



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. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

“Ruolo della Sensibilizzazione Centrale nell’Osteoartrosi di ginocchio”

Candidato:

Dott. FT Cataldo Antonio

Relatore:

Dott. FT OMPT Balbo Yuri

INDICE

ABSTRACT	pag.	3
1. INTRODUZIONE	pag.	5
1.1. L'osteoartrosi di ginocchio	pag.	5
1.2. La sensibilizzazione centrale	pag.	9
1.3. Lo scopo dello studio	pag.	11
2. MATERIALI E METODI	pag.	13
2.1. Elaborazione stringa di ricerca e definizione criteri di inclusione	pag.	13
2.2. Selezione degli articoli e sintesi dei dati	pag.	15
3. RISULTATI	pag.	16
3.1. Risultati della ricerca	pag.	16
3.2. Studi inclusi	pag.	17
4. DISCUSSIONE	pag.	25
4.1. Limiti dello studio	pag.	27
5. CONCLUSIONI	pag.	28
6. BIBLIOGRAFIA	pag.	29

ABSTRACT

Background

L'osteoartrosi (OA) di ginocchio è una delle patologie più frequenti e invalidanti ed è la causa più comune di disabilità negli anziani. L'esatta fonte del dolore non è ancora ben compresa, ma è stato dimostrato che non c'è correlazione tra cambiamenti strutturali e severità del dolore. Diversi studi mostrano che alla presentazione clinica di questa patologia sia sottesa una problematica di sensibilizzazione centrale (SC), meccanismo maladattativo causato da un'iperattività dei neuroni centrali solitamente presente in problematiche dolorose croniche.

Obiettivo

Lo scopo della revisione è ricercare nei vari database le evidenze scientifiche riguardanti il ruolo che la sensibilizzazione centrale ha nel dolore dei pazienti con osteoartrosi di ginocchio e le eventuali implicazioni nella scelta del trattamento riabilitativo e degli *outcome*.

Materiali e Metodi

La ricerca è stata condotta nel mese di Ottobre 2018, consultando le banche dati elettroniche MEDLINE, COCHRANE e PEDro. Le tipologie di studio incluse nella sintesi qualitativa sono studi clinici primari in lingua inglese e italiana. I criteri di esclusione fissati per la selezione sono i seguenti: studi su animali e studi che indagano un trattamento farmacologico. Ad aprile 2019 la ricerca nella banca dati MEDLINE è stata effettuata con una stringa modificata al fine di renderla più sensibile ai risvolti che la coesistenza di sensibilizzazione centrale e artrosi di ginocchio hanno nei confronti della riabilitazione. Data l'eterogeneità degli studi rilevati, non è stato possibile effettuare una sintesi quantitativa dei dati.

Risultati

Tramite la ricerca nelle banche dati sono stati identificati 227 articoli. Dopo l'eliminazione dei duplicati e le successive fasi di *screening* (lettura titoli ed *abstract*) e di lettura dei *full text*, sono state incluse 13 citazioni per la sintesi qualitativa. In generale gli studi inclusi

sono eterogenei per tipo di trattamento, dimensione del campione e tipologia di studio. Elementi di omogeneità sono identificabili nell'età media dei soggetti arruolati e nella presenza di *Pressure Pain Thresold* (PPT) come misura di *outcome* in tutti gli studi.

Conclusioni

Nella presentazione clinica dell'OA di ginocchio è fondamentale riconoscere la presenza di segni di SC per poter scegliere il trattamento da somministrare e gli *outcome* da monitorare. Il clinico, grazie all'anamnesi, ha la possibilità di identificare descrittori soggettivi di SC tra cui distribuzione diffusa del dolore, ipervigilanza al dolore, disturbi del sonno e comorbidità attraverso domande dirette o con l'aiuto di questionari. Dallo studio condotto l'intervento più efficace per pazienti affetti da OA di ginocchio con SC sembra essere la combinazione di trattamento chirurgico e trattamento conservativo basato su educazione, esercizio e ortesi. I *Quantitative sensory test* (QST) possono risultare un valido strumento di monitoraggio dei risultati di un trattamento.

1. INTRODUZIONE

1.1. L'osteoartrosi di ginocchio

L'osteoartrosi (OA) è una delle patologie più frequenti e invalidanti; data la sua grande diffusione, porta ad importanti costi associati per il sistema sanitario pubblico (1); è il disturbo articolare più comune negli Stati Uniti e la sua prevalenza è destinata ad aumentare (2).

L'OA di ginocchio è una malattia degenerativa caratterizzata da perdita di cartilagine, sviluppo di osteofiti e limitazione di movimento (3): circa il 17% delle persone di età superiore a 45 anni soffre di dolore e perdita di funzione dovuti ad OA del ginocchio e il 40% delle persone di età superiore ai 65 anni ha un'OA sintomatica del ginocchio o dell'anca. Questa patologia è la causa più comune di disabilità negli anziani e, con l'aumento della proporzione di anziani nella popolazione, i costi diretti dell'assistenza sanitaria ad essa associati diventeranno un grave onere nell'imminente futuro (4).

Fino ad un recente passato si riteneva che l'OA fosse una normale conseguenza dell'invecchiamento e la conseguenza meccanica dell'"usura articolare". Sebbene la fisiopatologia della malattia non sia ancora del tutto chiara, è accettato che l'OA del ginocchio sia di origine multifattoriale: tra i fattori che contribuiscono allo sviluppo di questa patologia si includono storia familiare, età, obesità, diabete, sinovite, mediatori infiammatori sistemici, disallineamento degli arti inferiori (*genu valgum e genu varum*), displasia, traumi e infiammazione da sindromi metaboliche. Nello specifico l'obesità ne aumenta il rischio sia a causa di un aumento del carico sull'articolazione sia a causa di una ridotta attività fisica, con conseguente perdita della forza protettiva muscolare (2).

La diagnosi di OA si è basata tradizionalmente sull'evidenza radiografica in quanto i raggi X possono generalmente identificare gli effetti dei processi patologici e, lungo questa linea, l'OA del ginocchio è stata storicamente considerata un processo patologico localizzato (5). Esistono poi diverse classificazioni di OA radiografica (6): Kellgren-Lawrence (TAB. 1), International Knee Documentation Committee (IKDC) (TAB. 2), Fairbank (TAB. 3), Brandt et al. (TAB. 4), Ahlbäck (TAB. 5) e Jäger-Wirth (TAB. 6).

TAB. 1

KELLGREN-LAWRENCE	
GRADO 0	non sono presenti caratteristiche radiografiche di OA
GRADO 1	dubbio restringimento dello spazio articolare e possibile formazione di osteofiti
GRADO 2	osteofiti definiti e possibile restringimento dello spazio articolare in proiezioni radiografiche antero-posteriori in carico
GRADO 3	formazioni moderate di osteofiti multipli, restringimento dello spazio articolare definito, possibile deformità del contorno osseo e sclerosi ossea
GRADO 4	ampia formazione di osteofiti, marcato restringimento dello spazio articolare, grave sclerosi ossea e deformità del contorno ossea definita

TAB. 2

International Knee Documentation Committee (IKDC)	
GRADO A	nessun restringimento dello spazio articolare
GRADO B	spazio articolare > 4mm; piccoli osteofiti, lieve sclerosi o appiattimento del condilo femorale
GRADO C	spazio articolare tra 2 e 4 mm
GRADO D	spazio articolare < 2 mm

TAB. 3

FAIRBANK	
GRADO 0	normale
GRADO 1	squadratura del margine tibiale
GRADO 2	appiattimento del condilo femorale, squadratura e sclerosi del margine tibiale
GRADO 3	restringimento dello spazio articolare e/o cambiamenti ipertrofici
GRADO 4	tutte le precedenti in misura più grave

TAB. 4

BRANDT et al.	
GRADO 0	restringimento dello spazio articolare <25% senza caratteristiche secondarie (sclerosi subcondrale, geodi e osteofiti)
GRADO 1	restringimento dello spazio articolare <25% con caratteristiche secondarie (sclerosi subcondrale, geodi e osteofiti) o restringimento dello spazio articolare 25-50% senza caratteristiche secondarie
GRADO 2	restringimento dello spazio articolare 25-50% con caratteristiche secondarie (sclerosi subcondrale, geodi e osteofiti) o restringimento dello spazio articolare 50-75% senza caratteristiche secondarie
GRADO 3	restringimento dello spazio articolare 50-75% con caratteristiche secondarie (sclerosi subcondrale, geodi e osteofiti) o restringimento dello spazio articolare >75% senza caratteristiche secondarie
GRADO 4	restringimento dello spazio articolare >75% con caratteristiche secondarie

TAB. 5

AHLBÄCK	
GRADO 0	normale
GRADO 1	restringimento dello spazio articolare (con o senza sclerosi subcondrale)
GRADO 2	obliterazione dello spazio articolare
GRADO 3	difetto osseo / perdita ossea <5 mm
GRADO 4	difetto osseo e/o perdita ossea 5-10 mm

TAB. 6

JÄGER-WIRTH	
GRADO 0	assenza di artrosi
GRADO 1	iniziale artrosi, piccoli osteofiti, minimo restringimento dello spazio articolare
GRADO 2	moderata artrosi, circa 50% di restringimento dello spazio articolare

GRADO 3	artrosi di grado medio
GRADO 4	grave artrosi

I sintomi cardinali dell'OA di ginocchio sono dolore, rigidità, ridotto raggio di movimento (ROM), crepitii e gonfiore. Nella fase iniziale della malattia il dolore è solitamente descritto come localizzato ad un solo compartimento (femoro-tibiale mediale, femoro-tibiale laterale o femoro-rotuleo) e di tipo intermittente/sordo che peggiora con l'attività e migliora con il riposo. Con la progressione della malattia, quando sono coinvolti tutti i compartimenti, il dolore diventa continuo e diffuso, presente anche a riposo e durante la notte (7).

L'esatta fonte di dolore nell'OA non è ben compresa (7) in quanto le diverse presentazioni cliniche, che variano da un dolore sordo a dolori acuti e lancinanti (5), spesso non sono correlate con la severità dei cambiamenti articolari osservati radiograficamente (5,8). La ricerca, infatti, ha dimostrato che alcuni pazienti sperimentano poco dolore in presenza di gravi cambiamenti strutturali articolari, mentre altri pazienti segnalano un dolore severo con lievi modifiche delle strutture articolari (9).

Alla luce di quanto sopra descritto, una diagnosi di OA del ginocchio può essere raggiunta o solo con i risultati clinici di un esame obiettivo o con una combinazione di risultati clinici e radiografici. Uno dei criteri di classificazione clinica più frequentemente utilizzati è quello sviluppato dall'American College of Rheumatology (TAB. 7) (2).

TAB. 7

CRITERI DIAGNOSTICI OA ginocchio	
DOLORE al ginocchio per la maggior parte dei mesi precedenti	1. CREPITII ARTICOLARI durante movimenti attivi
	2. RIGIDITÀ MATTUTINA <30 min
	3. ETÀ >50 aa
	4. ALLARGAMENTO OSSEO alla palpazione
	5. DOLORE alla palpazione

	6. ASSENZA DI CALORE alla palpazione
necessari 3/6 dei criteri per la diagnosi clinica	

Le opzioni per il trattamento dell'OA del ginocchio includono strategie sia chirurgiche che non chirurgiche (7).

Bruyere et al. (10) hanno sviluppato un algoritmo per la gestione dell'OA di ginocchio suddiviso in step. Si parte da principi basilari consistenti in informazione, educazione ed esercizi sia aerobici che di rinforzo. L'educazione del paziente deve porre particolare attenzione alla modificazione dello stile di vita, ad esempio consigliare attività fisica. La pratica dell'attività fisica, infatti, porta ad un duplice vantaggio: prevenire/migliorare l'obesità (7) e sviluppare la forza protettiva muscolare (2). Lo STEP 1 consiste in un trattamento farmacologico e fisioterapico. Il primo si basa sulla somministrazione di paracetamolo e, se persistono i sintomi, di FANS. Il trattamento fisioterapico si basa sulla correzione tramite ortesi del disallineamento inteso come fattore di rischio e sul miglioramento dei sintomi tramite terapia manuale, terapia strumentale e taping. Qualora non ci fosse un miglioramento, si passa agli STEP 2 e 3 basati su un trattamento farmacologico avanzato. L'ultima alternativa è lo STEP 4 che consiste nel trattamento chirurgico (artroprotesi di ginocchio) seguito da un programma riabilitativo appropriato (10).

Sebbene il danno articolare e l'infiammazione siano ampiamente riconosciuti come fattori contribuenti principali, la patofisiologia del dolore da OA rimane relativamente poco compresa. Diversi meccanismi, che vanno dal locale al neurogenico, possono contribuire alla gravità del dolore OA, e fattori estrinseci all'articolazione, come la sensibilizzazione centrale, possono essere importanti nel mantenimento del dolore (11).

1.2. La sensibilizzazione centrale

L'International Association for the Study of Pain (IASP) definisce la sensibilizzazione come "una maggiore reattività dei neuroni nocicettivi ai loro input normali e/o il reclutamento di una risposta a input che normalmente sono sottosoglia" (12). La Sensibilizzazione Centrale (SC) viene definita come "un'amplificazione del segnale neurale all'interno del

sistema nervoso centrale (SNC) che provoca l'ipersensibilità al dolore”, ma in realtà è un concetto ampio che riflette non solo la sensibilizzazione del midollo spinale, ma anche una maggiore attività dei percorsi di facilitazione discendente del dolore, una perdita di meccanismi antinocicettivi discendenti, un’iperattività nella neuromatrice del dolore e un potenziamento a lungo termine della sinapsi neuronale nella corteccia cingolata anteriore (1). Il passaggio da una sensibilizzazione locale a una sensibilizzazione diffusa rappresenta una progressione nello sviluppo delle manifestazioni di dolore cronico e colpisce circa il 10-20% di pazienti con dolore regionale (13).

Anche se attualmente non esiste una misura standard per valutare e identificare la presenza di sensibilizzazione al dolore, uno dei metodi di valutazione comunemente usato è il *Quantitative Sensory Testing* (QST): questo prevede la valutazione della sensibilità a stimoli nocivi o innocui utilizzando modalità di test meccanici, termici e/o elettrici standardizzati (8).

I meccanismi utili per l’individuazione di SC sono i seguenti:

- Facilitazione della sommazione temporale e *after-sensation*: se uno stimolo doloroso viene ripetuto con la stessa intensità ad una data frequenza (per esempio 5 volte con intervalli di 2s), l'intensità del dolore aumenterà gradualmente. In un paziente con dolore cronico con sensibilizzazione centrale la sommazione temporale è facilitata e, in alcuni casi, il dolore continuerà per alcuni secondi dopo che la somministrazione dello stimolo è stata interrotta (*after-sensation*). La sommazione temporale è un fenomeno centrale.
- Facilitazione della sommazione spaziale: se aumenta l'area della stimolazione (erogare lo stimolo pressorio con due polsini, tipo sfigmomanometro, invece di uno solo al fine di aumentare l’area), l'intensità del dolore aumenterà. In un paziente con dolore cronico con sensibilizzazione centrale, la sommazione spaziale può essere facilitata (aumento del rapporto tra l'intensità del dolore provocata dalla vasta area e dall'intensità del dolore provocata dalla piccola area). La sommazione spaziale è un fenomeno centrale.
- Allargamento del campo recettivo dei riflessi: il cosiddetto campo recettivo del riflesso nocicettivo di allontanamento può risultare più grande nei pazienti con dolore cronico con sensibilizzazione centrale.

- Deficit della Modulazione discendente del dolore: erogando uno stimolo alla stessa intensità per un periodo prolungato (ad esempio 2 minuti), in soggetti sani la soglia del dolore aumenta (inibizione del dolore) mentre in pazienti con dolore cronico con sensibilizzazione centrale la soglia aumenta in minor misura o rimane addirittura invariata.
- Deficit dell'*offset analgesia*: la valutazione si divide in 3 fasi. La prima fase (T1) consiste nella somministrazione di in uno stimolo termico doloroso applicato per 5s; la seconda fase (T2) consiste nella somministrazione di uno stimolo termico di 1° superiore al precedente per altri 5s; l'ultima fase (T3) consiste nella somministrazione di uno stimolo uguale a T1 ma per 20s. Mentre in soggetti sani l'intensità del dolore T3 viene valutata inferiore a T1, i pazienti con dolore cronico hanno risposta antalgica meno potente.
- Dolore riferito: nei pazienti con dolore cronico con sensibilizzazione centrale, l'area di percezione del dolore (evocato tramite iniezione di soluzione salina ipertonica) è riferita più ampia e può diffondersi anche a localizzazioni prossimali (ad esempio dalla gamba può diffondersi alla coscia). Anche l'intensità viene riferita come più forte rispetto a soggetti sani (13).

1.3. Scopo dello studio

Evidenze emergenti suggeriscono che le alterazioni nell'elaborazione nocicettiva all'interno del sistema nervoso periferico e/o centrale possono essere un fattore importante in considerazione delle diverse presentazioni cliniche del dolore associato a OA del ginocchio (8). In pazienti con OA di ginocchio e anca, infatti, è stato riportato un aumento della sensibilità al dolore nelle articolazioni afflitte, così come in siti senza dolore distanti dalle stesse articolazioni (14). Questo perché l'input continuo negli stati dolorosi cronici come l'OA può portare ad un'accresciuta reattività dei nocicettori periferici (cioè sensibilizzazione periferica) e dei nocicettori nel sistema nervoso centrale con conseguente ipersensibilità agli stimoli, reattività a stimoli non nocivi e aumento della risposta al dolore evocato da stimoli al di fuori dell'area della lesione (cioè sensibilizzazione centrale) (15).

La sensibilizzazione diffusa si riscontra in pazienti con OA di ginocchio anche dopo revisione di protesi totale di ginocchio: ciò indica l'importanza dell'input nocicettivo in

corso per la generazione del processo di cronicizzazione della sensibilizzazione diffusa. Anche il numero di trigger point palpabili (altra manifestazione di ipersensibilità diffusa) risulta essere significativamente più alto nei muscoli degli arti inferiori nei pazienti con OA (13). La presenza di sensibilizzazione centrale, quindi, è comune nei pazienti con OA e la gravità del dolore è associata ai risultati della QST. Infatti, i pazienti con elevata gravità del dolore e OA radiografica meno grave riportano maggiori anomalie nell'elaborazione del dolore centrale rispetto ai pazienti con meno dolore e più grave OA radiografica (9). Nonostante le evidenze emergenti continuino a sostenere il coinvolgimento della sensibilizzazione periferica e centrale nell'OA dolorosa del ginocchio, il ruolo dei meccanismi fisiopatologici che possono aiutare a spiegare come si manifesta questa sensibilizzazione rimane poco chiaro (5).

Lo scopo di questo studio è ricercare nei vari database le evidenze scientifiche riguardanti il ruolo che la sensibilizzazione centrale ha nel dolore dei pazienti con osteoartrosi di ginocchio e le eventuali implicazioni nella scelta del trattamento riabilitativo e degli outcome.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Elaborazione stringa di ricerca e definizione criteri di inclusione.

La ricerca è stata effettuata utilizzando le seguenti banche dati:

1. MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*);
2. COCHRANE LIBRARY (*The Cochrane Central Register of Controlled Trial*);
3. PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*).

Sono stati identificati come popolazione del nostro studio i soggetti adulti con OA di ginocchio e come intervento il trattamento conservativo in considerazione della presenza di sensibilizzazione centrale. Le tipologie di studio incluse nella sintesi qualitativa sono studi clinici primari in lingua inglese e italiana, mentre come criteri di esclusione sono stati definiti qualsiasi studio su animali o che indaga un trattamento farmacologico.

A Ottobre 2018 è stata effettuata una ricerca preliminare sulla banca dati MEDLINE con la stringa di ricerca "*knee osteoarthritis AND central sensitization*" che ha prodotto 68 articoli. Dalla lettura degli ABSTRACTS, dalle KEYWORDS e dagli ENTRY TERM è stato ricavato un elenco di parole chiave (TAB. 8):

TAB. 8

KNEE OSTEOARTHRITIS	CENTRAL SENSITIZATION
• Knee Arthrosis • Degenerative knee arthritis • Knee Osteoarthritis • Knee pain • Osteoarthritis Of Knee • Osteoarthritis Of Knees • Knee Osteoarthroses • Knee Osteoarthrosis • Knee Osteoarthrosis Deformans • Knee Osteoarthros*	• Central Sensitization • Central pain • Generalized pain • Pain hypervigilance • Pain responses • Pain sensitization

Combinando le parole chiave con gli operatori booleani "AND" e "OR" si sono ottenute le stringhe di ricerca per le varie banche dati (TAB. 9). Ad aprile 2019 sono stati reperiti 25 articoli grazie ad un'ulteriore ricerca effettuata nella banca dati MEDLINE, tramite una stringa modificata rispetto a quella utilizzata in precedenza, con l'intento di renderla più sensibile nei confronti degli articoli che trattassero anche dei risvolti che la coesistenza di sensibilizzazione centrale e artrosi di ginocchio hanno nei confronti della riabilitazione.

TAB.9

BANCADATI	STRINGA DI RICERCA	n. ARTICOLI
MEDLINE (ottobre 2018)	("Central Sensitization"[tiab] OR "Central pain"[tiab] OR "Generalized pain"[tiab] OR "Pain hypervigilance"[tiab] OR "Pain responses"[tiab] OR "pain sensitization"[tiab]) AND ("Knee Arthrosis"[tiab] OR "Degenerative knee arthritis"[tiab] OR "Knee Osteoarthritis"[tiab] OR "Knee pain"[tiab] OR "Osteoarthritis Of Knee"[tiab] OR "Osteoarthritis Of Knees"[tiab] OR "Knee Osteoarthroses"[tiab] OR "Knee Osteoarthritis"[tiab] OR "Knee Osteoarthritis Deformans"[tiab] OR "Knee Osteoarthros*"[tiab]) Filtri ricerca: • Article types: Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Review; • Species: Humans; • Languages: English;	n = 26
COCHRANE	"Central Sensitization" OR "Central pain" OR "Generalized pain" OR "Pain hypervigilance" OR "Pain responses" OR "pain sensitization" in Title Abstract Keyword AND "Knee Arthrosis" OR "Degenerative knee arthritis" OR "Knee Osteoarthritis" OR "Knee pain" OR "Osteoarthritis Of Knee" OR "Osteoarthritis Of Knees" OR "Knee Osteoarthroses" OR "Knee Osteoarthritis" OR "Knee Osteoarthritis Deformans" OR "Knee Osteoarthros*" in Title Abstract Keyword	n = 98
PEDro	knee osteoarthritis AND central sensitization knee osteoarthritis AND pain sensitization knee osteoarthritis AND pain responses knee osteoarthritis AND Central pain knee osteoarthritis AND generalized pain	n = 78
MEDLINE (aprile 2019)	("Central Sensitization"[tiab] OR "Central pain"[tiab] OR "Generalized pain"[tiab] OR "Pain hypervigilance"[tiab] OR "Pain responses"[tiab] OR "pain sensitization"[tiab]) AND ("Knee Arthrosis"[tiab] OR "Degenerative knee arthritis"[tiab] OR "Knee Osteoarthritis"[tiab] OR "Knee pain"[tiab] OR "Osteoarthritis Of Knee"[tiab] OR "Osteoarthritis Of Knees"[tiab] OR "Knee Osteoarthroses"[tiab] OR "Knee Osteoarthritis"[tiab] OR "Knee Osteoarthritis Deformans"[tiab] OR "Knee Osteoarthros*"[tiab]) AND (rehabilitation[tiab] OR "physical therapy"[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR "conservative management"[tiab] OR exercise[tiab] OR outcome[tiab])	n = 25

2.2. Selezione degli articoli e sintesi dei dati

Nella prima fase si è proceduto alla lettura di titolo ed *abstract* al fine di selezionare gli articoli coerenti ai criteri di inclusione del nostro studio, con successiva eliminazione dei duplicati. Nella seconda fase si è proceduto alla lettura dei *full-text* degli studi selezionati al fine di estrarre le caratteristiche principali: popolazione, intervento, *outcome*, *follow-up* e risultati dell'intervento.

Sono stati esclusi i soggetti con OA valutati esclusivamente tramite classificazione radiografica e interventi basati esclusivamente su trattamento chirurgico in quanto il trattamento conservativo era uno dei criteri di eleggibilità dello studio.

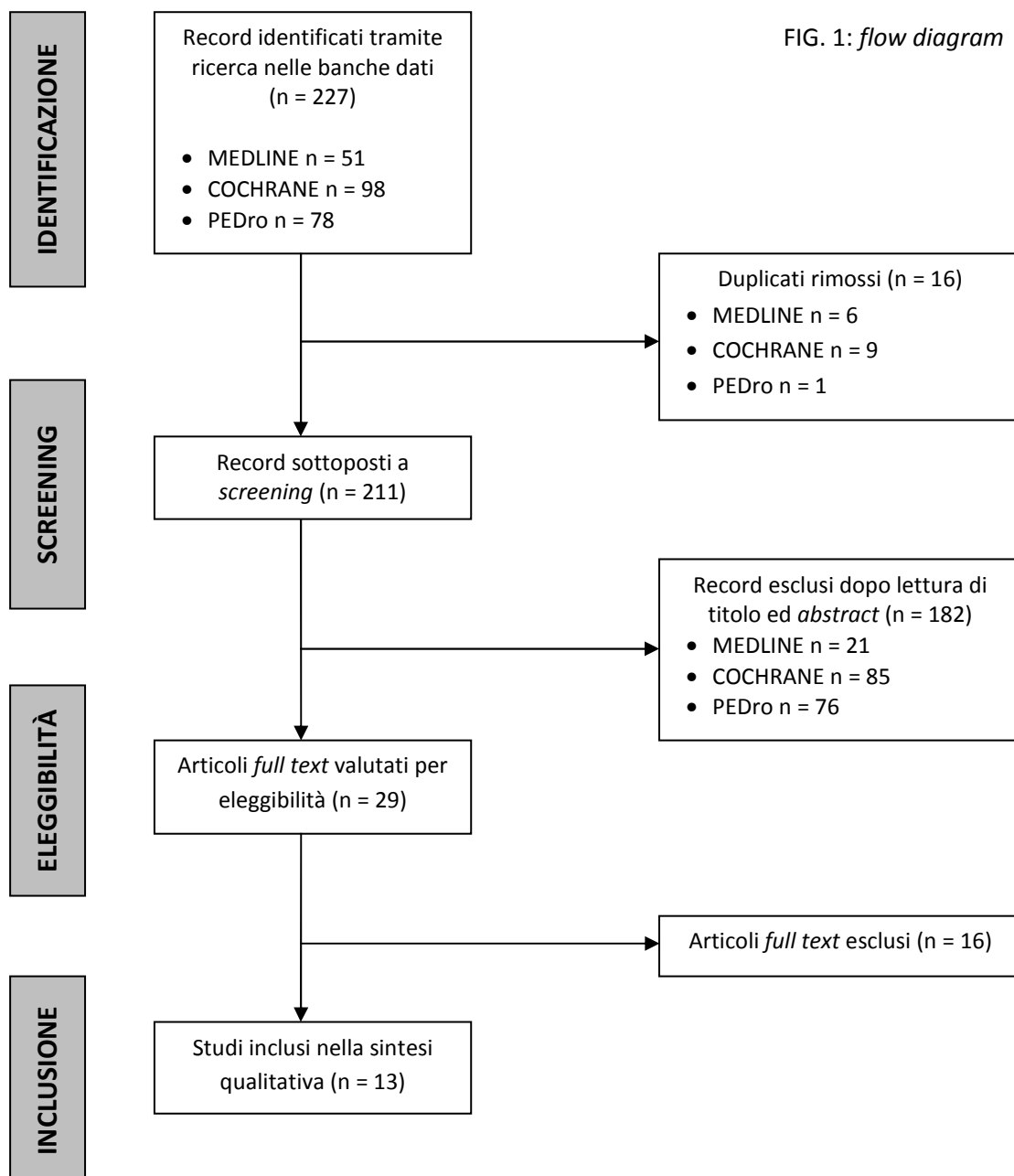
Data l'eterogeneità degli studi rilevati, non è stato possibile effettuare una sintesi quantitativa dei dati.

3. RISULTATI

3.1. Risultati della ricerca

La prima ricerca sulle banche dati effettuata ad Ottobre 2018 ha portato all'identificazione di 202 articoli. Ad aprile 2019 una nuova ricerca sulla banca dati di MEDLINE ha portato al riscontro di ulteriori 25 articoli, per un totale di 227 articoli [MEDLINE (n = 51); COCHRANE (n = 98); PEDro (n = 78)].

Una rappresentazione grafica del processo di selezione degli studi è riassunta nel *flow diagram* (FIG. 1).



Dopo l'eliminazione di 16 *record* duplicati si è passati alla prima fase di screening durante la quale, dopo la lettura di titoli ed *abstract*, sono stati esclusi 182 *record* per incoerenza ai criteri di inclusione (descritti nel capitolo precedente). Nella seconda fase si è provveduto alla lettura dei *full text* dei 29 *record* rimanenti per valutarne l'eleggibilità. Al termine del processo di selezione, rappresentato graficamente nel *flow diagram* (FIG. 1), la ricerca ha portato all'inclusione di 13 citazioni.

3.2. Studi inclusi

In generale gli studi inclusi nella sintesi qualitativa sono eterogenei. Il tipo di trattamento somministrato e la dimensione del campione non sono uniformi all'interno degli studi e la maggior parte di essi non presentano un *follow-up*. Inoltre la tipologia degli studi inclusi non è omogenea in quanto nella sintesi qualitativa sono presenti 10 studi osservazionali e 3 studi sperimentali.

Elementi di omogeneità sono identificabili nell'età media dei soggetti arruolati e la presenza di *Pressure Pain Thresold* (PPT) come misura di *outcome* in tutti gli studi. Una sintesi delle principali caratteristiche dei singoli studi è riassunta all'interno della tabella sinottica (TAB. 10) consultabile alla fine del capitolo.

3.2.1 Popolazione degli studi

La numerosità del campione degli studi inclusi è un elemento di eterogeneità, passando da 29 pazienti per lo studio di Courtney et al. 2016 (16) a 208 dello studio di Campbell et al. 2015 (3). Tre degli studi selezionati (17–19) non prevedono il confronto con un gruppo di controllo. Nella maggior parte degli studi inclusi i pazienti reclutati sono di sesso femminile.

3.2.2 Intervento

Degli studi selezionati, quattro (3,15,17,20) non presentano la somministrazione di un intervento ma consistono in una valutazione trasversale di un campione di soggetti. Tre studi (18,19,21) si basano sulla somministrazione di un unico intervento a tutti i soggetti reclutati nel campione. L'intervento dello studio di Courtney et al. 2016 (16) consiste in 2

sessioni consecutive somministrate all'intero campione nella stessa giornata; le stesse sessioni venivano poi somministrate in modo invertito a distanza di una settimana.

3.2.3 Misure di outcome

Dua et al. 2018 (15) e Courtney et al. 2016 (16) utilizzano tra le misure di *outcome* ipo-/analgesia indotta dall'esercizio. O'Leary et al. 2018 (19) e Cruz-Almeida et al. 2013 (17) utilizzano tra le misure di *outcome* questionari/scale di misura psicologiche volte a misurare depressione, ansia o vigilanza. Solo lo studio di Campbell et al. 2015 (3) utilizza tra le misure di *outcome* la valutazione del sonno. Sei degli studi selezionati (3,17–19,21,22) hanno individuato profili o cluster specifici di pazienti con caratteristiche diverse in base agli *outcome* misurati.

3.2.4 Risultati

Skou et al. 2016a (12), confrontando il trattamento conservativo di 3 mesi basato su educazione, esercizio e utilizzo di ortesi con combinazione di trattamento chirurgico (*total knee replacement*, TKR) e conservativo, evidenziano PPT significativamente più elevati in soggetti sottoposti a trattamento combinato conservativo e chirurgico. In soggetti sottoposti a re-TKR affetti da dolore cronico Skou et al. 2014 (22) riscontravano PPT più bassi e TS più facilitata, dimostrando che interventi chirurgici ripetuti nei pazienti con OA dovrebbero essere considerati con molta cautela.

Kosek et al. 2013 (14) hanno confrontato l'effetto sull'*exercise-induced analgesia* (EIA) di un trattamento conservativo basato su training neuromuscolare e di un trattamento conservativo combinato a trattamento chirurgico, non riscontrando alcun effetto statisticamente significativo all'interno di entrambi i gruppi. Fingleton et al. 2017 (21), invece, nel loro studio mostrano un'associazione significativa tra *exercise-induced hypoalgesia* (EIH) disfunzionale e CPM anormale.

Lluch et al. 2017 (23) attraverso la somministrazione di un trattamento conservativo basato su mobilizzazione di ginocchio e *Pain Neuroscience Education* (PNE) non riscontrano alcun effetto sulla CPM, ma in seguito ad intervento di TKR i soggetti sottoposti a PNE mostrano CPM statisticamente più bassi rispetto alla *baseline*. Differenze statisticamente significative nel dolore localizzato e diffuso si evidenziano nello studio di Skou et al. 2016b (24) in soggetti sottoposti a trattamento conservativo basato su

educazione, esercizio e ortesi confrontato con la sola informazione sulla patologia. In soggetti con OA Courtney et al. 2016 (16) individuano la mobilizzazione oscillatoria articolare come trattamento conservativo efficace per la riduzione del dolore e della sensibilità al dolore al ginocchio.

Dua et al. 2018 (15) nel loro studio osservazionale riscontrano la presenza di SC in soggetti con OA di ginocchio attraverso un aumento della sensibilità alle vibrazioni associato a una maggiore sensibilità al dolore (bassi PPT) e alla presenza di allodinia alla stimolazione ripetitiva. Inoltre, Hochman et al. 2013 (20) evidenziano nel loro studio che punteggi più alti al questionario PainDETECT modificato (mPD-Q) sono associati con una maggiore probabilità alla presenza di segni di SC valutati con QST.

Campbell et al. 2015 (3) hanno valutato la presenza di disturbi del sonno e di segni di SC sia in soggetti sani che in soggetti affetti da OA di ginocchio, riscontrando differenze statisticamente significative nei QST in soggetti con OA e disturbi del sonno. Cruz-Almeida et al. 2013 (17), invece, individuano elevata sensibilità somatica e ipervigilanza al dolore in pazienti affetti OA con diffusione del dolore oltre l'articolazione del ginocchio.

Hirata et al. 2019 (18) nel loro studio hanno valutato il controllo posturale e PPT in un campione di pazienti affetti da OA di ginocchio, riscontrando solo una differenza significativa nel *range* del CoP nella direzione antero-posteriore, che risulta maggiore in soggetti a bassa sensibilizzazione rispetto al gruppo ad alta sensibilizzazione. O'Leary et al. 2018 (19) individuano in pazienti che non rispondono a un trattamento basato su *counseling*, esercizio terapeutico ed esercizi domiciliari la presenza di comorbidità e di segni di SC valutati tramite QST.

TAB. 10

CITAZIONE	POPOLAZIONE				INTERVENTO	OUTCOME	FOLLOW-UP	RISULTATI
	N.	ETÀ	SESSO	S vs C				
Dua et al. 2018 (15)	54	S: 54 ± 8 C: 53 ± 11	S: 13 M; 29 F C: 3 M; 9 F	S: 42 C: 12	/	Allodinia Meccanica a stimoli ripetitivi + PPT + WOMAC + VPT	/	Aumento della sensibilità alle vibrazioni associato a una maggiore sensibilità al dolore (bassi PPT) e alla presenza di allodinia alla stimolazione ripetitiva.
Lluch et al. 2017 (23)	44	S: 67.7 ± 7.8 C: 72.8 ± 5.6	S: 9 M; 13 F C: 7 M; 15 F	S: 22 C: 22	S: PNE + mobilizzazione ginocchio (4 sessioni) C: Educazione biomedica + mobilizzazione ginocchio (4 sessioni)	CPM (PPT + TS)	1 mese	No cambiamenti statisticamente significativi all'interno dei 2 gruppi. 3 mesi dopo TKR riscontrati CPM significativamente più bassi rispetto alla <i>baseline</i> .
Skou et al. 2016a (12)	87	S: 65.8 ± 8.7 C: 67 ± 8.7	S: 9 M; 32 F C: 16 M; 30 F	S: 41 C: 46	S: TKR + trattamento non chirurgico di 3 mesi (educazione, esercizio fisico e solette) C: trattamento non chirurgico di 3 mesi (educazione, esercizio fisico e solette)	PPT ginocchio + PPT gamba inferiore + VAS (picco ultime 24h) + VAS (dopo 30 min deambulazione)	3 mesi	Miglioramenti significativamente più elevati nelle PPT di ginocchio e gamba inferiore dalla <i>baseline</i> al <i>follow-up</i> del gruppo S rispetto al gruppo C

Skou et al. 2016b (24)	89	S: 64.8 ± 8.7 C: 67.1 ± 9.1	S: 17 M; 26 F C: 21 M; 25 F	S: 43 C: 46	S: MEDIC (educazione, esercizio fisico e solette; farmaci antidolorifici e programma dietetico solo se necessario) per 3 mesi C: USUAL CARE (due opuscoli informativi standardizzati con informazioni sull'OA del ginocchio e consigli generali)	VAS (picco ultime 24h) + VAS (dopo 30 min deambulazione) + <i>Knee map pain</i> + n. siti dolorosi su intero corpo + uso farmaci antidolorifici + PPT ginocchio + PPT gamba inferiore	3 mesi	Differenza statisticamente significativa a favore del gruppo S negli <i>outcome</i> : VAS (picco ultime 24h), VAS (dopo 30 min deambulazione), n. siti dolorosi.
Courtney et al. 2016 (16)	29	S: 59.41 ± 8.33	S: 13 M; 16 F	S: 29	S: 2 sessioni: sessione 1 mobilizzazione articolare oscillatoria; sessione 2 input cutaneo con mano solo sul ginocchio C: 2 sessioni: sessione 1 input cutaneo con mano solo sul ginocchio; sessione 2 mobilizzazione articolare oscillatoria	PPT ginocchio mediale + VAS a riposo	/	Riduzione di VAS a riposo e aumento delle PPT al ginocchio mediale in seguito a mobilizzazione articolare oscillatoria
Hochman et al. 2013 (20)	54	S: 60.7 ± 6.8 C: 60.9 ± 6.1	S: 6 M; 30 F C: 5 M; 13 F	S: 36 C: 18	/	mPD-Q + QST (soglie di rilevamento al caldo, freddo e tocco leggero + soglie per dolore al caldo, freddo, puntura spillo e pressione + sensibilità agli stimoli dolorosi meccanici + TS + allodinia meccanica + n. di sensazioni paradossali di calore durante l'applicazione di alternanza di stimoli caldi e freddi)	/	Punteggi più alti di mPD-Q associati con maggiore probabilità di segni di SC valutati con QST

Campbell et al. 2015 (3)	208	S: GS 66.5 ± 10.6 IN 59.2 ± 9.1 C: GS 57.6 ± 7.3 IN 58.9 ± 8.6	S: 41 M; 108 F C: 17 M; 42 F	S: 149 (31 GS + 118 IN) C: 59 (29 GS + 30 IN)	/	Valutazione del sonno (diario + actigrafia al polso + PSG) + QST (HPT + PPT + TS termica + TS meccanica + CPT + CPM)	/	Gruppo S-IN presenta differenze statisticamente significative ai QST, mostrando segni di SC
Cruz-Almeida et al. 2013 (17)	194	57 ± 7.7	59 M; 135 F	/	/	QST (sommazione temporale termica e meccanica + CPM) + misure psicologiche (CES-D + CSQ-R + KRS + LOT-R + PANAS + PVAQ + STAXI) + Autovalutazione dolore e funzione (area dolorose oltre ginocchio + WOMAC + GCPS)	/	Identificati 4 cluster. Soggetti con elevata sensibilità somatica e ipervigilanza al dolore (cluster 4) riportano un numero significativamente maggiore di aree dolorose rispetto ai soggetti di altri cluster. Alto ottimismo e bassi effetti negativi forniscono punteggi di dolore meccanico e termico significativamente più bassi rispetto a soggetti con elevata sensibilità somatica e ipervigilanza al dolore.

Hirata et al. 2019 (18)	56	64.9 ± 9.4	31 M; 25 F	/	1 sessione. Mantenimento ortostasi a piedi uniti per 60s su una piattaforma in quattro condizioni sensoriali: (i) superficie solida con occhi aperti; (ii) superficie solida con occhi chiusi; (iii) superficie morbida con occhi aperti; e (iv) superficie morbida con occhi chiusi. 12 prove: 3 blocchi x 4 prove (per ogni condizione sensoriale).	Analisi controllo posturale + NRS + PPT (gamba, ginocchio, avambraccio)	/	Individuati 2 cluster (alta e bassa sensibilizzazione). Il <i>range</i> del CoP nella direzione antero-posteriore maggiore in soggetti a bassa sensibilizzazione rispetto al gruppo ad alta sensibilizzazione a occhi chiusi e superficie morbida
O'Leary et al. 2018 (19)	134	64.2 ± 9.3	74 M; 82 F	/	4/6 sessioni trattamenti individuali e/o di gruppo (<i>counseling</i> + ET + esercizi domiciliari).	QST (PPT + TS meccanica + CPM + MDT + VDT + iperalgesia termica) + CSI + CES-D + SACQ + WOMAC (dolore e funzione) + OMERACT-OARSI	Post-intervento + 6 mesi	Individuati <i>responder</i> e <i>nonresponder</i> . PPT bassi, TS aumentata e SACQ significativamente associati con soggetti <i>nonresponder</i> post-intervento. A 6 mesi PPT bassi significativamente associati con soggetti <i>nonresponder</i> .
Fingleton et al. 2017 (21)	60	S: 63.7 ± 10 C: 62 ± 7.9	S: 22 M; 18 F C: 11 M; 9 F	S:40 C: 20	Attività aerobica submassimale (75% della frequenza cardiaca massima) in posizione seduta su cicloergometro + contrazione isometrica al 10% MVC.	WOMAC + PCS + PPT (ginocchio mediale, coscia, avambraccio) + CPM + EIH	/	Individuati 2 gruppi con CPM normale e anormale. EIH disfunzionale in CPM anormale.

Skou et al. 2014 (22)	73	T: 62.1 ± 2.0	34 M; 39 F	1: 26 2: 27 3: 10 4: 10	gruppo 1: OA + bassa sensibilizzazione gruppo 2: OA + alta sensibilizzazione gruppo 3: TKR + bassa sensibilizzazione gruppo 4: TKR + alta sensibilizzazione	PPT (peripatellare, gamba, avambraccio) + VAS + TS meccanica	/	Gruppo 4: sensibilizzazione significativamente più diffusa (PPT bassi) rispetto agli altri gruppi. Gruppi 3 e 4: TS significativamente più facilitata rispetto agli altri gruppi.
Kosek et al. 2013 (14)	177	S: 67.5 ± 4.1 C: 68.9 ± 4.6	S: 69 M; 65 F C: 20 M; 23 F	S: 134 C: 43	S: Training di esercizio neuromuscolare (NEMEX) per una media di 12 settimane (2vv/sett) + intervento chirurgico (n = 51 PTA; n = 83 TKR) C: Training di esercizio neuromuscolare (NEMEX) per una media di 12 settimane (2vv/sett).	VAS + n. siti dolorosi + HADS + KOOS + HOOS + PPT + PP4 + PP7 + EIA	Post-intervento + post-CH (gruppo S) o 3 mesi post-intervento (gruppo C)	Nessun cambiamento statisticamente significativo nei PPT dopo l'esercizio rispetto al basale nel gruppo S, né tra prima e seconda valutazione nel gruppo C. Nessun effetto statisticamente significativo della CH sull'EIA.

LEGENDA: C = gruppo di controllo; CES-D = *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*; CH = chirurgia; CPM = *conditioned pain modulation*; CSI = *Central Sensitization Inventory*; CSQ-R = *Coping Strategies Questionnaire-Revised*; EIA = *Exercise-induced analgesia*; EIH = *Exercise-induced hypoalgesia*; ET = esercizio terapeutico; F = sesso femminile; GCPS = *Graded Chronic Pain Scale*; GS = *good sleeper*; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HOOS = *Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score*; IN = insonnia; KOOS = *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*; KRS = *Kohn Reactivity Scale*; LOT-R = *Life Orientation Test-Revised*; M = sesso maschile; MDT = *mechanical detection threshold*; mPD-Q = questionario PainDETECT modificato; MVC = contrazione volontaria massima; NRS = *numeric rating scale*; OMERACT-OARSI = *Outcome Measures in Rheumatology-Osteoarthritis Research Society International*; PANAS = *Positive and Negative Affect Scale*; PCS = *pain catastrophizing scale*; PNE = *pain neuroscience education*; PP4 = *pressure pain VAS 4/10*; PP7 = *pressure pain VAS 7/10*; PPT = *Pressure Pain Threshold*; PSG = *polisomnografia*; PTA = *protesi totale anca*; PVAQ = *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire*; S = gruppo sperimentale; SACQ = *Self-Administered Comorbidity Questionnaire*; SC = *sensibilizzazione centrale*; STAXI = *State-Trait Anger Expression Inventory*; TKR = *total knee replacement*; TS = *sommazione temporale*; VAS = *visual analogic scale*; VDT = *vibration detection threshold*; VPT = *Vibration Perception Threshold*; WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*.

4. DISCUSSIONE

Le manifestazioni di sensibilizzazione al dolore si verificano in diversi disturbi del ginocchio, ma ci sono forti evidenze della sua presenza nell'OA di questa articolazione (25). Per questo la sensibilizzazione al dolore svolge un ruolo importante nella presentazione clinica dell'OA di ginocchio (26). I risultati di questo studio confermano che l'individuazione di segni di SC in pazienti con OA di ginocchio è indispensabile per la scelta del trattamento e degli *outcome*. Tuttavia, non essendo presente in letteratura un *gold standard* per l'individuazione di SC, indagare e valutare la presenza di questa alterazione sensoriale nei soggetti con dolore è, al giorno d'oggi, ancora una sfida clinica.

Lluch et al. 2017a (27) nel loro studio hanno individuato dei descrittori soggettivi e oggettivi per il riconoscimento dei segni di SC in soggetti affetti da OA. Tra i primi: distribuzione del dolore, dolore durante l'attività, sintomi neuropatici, fattori psicosociali (ipervigilanza, pessimismo, catastrofizzazione), mancata risposta a trattamenti mirati alla nocicezione periferica. Tra i descrittori oggettivi, valutati tramite l'esame fisico, gli autori identificano una risposta incoerente o confusa ai test clinici, iperalgesia meccanica diffusa, allodinia meccanica, iperalgesia termica diffusa, ipoestesia a stimoli vibratorii, ipoestesia tattile, sommazione temporale e modulazione del dolore condizionato. Pur crescendo la consapevolezza che la SC sia di primaria importanza per la gestione dei pazienti con OA del ginocchio, la sua identificazione e classificazione resta difficile. Nella pratica clinica i metodi di analisi sensoriale per determinare la presenza di SC richiedono una formazione approfondita, oltre che costose attrezzature di laboratorio, con conseguente scarsa applicabilità degli stessi metodi al di fuori del contesto di ricerca. Il QST è lo strumento più utile per riconoscere la SC, ma è importante sottolineare che esso rimane principalmente un strumento di ricerca (27).

I risultati del presente studio sembrerebbero confermare come l'anamnesi sia fondamentale per l'individuazione di alcuni descrittori soggettivi identificati da Lluch et al. 2017a (27). Infatti una distribuzione diffusa del dolore (22,24), l'ipervigilanza (17), la presenza di disturbi del sonno (3) e le comorbidità (19) sono elementi che possono essere individuati in fase anamnestica in questa tipologia di pazienti, sia attraverso domande dirette che con l'aiuto di questionari *self-reported*. Il dolore durante l'attività, invece, non

trova una conferma univoca dagli studi della sintesi qualitativa: mentre Fingleton et al. 2017 (21) sembrano confermarlo attraverso un'associazione significativa tra *exercise-induced hypoalgesia* (EIH) disfunzionale e *conditioned pain modulation* (CPM) anormale, Kosek et al. 2013 (14) non riscontrano alcun effetto statisticamente significativo sull'*exercise-induced analgesia* (EIA), confrontando un trattamento conservativo basato su training neuromuscolare e un trattamento conservativo combinato a trattamento chirurgico.

La capacità di identificazione della SC nel quadro clinico di un paziente diventa per il clinico una guida nella scelta del trattamento da somministrare e degli *outcome* da monitorare per valutare l'efficacia del trattamento stesso. Abbiamo già sottolineato nel capitolo introduttivo come la maggior parte dei pazienti (circa 80%) trae beneficio in seguito a intervento di *total knee replacement* (TKR), ma circa il 20% dei pazienti non migliora o peggiora rispetto a prima dell'intervento chirurgico (26). La sola componente educativa non è sufficiente a portare miglioramenti in questa tipologia di pazienti; infatti Lluch et al. 2017b (23) non hanno riscontrato alcun cambiamento significativo confrontando *pain neuroscience education* (PNE) ed educazione biomedica. Courtney et al. 2016 (16) nel loro studio riscontrano dei miglioramenti con la mobilizzazione articolare oscillatoria rispetto al semplice *input* cutaneo; inoltre Kosek et al. 2013 (14) non hanno individuato alcun beneficio aggiuntivo della CH ad un *training* di esercizi neuromuscolari. Ciò suggerisce che un trattamento conservativo diretto esclusivamente all'articolazione può portare da solo dei benefici in pazienti affetti da OA di ginocchio con SC. I risultati della sintesi qualitativa, quindi, sembrano individuare la combinazione di trattamento chirurgico e trattamento conservativo basato su educazione, esercizio e ortesi (12,24) come intervento efficace nel portare beneficio in pazienti affetti da OA di ginocchio con SC.

Al fine di valutare l'esito di un trattamento risulta indispensabile l'identificazione di misure di *outcome*. Oltre che essere uno strumento utile per riconoscere i segni di SC, i QST possono risultare un valido strumento di monitoraggio dei risultati di un trattamento: ciò trova conferma nella presenza dei PPT tra le misure di *outcome* in tutti gli studi individuati nella sintesi qualitativa. Lo strumento maggiormente adatto per misurare i PPT è l'algotmetro a pressione ma, qualora non fosse disponibile, Lluch et al. 2017a (27) suggeriscono l'utilizzo della palpazione manuale (pollice dell'esaminatore). Inoltre, lo

studio Hochman et al. 2013 (20) ci suggerisce come i segni neuropatici al pari dei QST possono aiutare il clinico nell'individuazione della SC e nella misurazione dei benefici ottenuti da un trattamento, in quanto punteggi più alti al questionario PainDETECT modificato (mPD-Q) sono associati con una maggiore probabilità di avere segni di SC valutati con QST.

4.1. Limiti dello studio

Il presente studio presenta delle limitazioni. Innanzitutto, nonostante sia stato condotto in maniera metodica, non sono state seguite rigorosamente le linee guida del *PRISMA Statement* e/o del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews*. In secondo luogo, non è stata effettuata una valutazione critica degli studi inclusi al fine di evidenziare la presenza di eventuali *bias*. Infine sono state consultate solo 3 banche dati, escludendo altre banche dati elettroniche e le riviste cartacee.

5. CONCLUSIONI

1. La sensibilizzazione al dolore si manifesta in diversi disturbi del ginocchio tra cui sindrome femoro-rotulea e post-meniscectomia, ma ci sono forti evidenze della sua presenza nell'OA di questa articolazione. L'entità del danno non sembra predire la gravità dei sintomi.
2. In pazienti con OA di ginocchio è indispensabile riconoscere segni di SC in quanto la sua presenza determina fortemente la scelta del trattamento da somministrare e degli *outcome* da monitorare.
3. In fase anamnestica è possibile individuare descrittori soggettivi di SC tra cui distribuzione diffusa del dolore, ipervigilanza al dolore, disturbi del sonno e comorbidità.
4. La combinazione di trattamento chirurgico e trattamento conservativo basato su educazione, esercizio e ortesi sembra essere l'intervento più efficace per pazienti affetti da OA di ginocchio con SC.
5. I QST, oltre che essere uno strumento utile per riconoscere i segni di SC, possono risultare un valido strumento di monitoraggio dei risultati di un trattamento. Il questionario PainDETECT modificato (mPD-Q), al pari dei QST, può aiutare il clinico nell'individuazione della SC.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Lluch E, Torres R, Nijs J, Van Oosterwijck J. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *Eur J Pain Lond Engl*. novembre 2014;18(10):1367–75.
2. Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. 2017;21:16–183.
3. Campbell CM, Buenaver LF, Finan P, Bounds SC, Redding M, McCauley L, et al. Sleep, Pain Catastrophizing, and Central Sensitization in Knee Osteoarthritis Patients With and Without Insomnia: Insomnia and Pain in OA Patients. *Arthritis Care Res*. ottobre 2015;67(10):1387–96.
4. Beckwée D, De Hertogh W, Lievens P, Bautmans I, Vaes P. Effect of tens on pain in relation to central sensitization in patients with osteoarthritis of the knee: study protocol of a randomized controlled trial. *Trials*. 21 febbraio 2012;13:21.
5. Glover TL, Horgas AL, Fillingim RB, Goodin BR. Vitamin D status and pain sensitization in knee osteoarthritis: a critical review of the literature. *Pain Manag*. 2015;5(6):447–53.
6. Wright RW, MARS Group. Osteoarthritis Classification Scales: Interobserver Reliability and Arthroscopic Correlation. *J Bone Joint Surg Am*. 16 luglio 2014;96(14):1145–51.
7. Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, Patil S, Meek R. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scott Med J*. febbraio 2016;61(1):7–16.
8. Fingleton C, Smart K, Moloney N, Fullen BM, Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. luglio 2015;23(7):1043–56.
9. Wylde V, Sayers A, Odutola A, Gooberman-Hill R, Dieppe P, Blom AW. Central sensitization as a determinant of patients' benefit from total hip and knee replacement. *Eur J Pain*. febbraio 2017;21(2):357–65.
10. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. dicembre 2014;44(3):253–63.
11. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, Condon L, Moreton B, Wylde V, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. ottobre 2012;20(10):1075–85.

12. Skou ST, Roos EM, Simonsen O, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, et al. The effects of total knee replacement and non-surgical treatment on pain sensitization and clinical pain. *Eur J Pain Lond Engl*. 2016;20(10):1612–21.
13. Arendt-Nielsen L. Central Sensitization in Humans: Assessment and Pharmacology. In: Schaible H-G, curatore. *Pain Control* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [citato 1 maggio 2019]. pag. 79–102. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-46450-2_5
14. Kosek E, Roos EM, Ageberg E, Nilsson A. Increased pain sensitivity but normal function of exercise induced analgesia in hip and knee osteoarthritis--treatment effects of neuromuscular exercise and total joint replacement. *Osteoarthritis Cartilage*. settembre 2013;21(9):1299–307.
15. Dua AB, Neogi T, Mikolaitis RA, Block JA, Shakoob N. Somatosensation in OA: exploring the relationships of pain sensitization, vibratory perception and spontaneous pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 25 agosto 2018;19(1):307.
16. Courtney CA, Steffen AD, Fernández-de-las-Pñas C, Kim J, Chmell SJ. Joint Mobilization Enhances Mechanisms of Conditioned Pain Modulation in Individuals With Osteoarthritis of the Knee. *J Orthop Sports Phys Ther*. marzo 2016;46(3):168–76.
17. Cruz-Almeida Y, King CD, Goodin BR, Sibille KT, Glover TL, Riley JL, et al. Psychological Profiles and Pain Characteristics of Older Adults With Knee Osteoarthritis: Identification of Psychological Profiles in Knee OA Patients. *Arthritis Care Res*. novembre 2013;65(11):1786–94.
18. Hirata RP, Skou ST, Simonsen O, Rasmussen S, Laursen M, Graven-Nielsen T. Increased postural stiffness during challenging postural tasks in patients with knee osteoarthritis with high pain sensitization. *Clin Biomech*. gennaio 2019;61:129–35.
19. O’Leary H, Smart KM, Moloney NA, Blake C, Doody CM. Pain sensitization associated with nonresponse after physiotherapy in people with knee osteoarthritis: PAIN. *maggio 2018*;1.
20. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. settembre 2013;21(9):1236–42.
21. Fingleton C, Smart KM, Doody CM. Exercise-induced Hypoalgesia in People With Knee Osteoarthritis With Normal and Abnormal Conditioned Pain Modulation: *Clin J Pain*. maggio 2017;33(5):395–404.
22. Skou ST, Graven-Nielsen T, Rasmussen S, Simonsen OH, Laursen MB, Arendt-Nielsen L. Facilitation of pain sensitization in knee osteoarthritis and persistent post-operative pain: A cross-sectional study: Progressive pain sensitization in knee OA. *Eur J Pain*. agosto 2014;18(7):1024–31.

23. Lluch E, Dueñas L, Falla D, Baert I, Meeus M, Sánchez-Frutos J, et al. Preoperative Pain Neuroscience Education Combined With Knee Joint Mobilization for Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Pain*. maggio 2017;1.
24. Skou ST, Roos EM, Simonsen O, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, et al. The efficacy of non-surgical treatment on pain and sensitization in patients with knee osteoarthritis: a pre-defined ancillary analysis from a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. gennaio 2016;24(1):108–16.
25. De Oliveira Silva D, Rathleff MS, Petersen K, Azevedo FM de, Barton CJ. Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression. *Pain Med*. 1 febbraio 2019;20(2):335–58.
26. Arendt-Nielsen L, Simonsen O, Laursen MB, Roos EM, Rathleff MS, Rasmussen S, et al. Pain and sensitization after total knee replacement or nonsurgical treatment in patients with knee osteoarthritis: Identifying potential predictors of outcome at 12 months. *Eur J Pain Lond Engl*. 2018;22(6):1088–102.
27. Lluch E, Nijs J, Courtney CA, Rebbeck T, Wyld V, Baert I, et al. Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis. *Disabil Rehabil*. 2018;40(23):2836–45.