San Antonio, Texas; 1993
5. Kaneoka K, Ono K, Inami S, Hayashi K. Motion analysis of cervical vertebrae during whiplash loading. Spine. 1999;24:763-769
6. Elliott JM, Noteboom JT, Flynn TW, Sterling M. Characterization of acute and chronic whiplash-associated disorders. J Orthop Sports PhysTher, May 2009; 39(5): 312-23
7. Kivioja J, Lindgren U, Jensen I. A prospective study on the Quebec Classification as a predictor for the outcome after whiplash injury. World Congress on WhiplashAssociated Disorders, Vancouver, Canada, 1999
8. Sterling M. A proposed new classification system for whiplash associated disorders--implications for assessment and management. Man Ther. 2004 May;9(2):60-70
9. Van Suijlekom H, Mekhail N, Patel N, van Zundert J et al, WhiplashAssociated Disorders, Pain Practice 2010; 10 (2): 131-136
10. Sterling M, Jull G, Vincenzino B. Development of motor system dysfunction following whiplash injuries. Pain 2003

11. Treavelen J, Jull G, Sterling M. Dizziness and unsteadiness following whiplash injury: characteristic features and relationship with cervical joint position error. *J Rehabil Med*. 2003 Jan;35(1):36-43
12. Woolf CJ .Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-15.
13. Nijs J, Goubert D, Ickmans K. Recognition and Treatment of Central Sensitization in Chronic Pain Patients: Not Limited to Specialized Care.*J Orthop Sports Phys Ther*. 2016 Dec;46(12):1024-1028.
14. Woolf CJ1, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain--increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol*. 1994 Aug;4(4):525-34.
15. Thunberg J, Hellström F, Sjölander P, Bergenheim M, Wenngren B, Johansson H. Influences on the fusimotor-muscle spindle system from chemosensitive nerve endings in cervical facet joints in the cat: possible implications for whiplash induced disorders. *Pain*. 2001 Mar;91(1-2):15-22.
16. Nijs J1, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2010 Apr;15(2):135-41. doi: 10.1016/j.math.2009.12.001. Epub 2009 Dec 24.
17. Meeus M, Nijs J, Van de Wauwer N, Toeback L, Truijen S. Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Pain*. 2008 Oct 15;139(2):439-48. doi: 10.1016/j.pain.2008.05.018. Epub 2008 Jul 9.
18. Coppieters I, Ickmans K, Cagnie B, Nijs J, De Pauw R, Noten S, Meeus M1.Cognitive Performance Is Related to Central Sensitization and Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders and Fibromyalgia.*Pain Physician*. 2015 May-Jun;18(3):E389-401.
19. Seifert F, Maihöfner C. Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: findings from functional imaging studies. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66:375-390.

20. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:611-615.
21. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain.* 2008;12:1078-1089.
22. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007 Apr;26(4):465-73. Epub 2006 Nov 18. Review.
23. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J. Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Pain.* 2003;104:509–517.
24. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J, Darnell R. Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury. *Pain.* 2005;114:141–148.
25. Kasch H, Qerama E, Bach F, Jensen T. Reduced cold pressor pain tolerance in non-recovered whiplash patients: a 1-year prospective study. *Eur J Pain.* 2005;9: 561–569.
26. Sterling M. Differential development of sensory hypersensitivity and a measure of spinal cord hyperexcitability following whiplash injury. *Pain.* 2010;150:501–506.
27. Daenen L, Nijs J, Cras P, Wouters K, Roussel N. Changes in Pain Modulation Occur Soon After Whiplash Trauma but are not Related to Altered Perception of Distorted Visual Feedback. *Pain Pract.* 2014 Sep;14(7):588-98. doi: 10.1111/papr.12113. Epub 2013 Sep 30.
28. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Paul L. Evidence for central sensitization in chronic whiplash: a systematic literature review. *Eur J Pain.* 2013;17:299-312.
29. Stone AM, Vicenzino B, Lim EC, Sterling M. Measures of central hyperexcitability in chronic whiplash associated disorder--a systematic review and meta-analysis. *Man Ther.* 2013 Apr;18(2)
30. Coppieters I, De Pauw R, Kregel J, Malfliet A, Goubert D, Lenoir D, Cagnie B, Meeus M.

- Differences Between Women With Traumatic and Idiopathic Chronic Neck Pain and Women Without Neck Pain: Interrelationships Among Disability, Cognitive Deficits, and Central Sensitization. *Phys Ther*. 2017 Mar 1;97(3):338-353
31. Daenen L, Nijs J, Cras P, Wouters K, Roussel N. Changes in Pain Modulation Occur Soon After Whiplash Trauma but are not Related to Altered Perception of Distorted Visual Feedback. *Pain Pract*. 2014 Sep;14(7):588-98
 32. Daenen L, Nijs J, Roussel N, Wouters K, Van Loo M, Cras P. Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: an experimental study. *Clin Rheumatol*. 2013 Jan;32(1):23-31. doi: 10.1007/s10067-012-2085-2. Epub 2012 Sep 16.
 33. Wallin M, Liedberg G, Börsbo B, Gerdle B. Thermal detection and pain thresholds but not pressure pain thresholds are correlated with psychological factors in women with chronic whiplash-associated pain. *Clin J Pain*. 2012 Mar-Apr;28(3):211-21. doi: 10.1097/AJP.0b013e318226c3fd.
 34. Fernández-Pérez AM, Villaverde-Gutiérrez C, Mora-Sánchez A, Alonso-Blanco C, Sterling M, Fernández-de-Las-Peñas C. Muscle trigger points, pressure pain threshold, and cervical range of motion in patients with high level of disability related to acute whiplash injury. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012 Jul;42(7):634-41. doi: 10.2519/jospt.2012.4117. Epub 2012 Jun 7.
 35. Lemming D, Graven-Nielsen T, Sørensen J, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. Widespread pain hypersensitivity and facilitated temporal summation of deep tissue pain in whiplash associated disorder: an explorative study of women. *J Rehabil Med*. 2012 Jul;44(8):648-57. doi: 10.2340/16501977-1006.
 36. Schneider GM, Smith AD, Hooper A, Stratford P, Schneider KJ, Westaway MD, Frizzell B, Olson L. Minimizing the source of nociception and its concurrent effect on sensory hypersensitivity: an exploratory study in chronic whiplash patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Feb 9;11:29. doi: 10.1186/1471-2474-11-29.
 37. Sterling M. Differential development of sensory hypersensitivity and a measure of spinal cord hyperexcitability following whiplash injury. *Pain*. 2010 Sep;150(3):501-6. doi: 10.1016/j.pain.2010.06.003. Epub 2010 Jul 1.

38. Chien A, Eliav E, Sterling M. The development of sensory hypoesthesia after whiplash injury. *Clin J Pain*. 2010 Oct;26(8):722-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181f096ac.
39. Chien A, Sterling M. Sensory hypoaesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain. *Man Ther*. 2010 Feb;15(1):48-53. doi: 10.1016/j.math.2009.05.012. Epub 2009 Jul 25
40. Freeman MD, Nystrom A, Centeno C. Chronic whiplash and central sensitization; an evaluation of the role of a myofascial trigger points in pain modulation. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2009 Apr 23;4:2. doi: 10.1186/1749-7221-4-2.
41. Chien A, Eliav E, Sterling M. Whiplash (grade II) and cervical radiculopathy share a similar sensory presentation: an investigation using quantitative sensory testing. *Clin J Pain*. 2008 Sep;24(7):595-603. doi: 10.1097/AJP.0b013e31816ed4fc.
42. Chien A, Eliav E, Sterling M. Hypoesthesia occurs in acute whiplash irrespective of pain and disability levels and the presence of sensory hypersensitivity. *Clin J Pain*. 2008 Nov-Dec;24(9):759-66. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181773b95.
43. Kamper SJ, Maher CG, Hush JM, Pedler A, Sterling M. Relationship between pressure pain thresholds and pain ratings in patients with whiplash-associated disorders. *Clin J Pain*. 2011 Jul-Aug;27(6):495-501. doi: 10.1097/AJP.0b013e31820e1185.
44. Ferrari R. Predicting central sensitisation - whiplash patients. *Aust Fam Physician*. 2010 Nov;39(11):863-6.
45. Rivest K, Côté JN, Dumas JP, Sterling M, De Serres SJ. Relationships between pain thresholds, catastrophizing and gender in acute whiplash injury. *Man Ther*. 2010 Apr;15(2):154-9. doi: 10.1016/j.math.2009.10.001. Epub 2009 Nov 5.
46. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, van Oosterwijck J, Daenen L, Kuppens K, Vanwerwee L, Hermans L, Beckwee D, Voogt L, Clark J, Moloney N, Meeus M. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014 Sep-Oct;17(5):447-57.

47. Falla D, Peolsson A, Peterson G, Ludvigsson ML, Soldini E, Schneebeli A, Barbero M. Perceived pain extent is associated with disability, depression and self-efficacy in individuals with whiplash-associated disorders. *Eur J Pain*. 2016 Oct;20(9):1490-501. doi: 10.1002/ejp.873. Epub 2016 May 6.
48. Nijs J, Goubert D, Ickmans K. Recognition and Treatment of Central Sensitization in Chronic Pain Patients: Not Limited to Specialized Care. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016 Dec;46(12):1024-1028.
49. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Giani C, Zbinden AM, Radanov BP. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain*. 2001 Dec;17(4):306-15.
50. Sterling M. Testing for Sensory Hypersensitivity or Central Hyperexcitability associated with cervical spine pain. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2008 Sept; 31(7).
51. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004 Jan;107(1-2):7-15.
52. Lim EC, Sterling M, Stone A, Vicenzino B. Central hyperexcitability as measured with nociceptive flexor reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain*. 2011 Aug;152(8):1811-20. doi: 10.1016/j.pain.2011.03.033. Epub 2011 Apr 27. Review.
53. Sterling M, Hodkinson E, Pettiford C, Souvlis T, Curatolo M. Psychologic factors are related to some sensory pain thresholds but not nociceptive flexion reflex threshold in chronic whiplash. *Clin J Pain* 2008;2(24):124e30.
54. Kasch H, Qerama E, Bach FW, Jensen TS Reduced cold pressor pain tolerance in non-recovered whiplash patients: a 1-year prospective study. *Eur J Pain*. 2005 Oct;9(5):561-9. Epub 2004 Dec 30