



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. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

### **Presenza e valutazione della sensibilizzazione centrale nel dolore aspecifico di spalla: una revisione della letteratura**

Candidato:

Francesca Bartolini

Relatore:

Mauro Piazza

# **INDICE**

## **1) ABSTRACT**

## **2) INTRODUZIONE**

## **3) MATERIALI E METODI**

### **3.1) Criteri di eleggibilità**

### **3.2) Valutazione del rischio di bias**

### **3.2) Fonti di informazione e Strategia di ricerca**

### **3.3) Selezione degli studi**

### **3.4) Raccolta dei dati**

## **4) RISULTATI**

### **4.1) Selezione degli studi**

### **4.2) Rischio di bias**

### **4.3) Articoli selezionati**

## **5) DISCUSSIONE**

## **6) CONCLUSIONI**

## **7) BIBLIOGRAFIA**

## 1) Abstract

Background: Il dolore di spalla è un disturbo muscoloscheletrico molto comune e la sua prevalenza oscilla tra il 7 e 26%, prevalenza che cresce all'aumentare dell'età. Come nelle altre regioni del corpo, anche nel complesso spalla, c'è una crescente consapevolezza della limitata abilità a identificare una specifica struttura responsabile dei sintomi dei pazienti. Di qui l'esigenza di adottare un sistema di classificazione che suddividesse il dolore di spalla in : red flags, specific shoulder pain e aspecific shoulder pain, di cui parleremo in questa revisione. In particolare parleremo di uno dei meccanismi del dolore che può essere alla base dell' aspecific shoulder pain, la sensibilizzazione centrale. La SC è un meccanismo neurofisiologico reversibile che rende ipersensibili sia le strutture primarie che veicolano la percezione dolore ( es. Nocicettori, reti neurali a vari livelli ) sia strutture centrali che inviano i segnali in periferia. La SC è quindi un meccanismo adattativo che permette la protezione della zona lesionata per cui al cessare dello stimolo, sia il nocicettore sia i neuroni centrali tornano alla normalità; tuttavia, la CS può essere anche mal-adattativa per cui una volta che lo stimolo nocivo cessa, le modificazioni si perpetuano a livello corticale. Di qui l'importanza di riconoscerla durante il processo valutativo a partire dall'anamnesi, esame fisico e somministrazione di scale quali la Central Sensitization Inventory ( C.S.I. ) e la Quantitative Sensory Testing ( QST ) al fine di gestire al meglio il recupero funzionale e la partecipazione del paziente.

Scopo: Lo scopo di questa revisione della letteratura sarà di analizzare la letteratura presente fino ad oggi al fine di valutare quanto la sensibilizzazione centrale sia presente nei pazienti con dolore aspecifico di spalla e come essa sia stata quantificata.

### Materiali e metodi:

La ricerca bibliografica è stata eseguita tra il 5 ottobre 2020 e il 13 Marzo 2021 tramite ricerca elettronica dei database PubMed, Cochrane Library e Pedro.

Le stringhe di ricerca sono state sviluppate secondo il modello PICO in base al quesito clinico tramite la ricerca di termini Mesh e termini liberi in combinazione con gli operatori booleani AND e OR.

Gli articoli considerati eleggibili avevano come popolazione shoulder pain con sensibilizzazione centrale escludendo però tutte le patologie di tipo specifico quali

rottture tendinee e legamentose , fratture, dislocazioni, lesioni nervose e patologie non di pertinenza del fisioterapista. Gli outcome presi in considerazione sono stati il dolore, la disabilità e le scale di valutazione quali la CSI ( Central sensitization inventory ), QST ( Quantitative sensory testing ) e CPM ( Conditional pain modulation ).

Gli Articoli eleggibili sono stati quelli in lingua inglese e articoli di tipo osservazionale e revisioni sistematiche ( escludendo RCT e Revisioni narrative ).

Il processo di selezione degli articoli è stato eseguito da un solo revisore. In primo luogo sono stati analizzati i titoli ed eliminati i duplicati ed individuati quelli di nostra pertinenza. In secondo luogo sono stati esclusi articoli dall'abstract secondo i criteri di eleggibilità. Infine sono stati reperiti i full texts degli articoli selezionati e sono stati scartati quelli non considerati eleggibili secondo i criteri di inclusione.

Risultati: Sono stati inclusi tre studi, due revisioni sistematiche e uno studio caso-controllo e poi valutati con rispettivamente con Amstar 2 e JBI. Tutti e tre gli studi hanno confermato la presenza di sensibilizzazione centrale nel dolore aspecifico di spalla, tuttavia lo studio caso controllo ha concluso che essa possa essere una caratteristica tipica del dolore di spalla.

Discussione e Conclusioni: Si conclude che la sensibilizzazione centrale sia presente in un sottogruppo di pazienti, tuttavia ancora non è presente un metodo comune e applicabile in clinica che la valuti così come andrebbe indagato quanto i fattori psicosociali e l'appartenenza ad uno sport la possano influenzare.

## 2) Introduzione

Il dolore alla spalla è un importante problema medico e socioeconomico nella società occidentale e la sua prevalenza oscilla tra il 7 e 26%, prevalenza che aumenta all'aumentare dell'età [1]. Dolore e rigidità della spalla possono portare a difficoltà nell'attività lavorativa e/o a svolgere attività domestiche e nel tempo libero, gravando sia sul paziente che sulla società. Per molti pazienti, i disturbi alla spalla non si auto-limitano entro poche settimane o mesi e circa il 50% dei pazienti che si sono rivolti ad un professionista lamentano disturbi dopo 12 mesi [2]. Ciò causa alti costi socioeconomici e una significativa perdita della qualità della vita dei soggetti [3].

A causa della scarsa conoscenza dei meccanismi di elaborazione del dolore, i tentativi di sviluppare trattamenti efficaci hanno avuto un successo limitato. Inoltre, la incessante volontà di ricercare una struttura periferica responsabile dei sintomi e le attuali classificazioni diagnostiche ortopediche non sono di aiuto nella gestione riabilitativa del paziente. Di qui, vi è nata la crescente consapevolezza della limitata abilità a identificare una specifica struttura responsabile dei sintomi dei pazienti e l'esigenza di adottare un sistema di classificazione che suddividesse il dolore di spalla in : red flags, specific shoulder pain e aspecific shoulder pain, di cui parleremo in questa revisione. Una volta che il paziente è stato categorizzato come non-specific shoulder pain, il fisioterapista dovrebbe riconoscere il meccanismo di elaborazione del dolore [1]. Infatti ci sono diverse possibili spiegazioni che potrebbero chiarire i risultati poveri o modesti dei trattamenti fisioterapici nel dolore di spalla, uno di questi la sensibilizzazione [4].

In questa revisione indagheremo la presenza di sensibilizzazione centrale ( SC ) nei pazienti con dolore aspecifico di spalla.

La SC viene definita dallo IASP come *“Increased responsiveness of nociceptive neurons in the central nervous system to their normal or subthreshold afferent input.”*

Essa rappresenta un potenziamento della funzione dei neuroni e dei circuiti nelle vie nocicettive causato da aumenti dell'eccitabilità di membrana e dell'efficacia sinaptica nonché da una ridotta inibizione ed è una manifestazione della notevole plasticità del sistema nervoso somatosensoriale in risposta ad attività, infiammazioni, e lesioni neurali. [...] La sensibilizzazione centrale è responsabile di molti cambiamenti temporali, spaziali e di soglia nella sensibilità al dolore in contesti di dolore acuto e cronico ed esemplifica il contributo fondamentale del sistema nervoso centrale alla generazione dell'ipersensibilità al dolore. [5] La sensibilizzazione centrale è, quindi,

caratterizzata sia da modificazioni funzionali, sia da modificazioni strutturali plastiche. Essa è un normale meccanismo adattativo che permette la protezione della zona lesionata e al cessare dello stimolo periferico, sia il nocicettore, sia i neuroni centrali tornano alla normalità (Meccanismi di plasticità adattativa). Tuttavia, la CS può essere anche mal-adattativa e, nel caso in cui lo stimolo nocivo cessa, queste modificazioni si perpetuano a livello corticale non rispondendo più alla funzione di protezione. Di qui l'importanza di riconoscerla durante il processo valutativo a partire dall'anamnesi, esame fisico e somministrazione di scale.

Jo Nijs et al [7] proposero il seguente algoritmo per facilitare la valutazione della sensibilizzazione centrale in clinica.

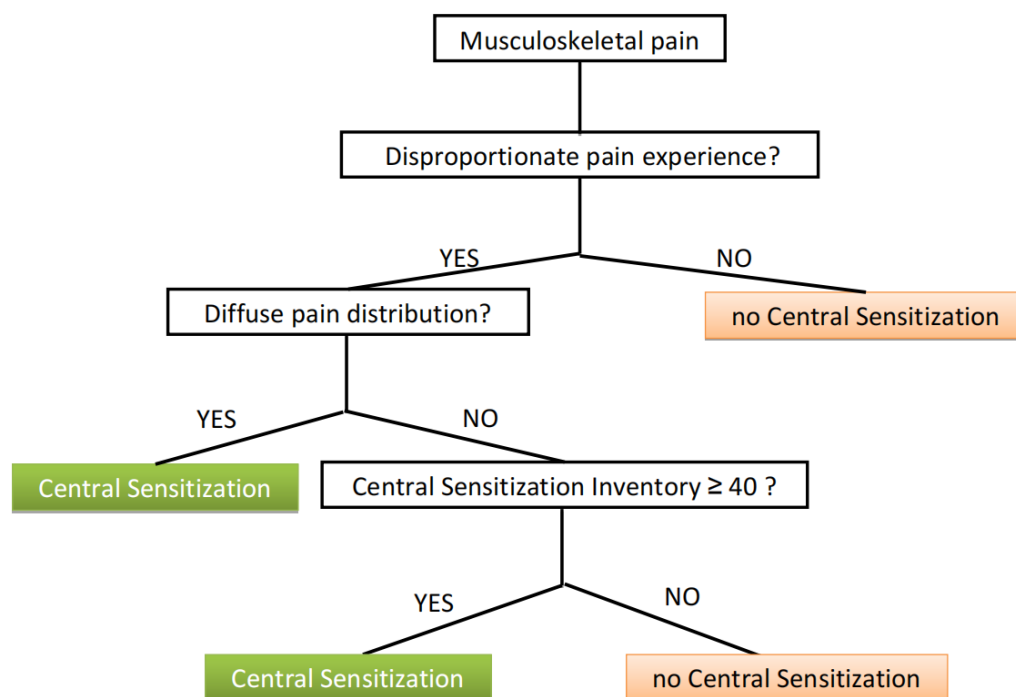


Fig. 1. Algorithm for the classification of central sensitization (CS) pain.

In generale, in anamnesi il paziente riferisce un dolore non meccanico, imprevedibile e sproporzionato rispetto alla natura e all'entità della lesione o della patologia; vi è una Distribuzione anatomica diffusa e variabile, Iperalgesia e/o Allodinia e Iperalgesia e/o Allodinia in aree diffuse/non anatomiche/lontane dalla sede principale dei sintomi con Pattern stimolo-risposta incoerente e Facile irritabilità/Afterpain [7]. In aggiunta ai sintomi auto riferiti dal paziente, ci è di aiuto la scala CSI che ha come costruito la sensibilizzazione centrale ma come target il LBP, i disordini tempomandibolari e HOA; Inoltre viene utilizzato il QST ( Quantitative sensory testing ).

Per il distretto corporeo spalla e nello specifico nel dolore aspecifico di spalla non è ancora compreso a pieno quanto la sensibilizzazione centrale sia presente e come essa viene valutata sia attraverso scale che attraverso sintomi auto riferiti dal paziente. Lo scopo di questa revisione della letteratura, infatti, sarà quello di analizzare la letteratura presente fino ad oggi al fine di valutare quanto la sensibilizzazione centrale sia presente nei pazienti con dolore aspecifico di spalla e come essa sia stata quantificata.

### **3) Materiali e metodi**

#### **3.1) Criteli di eleggibilità**

I criteri di inclusione impiegati sono stati i seguenti:

- Popolazione shoulder pain di tipo aspecifico
- Articoli in inglese
- Studi osservazionali e revisioni sistematiche della letteratura

Sono invece stati esclusi:

- Shoulder pain associato a patologie di tipo specifico quali rotture tendinee e legamentose, fratture, dislocazioni, lesioni nervose e patologie non di pertinenza del fisioterapista.
- Articoli non in lingua inglese
- studi secondari ( in quanto essi sono utili per rispondere a quesiti di efficacia di intervento ) e revisioni narrative.
- impossibilità di reperire i full texts

#### **3.2) Valutazione del rischio di bias**

La valutazione del rischio di bias degli articoli selezionati nel presente studio, è stata effettuata mediante i seguenti strumenti:

A. Amstar 2 per le revisioni sistematiche

B. JBI per gli studi osservazionali

Nel dettaglio, Amstar 2 è la nuova versione di Amstar ( A Measurement Tool to Assess systematic Reviews ), uno strumento sviluppato per la valutazione critica di revisioni sistematiche che includono sia trial controllati e randomizzati per valutare l'efficacia dei interventi sanitari. [8] La nuova versione dello strumento ( AMSTAR 2 ) che include anche NRSI è composto da 16 items, di cui 10 degli 11 dello strumento originale e non è finalizzata a generare un punteggio complessivo. Rispetto alla versione ufficiale, all'interno dell' Amstar 2 la possibile influenza delle fonti di finanziamento viene considerata separatamente per i singoli studi inclusi nella revisione e per la revisione stessa, mentre in precedenza erano combinate nello stesso item; Sono state inoltre aggiunte considerazioni più dettagliate e separate sul RoB per RCT e per NRSI; è stato eliminato l'item sulla ricerca della letteratura grigia, in



precedenza autonomo e adesso incluso in quello sulla ricerca bibliografica; infine sono stati aggiunti 4 item: elaborazione del PICO, modalità con cui il RoB è stato gestito nella sintesi delle evidenze, discussione delle possibili cause e il significato di eterogeneità, motivazione della selezione di determinati disegni di studio.

Invece per quanto riguarda gli strumenti di valutazione JBI (organizzazione di ricerca internazionale con sede presso la Facoltà di Salute e Scienze mediche presso L'università di Adelaide), sebbene siano stati progettati per valutare le revisioni sistematiche, sono anche utilizzati per esaminare gli studi osservazionali; nel nostro caso è stata utilizzata la checklist per gli studi caso controllo, composta da 10 items, valutati con "Yes", "no" e "unclear or not applicable".

### 3.3) Fonti di informazione e strategia di ricerca

E' stata condotta una ricerca della letteratura tra il 5 Ottobre 2020 e 13 Marzo 2021 utilizzando i database Pubmed, Cochrane e Pedro. Nel caso in cui l'articolo non fosse stato disponibile, quest'ultimo è stato escluso dallo studio.

Le stringhe di ricerca sono state sviluppate secondo il modello PICO:

P= Shoulder pain

I= Presenza di sensibilizzazione centrale

C= comparazione nulla

O= dolore, disabilità, CSI, QST, Conditional pain modulation

A seconda del database sono state eseguite stringhe di ricerca diverse riportate della tabella sottostante:

Database	Stringa di ricerca
<b>Pubmed</b>	1. (((("Shoulder Pain"[MeSH Terms]) OR ("Shoulder pain")) OR ("Shoulder pains")) AND (((("Central Nervous System Sensitization"[MeSH Terms]) OR ("Central Nervous System Sensitization")) OR ("Central Sensitization")) OR ("Central Sensitizations")))) AND ((((((((((((((((pain[MeSH Terms]) OR

	<p>(pain)) OR (ache)) OR ("Burning pain"))  OR ("musculoskeletal pain"[MeSH Terms])) OR ("musculoskeletal pain"))  OR ("central sensitization inventory"))  OR (CSI)) OR ("Quantitative sensory testing")) OR (QST)) OR ("Conditional pain modulation")) OR (CPM)) OR ("Disability Evaluation"[MeSH Terms]))  OR ("Disability Evaluation")) OR (Disability))</p>
<b>Pedro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Shoulder pain” “Central nervous system Sensitization”</li> <li>- “Shoulder pain” “Central Sensitization”</li> <li>- “Shoulder pain” “Central Sensitizations”</li> <li>- “Shoulder pain” “Central Sensitivity syndromes”</li> <li>- “Shoulder pain” “Nociplastic pain”</li> <li>- “Shoulder pain” “Central sensitization inventory” “Shoulder pain” CSI= 2</li> <li>- “Shoulder pain” “Quantitative Sensory Testing”</li> <li>- “Shoulder pain” QST</li> <li>- “Shoulder pain” “Conditional pain modulation”</li>   <li>- “Central sensitization” = 12 risultati</li> <li>- “Central nervous system Sensitization” = 1 risultato</li>   <li>- “Central nervous system Sensitization”</li> <li>- “Central sensitization inventory”</li> <li>- “Central nervous system Sensitization”</li> </ul>

	CSI -“Central Sensitization” “Central sensitization inventory”
<b>Cochrane</b> ( ricerca su titolo, abstract e keywords )	"Shoulder pain" OR "Shoulder Pains" AND "Central Nervous System Sensitization" OR "Central Sensitization" OR "Central Sensitizations" OR "Sensitization" AND Pain OR ache OR "Burning Pain" OR "Crushing Pain" OR "Migratory Pain" OR "Disability Evaluation" OR "disability" OR "Central sensitization inventory" OR CSI OR "Quantitative sensory testing" OR QST OR "Conditional pain modulation" OR CPM

Tabella 1.Stringhe di ricerca

### 3.4) Selezione degli studi

Per ogni studio sono stati rispettati i criteri di eleggibilità precedentemente esplicitati.

La prima fase di selezione ha previsto la lettura dei titoli e degli abstract degli articoli e sono stati scartati quelli non conformi ai criteri di inclusione ed esclusione stabiliti.

Nella seconda fase è stato valutato approfonditamente, attraverso la lettura integrale del testo, la pertinenza degli articoli ai criteri di inclusione ed esclusione precedentemente stabiliti.

La valutazione degli articoli e la raccolta dati è stata eseguita da un unico revisore.

Data la presenza di pochi studi e l'eterogeneità degli studi è stato deciso di eseguire una revisione narrativa della letteratura.

### **3.5) Raccolta dei dati**

L'obiettivo della ricerca bibliografica e il successivo screening è stato quello di ricercare informazioni riguardanti la presenza e la valutazione della sensibilizzazione centrale nel dolore aspecifico di spalla.

Pertanto, si è cercato di ricavare una sintesi dei criteri che venivano usati per valutare la presenza di sensibilizzazione centrale nel dolore di spalla e se essa fosse realmente presente in problematiche sia croniche che acute di spalla. Le misure di outcome prese in considerazione sono state i sintomi autoriferiti dal paziente ( quali dolore ), la disabilità, la CSI ( Central sensitization inventory ), QST ( Quantitative sensory testing ) e CPM ( Conditional pain modulation ) e tramite essi è stata valutata la presenza o meno di sensibilizzazione centrale.

## **4) Risultati**

### **4.1) Selezione degli studi**

La ricerca attraverso le banche dati con le stringhe di ricerca sopra citate ha permesso di reperire 45 articoli potenzialmente eleggibili di cui 27 su PubMed, 3 su Cochrane e 15 su Pedro.

La prima fase di screening si è focalizzata sull'eliminazione dei duplicati che erano presenti.

Una seconda fase si è rivolta alla lettura dei titoli e lettura/valutazione degli abstract.

Procedendo con l'esclusione di articoli non di nostro interesse ( 36 non rispettavano i criteri di eleggibilità) sono rimasti da valutare 9 articoli.

La successiva lettura dei full text ha portato all'esclusione di 6 articoli, le cui motivazioni di esclusione sono le seguenti:

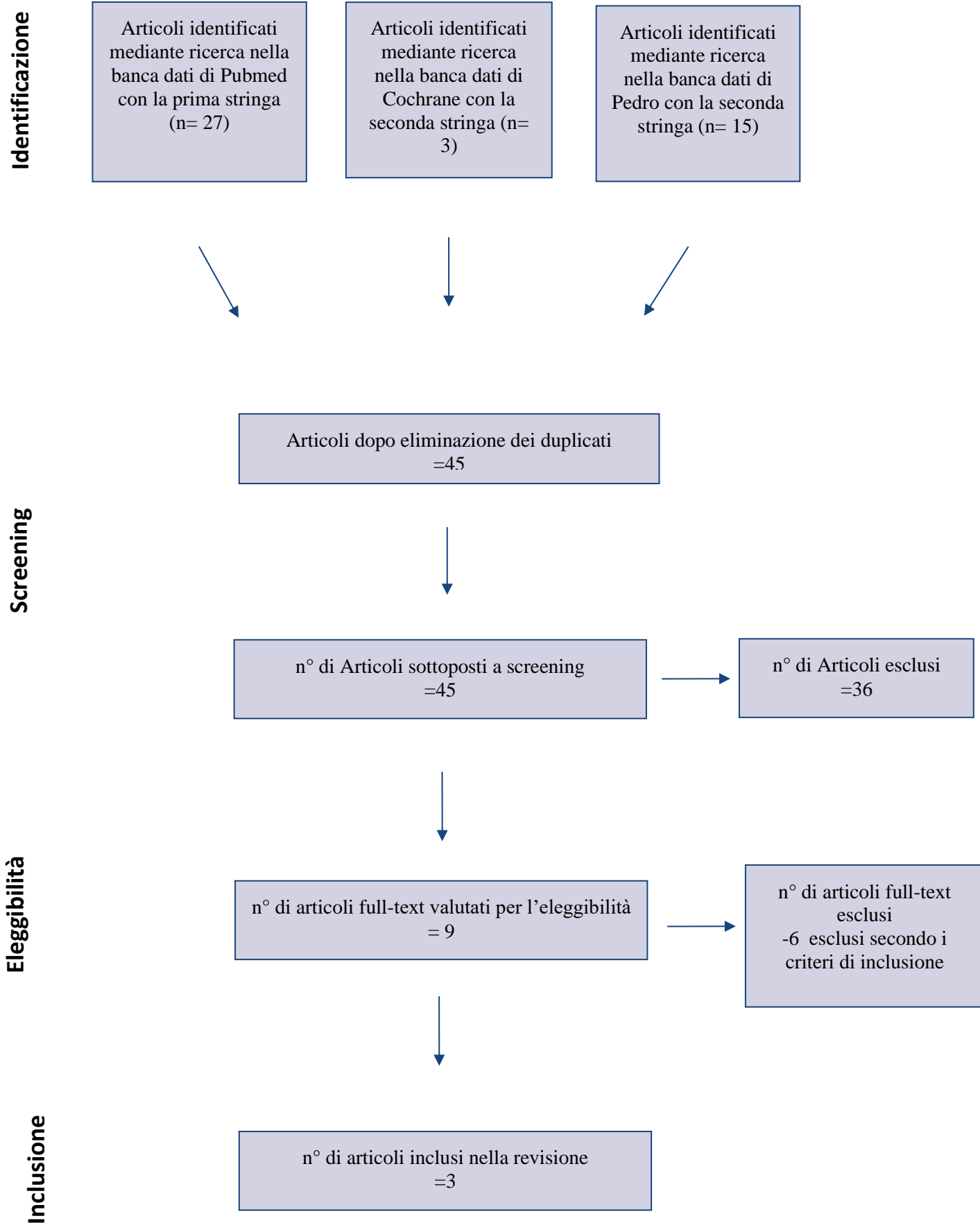
Prachita et al. [ 9 ] è stato escluso poiché indaga i fattori psicologici, la disabilità e la qualità della vita nei pazienti con dolore di spalla con sensibilizzazione centrale ma non descrive come quest'ultima fosse stata valutata; Sawyer et al. [10] e Struyf et al. [11] sono stati esclusi in quanto valutano il trattamento della capsulite e della possibile presenza di sensibilizzazione centrale in essa ma non come la SC fosse quantificata e se fosse realmente presente; Sjors et al. [12] e Hong-you ge et al. [13] sono stati esclusi poiché includono una popolazione diversa in quanto includono donne e users di computer con dolore di spalla e collo; infine lo studio di Coronado et al. [14 ] è stato escluso in quanto metodologicamente non corretto per i design di studio non in linea con i criteri di inclusioni scelti.

La non conformità rispetto ai criteri di inclusione ed esclusione ha quindi portato a selezionare un totale di 3 articoli.

Gli articoli selezionati sono stati suddivisi in base al loro disegno di studio.

I sopradescritti passaggi di selezione degli studi sono stati descritti nella seguente flowchart.

## PRISMA 2009 Flow Diagram



## 4.2) Rischio di bias

Sebbene avessi deciso di eseguire una revisione narrativa, i 3 studi trovati ( due revisioni sistematiche e uno studio caso-controllo ) sono stati analizzati attraverso gli strumenti di critical Appraisal.

Le due revisioni sistematiche, Noten et al e Marc N. et al sono state valutate con Amstar 2, mentre lo studio caso-controllo è stato valutato attraverso JBI.

Di seguito le tabelle riportanti i risultati dei due strumenti utilizzati.

	Noten et al. (2016)	Marc N. et al ( 2014 )
<b>1.</b> Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
<b>2.</b> Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
<b>3.</b> Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
<b>4.</b> Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
<b>5.</b> Did the review authors perform study selection in duplicate?		
<b>6.</b> Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
<b>7.</b> Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
<b>8.</b> Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
<b>9.</b> Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
<b>10.</b> Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		

<b>11.</b> If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	<i>Non è stata condotta metanalisi</i>	<i>Non è stata condotta metanalisi</i>
<b>12.</b> If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	<i>Non è stata condotta metanalisi</i>	<i>Non è stata condotta metanalisi</i>
<b>13.</b> Did the review authors account for RoB in primary studies when interpreting/discussing the results of the review?		
<b>14.</b> Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?		
<b>15.</b> If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	<i>Non è stata condotta metanalisi</i>	<i>Non è stata condotta metanalisi</i>
<b>16.</b> Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?		

**Fig.2** Amstar-2. Verde: rispettato; Giallo: rispettato in parte; Rosso: non rispettato

Considerando nel dettaglio i vari items, in entrambe le revisioni è stato rispettato solo in parte l'item 4, in quanto non sono stati consultati esperti nel campo e non è stata effettuata una ricerca nelle fonti di letteratura grigia.

L'ottavo items è stato rispettato in parte nel secondo studio in quanto non è stata reperita la tabella in cui veniva descritta in maniera dettagliata popolazione, intervento, confronto dello studio.

Il settimo item ( elenco degli studi giustificando le motivazioni ) non è stato rispettato nella prima revisione di Noten et al. poiché non è stato fornito l'elenco completo ma è stato solo specificato in breve le ragioni dell'esclusione ( nella revisione sistematica di Marc. Et al è stato rispettato non avendo escluso alcun studio dopo la lettura integrale degli stessi ).

Gli items 10 e 16 non sono stati rispettati in entrambe le revisioni poiché le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione non sono state specificate e non



hanno inoltre riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione

	Kuppens et al. ( 2017 )
Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	
Were cases and controls matched appropriately?	
Were the same criteria used for identification of cases and controls?	
Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	
Was exposure measured in the same way for cases and controls?	
Were confounding factors identified?	
Were strategies to deal with confounding factors stated?	
Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	
Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	
Was appropriate statistical analysis used?	

**Fig.3** JBI Critical appraisal checklist. Verde: Rispettato; Giallo: non chiaro; Rosso: non rispettato

Nel caso dello studio caso controllo, l'esposizione non è stata valutata con uno strumento standard, valido e affidabile poiché è stato utilizzato un QST modificato e non sono stati affrontati gli effetti dei fattori di confusione. Infine non è definito con chiarezza il tempo di esposizione.

### 4.3) Articoli selezionati

Caratteristiche degli studi inclusi:

Reference	Design	Obiettivi	Study population	Risultati
Noten et al. (2016)	Systematic literature review	investigate whether there is evidence for abnormal central pain processing in patients with shoulder pain of musculoskeletal or neurologic origin	2 major groups: patients with musculoskeletal (MSK) shoulder pain and patients with a history of stroke suffering from hemiplegic shoulder pain (HSP). Most studies included patients with chronic shoulder Pain, 1 study included patients in the acute phase	Presence of generalized mechanical hyperalgesia and allodynia in patients with MSK shoulder pain may indicate the involvement of the central nervous system in a subgroup of this population. In addition, enhanced temporal summation and impaired endogenous inhibition in people with MSK shoulder pain are also indicative of CS, although results are not univocal in this regard
Marc N. et al ( 2014 )	Systematic literature review	evaluate the existing evidence related to the presence of central sensitization in patients with unilateral shoulder pain	unilateral shoulder pain of different etiologies including those with chronic subacromial impingement syndrome	Although peripheral mechanisms are involved, hypersensitivity of the central nervous system plays a role in a subgroup within the shoulder pain population.
Kuppens et al. ( 2017 )	Case-control study	gain knowledge on sensory processing and central pain modulatory mechanisms in patients suffering from chronic shoulder pain using such a QST protocol	chronic unilateral shoulder pain	central sensitization is no characteristic feature in chronic musculoskeletal shoulder pain but can be present in individual cases

**Tabella n.4. Caratteristica degli studi**

Lo scopo del primo articolo inserito in Tabella Noten et al. [15] era quello di analizzare la letteratura scientifica riguardo al ruolo della sensibilizzazione centrale nei pazienti con dolore di spalla. In tale revisione sono stati presi in considerazione sia pazienti con dolore di spalla con problematiche di origine muscolo scheletrica ( MSK ) sia pazienti con storia di stroke e dolore alla spalla nel lato emiplegico. Nella nostra revisione abbiamo considerato solo i risultati riguardanti le problematiche di origine muscolo scheletrico.

I metodi utilizzati per l'identificazione della sensibilizzazione centrale sono stati divisi in metodo di tipo statico e di tipo dinamico.

E' noto che il QST sia una metodica in grado di studiare la funzionalità sia delle grosse fibre mieliniche che le piccole fibre mieliniche e amieliniche, incluse le fibre nocicettive, mediante l'applicazione di stimoli termici e meccanici di differente qualità ed entità e di esso esistono vari protocolli, di cui ampiamente validato è quello proposto dalla German Research Network of Neuropathic Pain [16]. Esso consiste in 7 test che possono essere raggruppati come segue:

- Soglie di rilevamento termico (Thermal detection thresholds) per la percezione del freddo, sensazioni di calore e paradossali sensazioni di calore
- soglie di dolore termico ( thermal pain thresholds) per stimoli freddi e caldi
- soglie di rilevamento meccanico (mechanical detection thresholds) per tocco e vibrazione
- sensibilità al dolore meccanico comprese le soglie per la puntura di spillo e pressione, funzioni di stimolo / risposta per puntura di spillo sensibilità e allodinia e sommatoria del dolore a stimoli ripetitivi di punture di spillo.

In aggiunta ad una valutazione di tipo statico del QST, in letteratura è presente una valutazione dinamica per cui sono presenti come elementi chiave la CPM ( si riferisce al fenomeno di "dolore inibisce dolore", dove la presenza di un secondo stimolo nocivo diminuisce la percezione del dolore da un stimolo nocivo iniziale ) e la sommazione temporale ( TS ).

In questa revisione, in particolare, è stato deciso di valutare la presenza della sensibilizzazione centrale attraverso un metodo di tipo statico come il pressure pain threshold e di tipo dinamico come la suprathreshold heat pain reponse , CPM e exercise-induced endogenous analgesia ( sono stati valutati i livelli di PPT dopo un certo livello di attività fisica o di contrazione muscolare).

In particolare, nel primo caso c'è un livello di evidenza 2 per la presenza di CS nelle persone con dolore alla spalla MSK. I PPTs risultavano significativamente ridotti non

solo a livello locale ma anche a livello dei muscoli distali nei pazienti con dolore alla spalla rispetto ai controlli senza dolore. E' noto in letteratura che la presenza di iperalgesia meccanica diffusa è un indicatore riconosciuto di ipereccitabilità centrale e quindi indica il coinvolgimento del sistema nervoso centrale [ 17 ] ( come nello studio in esame per cui i PPTs erano presenti non solo localmente ma anche nei muscoli distali). Nel secondo caso vi è un livello di evidenza 2 per i metodi dinamici per la valutazione del dolore di spalla di natura muscoloscheletrica. In particolare, la sommatoria temporale migliorata e l'alterata inibizione endogena sono indicative di CS, sebbene i risultati non siano univoci a questo riguardo (p.es., risposta antinocicettiva all'esercizio).

Se consideriamo invece la seconda revisione Marc N.et al [18], lo scopo dell'articolo era quello di revisionare la letteratura riguardo il ruolo della sensibilizzazione centrale nel dolore unilaterale di spalla di differente eziologia, compreso la sindrome da impingement ( SIS ). Differenti metodi di valutazione sono stati usati per valutare la CS. Otto dei 10 studi arruolati hanno evidenziato la presenza di CS del dolore unilaterale di spalla ( includendo la SIS ) attraverso parametri soggettivi ( aumento dell'irradiazione del dolore ) e oggettivi ( iperalgesia diffusa ). Inoltre tutti gli studi inclusi hanno eseguito il QST ( quantitative sensory testing ) come parte delle misure di outcome. Inoltre due studi hanno anche analizzato e valutato la presenza e l'impatto dei fattori psicosociali nella CS e hanno trovato che la paura contribuisce all'esperienza di sensibilizzazione del dolore e che la catastrofizzazione era l'unica variabile psicologica che influenzava l'intensità del dolore. La piccola quantità di studi e la natura degli studi preclude tuttavia di arrivare a delle conclusioni a riguardo. Tuttavia due studi nella revisione, Coronado et al. ( 2011 ) [19 ] e Albuquerque-Sendi'et al. [20], non hanno trovato evidenza statisticamente significativa riguardo la presenza di CS in soggetti con dolore di spalla. Essi hanno osservato la presenza della sensibilizzazione periferica ma hanno rifiutato quella della sensibilizzazione centrale. I risultati dello studio di Coronado et al. ( tabella 5 ) fornivano prove per la presenza di sensibilizzazione nel lato coinvolto in pazienti con dolore di spalla unilaterale; tuttavia, i risultati differivano a seconda dello stimolo applicato, del sesso del paziente e della posizione del test ed inoltre le differenze da un lato all'altro erano presenti solo con stimoli pressori. Lo studio aveva quindi concluso che in termini di applicazione clinica gli stimoli pressori nei pazienti con dolore alla spalla possano essere utilizzati

per confrontare differenze da lato a lato ma non sono in gradi di determinare da soli la presenza/esistenza del dominio della sensibilizzazione centrale.

PRESSURE PAIN THRESHOLD (PPT) AND THERMAL PAIN THRESHOLD AND TOLERANCE MEASURES BETWEEN THE INVOLVED AND UNINVOLVED SIDES AND SEX*		
	Pressure Pain Threshold	
	Involved Side <sup>‡</sup>	Uninvolved Side <sup>‡</sup>
Local PPT (kg) <sup>‡</sup>		
Female	3.09 ± 1.46 (95% CI: 2.38, 3.80)	3.70 ± 1.52 (95% CI: 2.92, 4.48)
Male	5.29 ± 1.83 (95% CI: 4.72, 5.87)	5.45 ± 2.07 (95% CI: 4.82, 6.09)
Distal PPT (kg) <sup>‡</sup>		
Female	1.88 ± 0.81 (95% CI: 1.52, 2.24)	2.05 ± 0.76 (95% CI: 1.65, 2.45)
Male	2.68 ± 0.90 (95% CI: 2.38, 2.97)	2.79 ± 1.07 (95% CI: 2.46, 3.11)
	Thermal Pain Threshold and Tolerance	
	Involved Side	Uninvolved Side
Thermal pain threshold (°C) <sup>§</sup>		
Female	43.37 ± 3.80 (95% CI: 42.14, 44.60)	43.81 ± 3.52 (95% CI: 42.63, 44.98)
Male	44.88 ± 2.27 (95% CI: 43.83, 45.93)	44.90 ± 2.32 (95% CI: 43.89, 45.90)
Thermal pain tolerance (°C) <sup>§</sup>		
Female	46.58 ± 2.96 (95% CI: 45.71, 47.45)	46.79 ± 2.36 (95% CI: 46.04, 47.53)
Male	49.10 ± 1.23 (95% CI: 48.36, 49.85)	48.91 ± 1.30 (95% CI: 48.28, 49.55)

Abbreviation: PPT, pressure pain threshold.  
\*Values are expressed as mean ± SD (95% CI).  
<sup>‡</sup>Significant difference in PPT between the involved side and uninvolved side (P<0.05).  
<sup>‡</sup>Local PPT includes supraspinatus, infraspinatus, and acromion process. Distal PPT includes brachioradialis and masseter.  
<sup>§</sup>Significant difference between heat pain threshold and tolerance (P<0.05).

**Tabella 5. Differenze tra M/F e lato dominante/non dominante nel PPT e thermal pain threshold**  
Se consideriamo lo studio di Conrado et al. ( 2011 ), descritto nella tabella 6, questo studio confermava la presenza bilaterale di TrPs in pazienti con SIS unilaterale e un'aumentata attività del dolore nel lato coinvolto dalla SIS rispetto ai controlli; inoltre, i PPTs in aree diverse della spalla (tibiale anteriore e C5-C6) erano simili sia nel gruppo di controllo che di trattamento, confermando l'assenza di alterazioni diffuse. Dato, però, l'elevato numero di TrPs nel gruppo SIS, confermavano la presenza di sensibilizzazione periferica nella SIS, escludendo tuttavia la presenza di sensibilizzazione centrale.

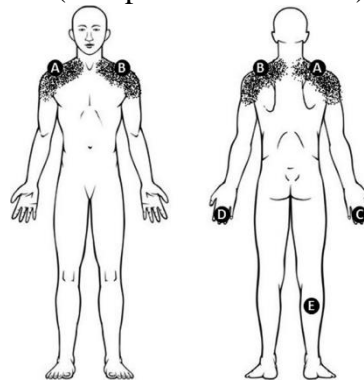
**TABLE 4.** Significant Correlations Between the Overall Mean of PPTs of Both the Involved and Uninvolved Sides of the SIS Group (n=27) and the Dominant Side of the Control Group (n=20), and Demographic and Clinical Data

Demographic and Clinical Variables	PPT							
	Trapezius	Infraspinatus	Supraspinatus	Deltoid	Levator Scapulae	Serratus Anterior	Tibialis Anterior	C5-C6
DASH	-0.560; 0.002	-0.610; 0.001	-0.516; 0.006	-0.631; <0.001	-0.510; 0.007	-0.595; 0.001	NS	NS
Current pain at rest	NS	-0.527; 0.005	NS	NS	NS	NS	-0.441; 0.021	NS
Greatest pain in the previous week	-0.509; 0.007	-0.529; 0.005	-0.455; 0.017	NS	NS	-0.390; 0.045	-0.382; 0.048	NS
Lowest pain in the previous week	-0.415; 0.031	-0.539; 0.004	-0.425; 0.027	-0.422; 0.029	NS	-0.442; 0.021	NS	NS
Duration of symptoms	NS	-0.417; 0.031	NS	NS	-0.399; 0.039	NS	NS	NS
Total no. TrPs	NS	NS	NS	-0.429; 0.025	NS	NS	-0.443; 0.021	NS
No. active TrPs	NS	NS	NS	-0.387; 0.046	NS	NS	-0.430; 0.025	NS
Total no. TrPs in the involved side	NS	NS	NS	-0.386; 0.047	NS	NS	-0.458; 0.016	NS
No. active TrPs in the involved side	-0.394; 0.042	NS	NS	-0.462; 0.015	NS	NS	-0.483; 0.011	NS
Total no. TrPs in the uninvolved side	NS	NS	NS	-0.425; 0.027	NS	NS	NS	NS
No. latent TrPs in the uninvolved side	NS	NS	NS	-0.384; 0.048	NS	NS	NS	NS

Values are expressed as Pearson r or Spearman ρ (r<sub>s</sub>); P value.  
DASH indicates Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire; NS, not significant; PPT, pressure pain threshold; TrPs, trigger points.

**Tabella 6. Risultati studio Coronado et al.**

Analizzando invece il terzo articolo [21] incluso nella mia revisione, esso aveva come scopo quello di acquisire conoscenze riguardo l'elaborazione sensoriale e i meccanismi centrali di modulazione del dolore in pazienti con dolore alla spalla cronico. Lo scopo primario era quello di comparare un gruppo ( case ) di persone con dolore cronico e unilaterale di spalla con un gruppo ( control ) di persone senza dolore di spalla e collo attraverso il protocollo QST modificato e poi attraverso due test dinamici , la CPM ( conditioned pain modulation ) e TS ( temporal summation ); il secondo scopo era quello di valutare l'associazione tra pain-related outcome measures e fattori rilevanti ( quali fattori psicologici e partecipazione allo sport ). In particolare essi hanno deciso di somministrare ai due gruppi prima di tutto una misura statica, il QST selezionando, come in figura, 5 regioni del corpo e misurando su essi i PPTs (attraverso un algometro



calibrato digitale), le soglie di rilevamento vibratorie **Fig.4. zone del corpo per misurazione** ( attraverso un vibrometro ) e le soglie di rilevamento meccanico ( attraverso il neuropen che consta di 10-g monofilamenti ); in secondo luogo hanno eseguito due test dinamici: la stimolazione meccanica ripetuta 10 volte con un algometro digitale calibrato ( sommazione temporale ) e la CPM per valutare il sistema analgesico endogeno utilizzando uno stimolo di condizionamento doloroso mentre si applicava una pressione sui menzionati punti di riferimento anatomici tranne che per il dito della mano dominante. Infine sono stati applicati due questionari standardizzati, PVAQ e PCS, per ottenere informazioni sui fattori psicologici di ogni partecipante.

In base ai risultati ottenuti, essi concludono di non poter riconoscere la CS come una caratteristica tipica del dolore di spalla ma non rifiutano la possibilità che la sensibilizzazione centrale sia presente in un sottogruppo di pazienti con dolore di spalla. Infine è stata trovata una correlazione negativa tra catastrofizzazione e dolore e una correlazione positiva tra sport e dolore attraverso la PPTS.

## 5) Discussione

Lo scopo di questa revisione era di analizzare la letteratura presente fino ad oggi al fine di valutare quanto la sensibilizzazione centrale sia presente nei pazienti con dolore aspecifico di spalla e come essa sia stata quantificata.

Differenti metodiche sono state utilizzate nei vari studi per la valutazione della CS, con lo scopo di capire quanto essa fosse realmente presente nel dolore di spalla. Nella revisione di Noten et al. [15] i metodi utilizzati sono stati di tipo statico attraverso il QST e di tipo dinamico con la CPM e la sommazione temporale. Nella revisione di Marc et al. [18] la CS è stata valutata attraverso parametri soggettivi ( aumento dell'irradiazione del dolore ) , parametri oggettivi ( iperalgesia diffusa ) e il QST. Infine nello studio di Kuppens et al. [21] la presenza di sensibilizzazione centrale è stata valutata attraverso il QST da loro modificato, la CPM e la sommazione temporale. Quindi differenti metodiche sono state considerate nella valutazione della SC che poi hanno confermato o meno la presenza di sensibilizzazione centrale. Inoltre queste metodiche utilizzate sono state prevalentemente sperimentali e non applicabili in clinica, per il costo e l'inaccessibilità degli strumenti diagnostici. Più avanti, quindi, la valutazione della presenza di SC dovrebbe orientarsi maggiormente su metodiche che possano essere accessibili e reperibili maggiormente in ambito clinico, come scale di valutazione e patients reported outcome measures come la CSI che ad oggi ha come target il LBP, i disordini tempomandibolari e HOA ma non è stata validata per il dolore aspecifico di spalla.

In aggiunta i risultati emersi tra i vari studi sono stati disomogenei. Nello studio di Noten et al. c'è un livello di evidenza 2 per i metodi sia statici che dinamici per la presenza di CS nelle persone con dolore di spalla di origine MSK. Nello studio di Marc et al. invece, hanno concluso che la presenza di sensibilizzazione centrale fosse presente in un sottogruppo di pazienti con dolore aspecifico di spalla ma non in tutti. Infine nello studio di Kuppens et al. essi hanno concluso di non poter riconoscere la CS come una caratteristica tipica del dolore di spalla ma non rifiutano la possibilità che la sensibilizzazione centrale sia presente in un sottogruppo di pazienti con dolore di spalla. L'aspetto interessante è che negli ultimi due studi sopracitati vengono affrontate le credenze e i fattori psicosociali che possono essere presenti e possono essere correlati alla sensibilizzazione centrale. Nell'articolo di Kuppens et al. due studi [22,23] hanno considerato i fattori psicosociali basandosi sul fatto che ci sono prove che suggeriscono l'associazione tra CS e comportamenti e pensieri mal

adattativi in problematiche croniche [24-27] ed hanno trovato che soggetti con dolore unilaterale di spalla ed elevata presenza di dolore misurato con il QST, catastrofizzazione e depressione avevano più elevati livelli di intensità del dolore. Nell'articolo di Marc et al. due studi [28,29] hanno valutato l'impatto dei fattori psicosociali e hanno trovato che i fattori cognitivi ed emozionali contribuiscono alla presenza di sensibilizzazione centrale nel dolore aspecifico di spalla. La presenza di pochi studi e di studi sperimentali e prospettici non può però portare a conclusioni valide. In futuro, anche in tal caso, sarebbe opportuno considerare la presenza di tali fattori all'interno di un quadro di sensibilizzazione centrale nel dolore aspecifico di spalla, valutando se essi possano o meno influenzarla e come essi possano essere valutati.

Altresì importante è la correlazione trovata in due studi [30,31] di Kuppens et al. tra sport e sensibilizzazione centrale. Prove crescenti mostrano gli effetti a lungo termine dell'esercizio fisico sul dolore correlato ad una miglior tolleranza al dolore e un più alto CPM negli atleti di resistenza[32,33]; e nel gruppo di pazienti degli studi in esame c'era una correlazione moderatamente positiva tra i PPTs e la quantità di partecipazione agli sport indicando che chi faceva più sport era meno sensibile alla pressione dolorosa indotta sperimentalmente. Anche in questo caso, la quantità di studi e le popolazioni presi in esame negli studi non sono tali da desumere delle conclusioni ma possono essere uno spunto per valutare quanto realmente lo sport possa influire sui PPTs e quanto essi siano realmente correlabili alla presenza di sensibilizzazione centrale.

Un altro aspetto da tenere in considerazione rispetto alla popolazione presa in esame è l'etichetta diagnostica associata ai pazienti in base alla problematiche che pur, se nel nostro studio abbiamo considerato come aspecifico ( ad es. la tendinopatia o l'impingement ), di fatto, non lo erano nel paziente a cui era stata associata una patologica e/o una diagnosi e/o un'opzione di trattamento. Infatti, come riporta anche lo studio di Kuppens et al., l'esposizione del paziente a informazioni mediche negative può facilitare la presenza di una risposta iperalgesica di tipo nocebo che a loro volta è associata ad aspettative negative, ansia e catastrofizzazione; quindi gli effetti nocebo potrebbero influire e avere un ruolo nella transizione da dolore acuto a dolore cronico così come alla presenza di sensibilizzazione centrale. Ecco che in futuro diventa altresì importante considerare come aspecifico un dolore di spalla, senza attribuire un'etichetta diagnostica che porti necessariamente ad una



ipermedicalizzazione del paziente e pertanto a tutte quelle che sono poi le conseguenze, anche emotive, derivanti da quella etichetta.

Come già sopraddetto, quindi, i risultati trovati nei tre studi risultano essere disomogenei sottolineando, ancora una volta, la difficoltà nel spiegare la presenza di sensibilizzazione centrale nel dolore di spalla; ciò potrebbe dipendere in parte dalle metodiche diverse usate nella valutazione della sensibilizzazione, dalla popolazione in esame ( es-sportivi e non , o associati a fattori psicosociali) e dalla continua assegnazione di etichette diagnostiche al paziente che potrebbe essere un fattore nocebo per la cronicizzazione della problematica. Dall'altra parte però, potrebbe essere spiegato dal fatto che, così come nelle altre problematiche di tipo muscoloscheletrico come il whiplash e il low back pain, la sensibilizzazione, sebbene sia presente nel dolore cronico, non è presente in tutti i pazienti [34]. Diventa quindi importante la valutazione da parte del clinico che, in base a indicatori di tipo soggettivo ed oggettivo e grazie alla somministrazione di scale, possa contestualizzare il paziente e riconoscere la presenza di sensibilizzazione centrale o meglio, di nociplasticità, come meccanismo prevalente del dolore al fine di poter definire in maniera più ottimale la prognosi di recupero.

**Limiti dello studio:** Per quanto concerne gli studi inclusi, i limiti maggiori sono legati alla disomogeneità riscontrata nella popolazione in esame e negli outcomes presi in considerazione. In particolare la presenza di una metodica valutativa non validata per la valutazione della sensibilizzazione centrale rende difficoltosa e limita la qualità dei successivi studi e revisioni. In aggiunta, a livello di ricerca risulta ancora difficoltoso trovare nel distretto arto superiore la “distinzione” tra problematica specifica e aspecifica per cui all'interno negli studi presi in esame spesso vengono inseriti pazienti con problematiche di non competenza del fisioterapista che attendono l'intervento chirurgico e problematiche di competenza del fisioterapista ( es. Tendinopatie ) che invece sono competenza del fisioterapista e in cui i meccanismi di elaborazione del dolore risultano essere differenti.

## **6) Conclusioni**

La maggior parte degli studi in letteratura suggerisce la presenza di sensibilizzazione centrale in un sottogruppo di persone con dolore aspecifico di spalla, senza essere tuttavia essa la principale caratteristica che lo contraddistingue. La valutazione della CS, però, continua ad orientarsi su metodiche prettamente sperimentali e non applicabili in clinica. Diventa quindi importante, in futuro, orientare i prossimi studi su tecniche di valutazione che possano essere maggiormente accessibili in clinica. Altresì importante risulta considerare i fattori psicosociali e l'influenza che essi, così come è stato visto in altri distretti, possano avere all'interno della sensibilizzazione centrale; così come sarà necessario, anche come bridge to therapy, considerare lo sport all'interno del quadro di sensibilizzazione centrale e capire come in realtà possa in qualche modo spostare la lancetta verso una maggior tolleranza al dolore e un minor rischio di andare incontro a sensibilizzazione centrale.

## 7) Bibliografia

1. Diego Ristori, Simone Miele, Giacomo Rossettini, Erica Monaldi, Diego Arceri and Marco Testa. Towards an integrated clinical framework for patient with shoulder pain. Archives of Physiotherapy (2018); 8:7
2. Luime JJ, Koes BW, Hendriksen IJM, et al. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. Scand J Rheumatol. 2004;33:73-81.
3. Anna Sjörs, Britt Larsson, Ann L Persson and Björn Gerdle. An increased response to experimental muscle pain is related to psychological status in women with chronic non-traumatic neck-shoulder pain BMC Musculoskeletal Disorders ( 2011 ); 12:230.
4. Borstad J, Woeste C. The role of sensitization in musculoskeletal shoulder pain. Braz J Phys Ther. 2015 July-Aug; 19(4):251-256.
5. Alban Latremoliere, Clifford J Woolf. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain 2009 Sep;10(9):895-926
6. Jo Nijs, Rafael Torres-Cueco, C. Paul van Wilgen, Enrique Lluch Gírbés, Filip Struyf, Nathalie Roussel, Jessica Van Oosterwijck,, Liesbeth Daenen, Kevin Kuppens, Luc Vanderweeën, Linda Hermans, David Beckwée, Lennard Voogt, Jacqui Clark, Niamh Moloney, and Mira Meeus. Applying Modern Pain Neuroscience in Clinical Practice: Criteria for the Classification of Central Sensitization Pain . Pain Physician 2014; 17:447-457 • ISSN 1533-3159.
7. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The discriminative validity of “nociceptive” “peripheral neuropathic” and “central sensitization” as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. Clin J Pain. 2011;27:655–63.
8. Shea Beverley J, Reeves Barnaby C, Wells George et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017; 358:j4008.
9. Suzie Noten, Filip Struyf, Enrique Lluch, Marika D’Hoore, Eveline Van Looveren, Mira Meeus. Central Pain Processing in Patients with Shoulder Pain: A Review of the Literature. 2016 World Institute of Pain, 1530-7085/16
10. Prachita P. Walankar, Vrushali P. Panhale, Manali M. Patil. Psychosocial factors, disability and quality of life in chronic shoulder pain patients with central sensitization. Health Psychology Research 2020; 8:8874.
11. Eric E. Sawyer, Ami W. Mcdevitt, Adriaan Louw, Emilio J. Puetendura, Paul E. Mintken. Use of Pain Neuroscience Education, Tactile Discrimination, and Graded Motor Imagery in an Individual With Frozen Shoulder. Journal of orthopaedic & sports physical therapy march 2018, 48:3.
12. Filip Struyf & Mira Meeus. Current evidence on physical therapy in patients with adhesive capsulitis: what are we missing?. Clinical Rheumatology 2013.

13. Anna Sjör, Britt Larsson, Ann L Persson and Björn Gerdle. An increased response to experimental muscle pain is related to psychological status in women with chronic non-traumatic neck-shoulder pain. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:230.
14. Hong-You Ge1 , Steffen Vangsgaard, Øyvind Omland , Pascal Madeleine and Lars Arendt-Nielsen. Mechanistic experimental pain assessment in computer users with and without chronic musculoskeletal pain. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2014, 15:412.
15. Rogelio A. Coronado, Steven Z. George. The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskeletal Science and Practice* 2018.
16. R. Rolke, W. Magerl , K. Andrews Campbell , C. Schalber, S. Caspari, F. Birklein , R.-D. Treede. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain* 10 (2006) 77–88.
17. Koelbaek Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Ole sen A, Arendt-Nielsen L. Generalised muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *Pain*. 1999;83:229–234.
18. Marc N. Sanchis, Enrique Lluch, Jo Nijs, PhDc, Filip Struyf, Maija Kangasperko. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* Volume 44, Issue 6, June 2015, Pages 710-716.
19. Rogelio A. Coronado, Lindsay L. Kindler, Carolina Valencia, Steven Z. George. Thermal and Pressure Pain . Sensitivity in Patients With Unilateral Shoulder Pain: Comparison of Involved and Uninvolved Sides. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*. Marzo 2011. 41-3
20. Francisco Albuquerque-Sendi, Paula R. Camargo, Amilton Vieira, and Tania F. Salvini.. Bilateral Myofascial Trigger Points and Pressure Pain Thresholds in the Shoulder Muscles in Patients With Unilateral Shoulder Impingement Syndrome A Blinded, Controlled Study. *Clin j pain*. June 2013; 29-6
21. K. Kuppens, G. Hans4, N. Roussel, F. Struyf, E. Fransen5, P. Cras, C. P. Van Wilgen, J. Nijs. Sensory processing and central pain modulation in patients with chronic shoulder pain: A case-control study. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;1–10.
22. George SZ, Hirsh AT. Psychologic influence on experimental pain sensitivity and clinical pain intensity for patients with shoulder pain. *J Pain* 2009;10:293–9.
23. Valencia C, Fillingim RB, George SZ. Suprathreshold heat pain response is associated with clinical pain intensity for patients with shoulder pain. *J Pain* 2011;12:133–40.
24. Burgmer M, Petzke F, Giesecke T, Gaubitz M, Heuft G, Pflfleiderer B. Cerebral activation and catastrophizing during pain anticipation in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2011;73:751–9.

25. Sjors A, Larsson B, Persson AL, Gerdle B. An increased response to experimental muscle pain is related to psychological status in women with chronic non-traumatic neck–shoulder pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:230.
26. Vase L, Nikolajsen L, Christensen B, Egsgaard LL, Arendt-Nielsen L, Svensson P, et al. Cognitive-emotional sensitization contributes to wind-up-like pain in phantom limb pain patients. *Pain* 2011;152:157–62.
27. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 1 of 3: symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (7 leg) pain. *Man Ther* 2012;17:336–44.
28. George SZ, Hirsh AT. Psychologic influence on experimental pain sensitivity and clinical pain intensity for patients with shoulder pain. *J Pain* 2009;10:293–9.
29. Valencia C, Fillingim RB, George SZ. Suprathreshold heat pain response is associated with clinical pain intensity for patients with shoulder pain. *J Pain* 2011;12:133–40.
30. Coronado RA, Simon CB, Valencia C, George SZ. Experimental pain responses support peripheral and central sensitization in patients with unilateral shoulder pain. *Clin J Pain*. 2014;30:143-151.
31. Paul TM, Soo Hoo J, Chae J, Wilson RD. Central hypersensitivity in patients with subacromial impingement syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93:2206-2209.
32. Tesarz J, Schuster AK, Hartmann M, Gerhardt A, Eich W. Pain perception in athletes compared to normally active controls : a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2012;153:1253-1262.
33. Geva N, Defrin R. Enhanced pain modulation among triathletes : a possible explanation for their exceptional capabilities. *Pain*. 2013;154(11):2317-23.
34. Schliessbach J, Siegenthaler A, Streitberger K, Eichenberger U, Nüesch E, Jüni P, et al. The prevalence of widespread central hypersensitivity in chronic pain patients. *Eur J Pain* 2013;17:1502–10.

