



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

**NONSPECIFIC NECK PAIN: CLASSIFICAZIONE DEI
PAZIENTI IN SOTTOGRUPPI BASATA SUI
MECCANISMI DI ELABORAZIONE DEL DOLORE**

Candidato:

Dott. FT Picciallo Costantino

Relatore:

Dott. FT PhD Dell'Isola Andrea

INDICE

1. INTRODUZIONE	6
1.1 Obiettivo dello studio	7
2. BACKGROUND.....	8
2.1 Neck Pain: definizione.....	8
2.3 Neck Pain: eziologia	8
2.4 Neck Pain Aspecifico: “etichetta diagnostica” clinicamente utile?	9
2.5 Definizione di “dolore”.....	10
2.6 Neurofisiologia del dolore	11
2.7 Modello di ragionamento clinico basato sui meccanismi di dolore per la valutazione del Neck Pain aspecifico.....	14
2.8 Modello di ragionamento clinico basato sui meccanismi di dolore per la valutazione del Neck Pain aspecifico: risolto clinico	17
3. MATERIALI E METODI	19
3.1 Quesito clinico e scopo della ricerca	19
3.2 Strategia di ricerca e parole chiave utilizzate	19
3.3 Stringhe di ricerca	20
3.4 Criteri di inclusione ed esclusione.....	22
3.5 Valutazione critica della qualità degli studi inclusi.....	23
4. RISULTATI	25
4.1 Selezione degli studi e flowchart	25
4.2 Valutazione critica degli studi inclusi	27
4.3 Sintesi degli studi inclusi	28
5. DISCUSSIONE	37
5.1 Discussione dei risultati	38
5.2 Punti di forza e limiti dello studio	40
5.3 Implicazioni per ricerche future.....	41
5.3 Implicazioni cliniche.....	41
6. CONCLUSIONI.....	47
BIBLIOGRAFIA	49

ABSTRACT

Background Per Neck Pain Aspecifico si intende un insieme di sintomi che origina nell'area anatomica del collo che può estendersi anche agli arti superiori, alla regione interscapolare, al cranio e alla gabbia toracica. Con il termine aspecifico, ci si riferisce al fatto che l'origine della sintomatologia è multifattoriale e non attribuibile ad una struttura specifica. A tal proposito assume maggior rilievo identificare il meccanismo di elaborazione di dolore prevalente che sottende il quadro clinico al fine di scegliere la strategia di trattamento più efficace.

Obiettivi. La tesi si pone un duplice obiettivo: il primo è quello di sintetizzare i criteri clinici utilizzati in letteratura per classificare i pazienti con Neck Pain Aspecifico in funzione dei meccanismi di elaborazione del dolore; il secondo obiettivo è quello di analizzare validità e affidabilità di tali criteri al fine di proporre una classificazione che assista in fase valutativa il fisioterapista nel riconoscimento di sottogruppi di pazienti con Neck Pain Aspecifico, con lo scopo di scegliere ed utilizzare la strategia di trattamento più adeguata, personalizzata ed efficace possibile.

Materiali e metodi. La ricerca bibliografica è stata condotta nei database di MEDLINE, COCHRANE e PEDro. Sono stati inclusi solo articoli in lingua inglese aventi come oggetto di studio la classificazione basata sui meccanismi di elaborazione del dolore e che includessero come partecipanti soggetti con Neck Pain Aspecifico. Sono stati esclusi dalla revisione studi che si riferivano al dolore in un distretto diverso da quello del rachide cervicale e studi aventi come intervento una classificazione non basata sui meccanismi di elaborazione del dolore. Una volta reperiti, la qualità degli articoli è stata valutata mediante il Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal checklist.

Risultati. Alla fine del processo di ricerca, in seguito all'applicazione dei criteri di inclusione/esclusione, sono stati inclusi 4 articoli. Il primo passo per la sintesi dei dati ha comportato l'identificazione, per ciascuno studio, dei sottogruppi individuati/utilizzati per discriminare individui con Neck Pain (NP) aspecifico in funzione dei diversi meccanismi di elaborazione del dolore. Successivamente sono stati sintetizzati i metodi proposti in ciascuno studio per discriminare le tre principali categorie di dolore individuate (nocicettivo, neuropatico e nociplastico). In secondo luogo sono state analizzate validità e affidabilità dei metodi proposti, al fine di evidenziare limiti e punti di forza di una possibile classificazione dei pazienti con NP aspecifico basata sui meccanismi di dolore. Infine, è stata proposta una guida diagnostica e un diagramma di flusso che avessero lo scopo di aiutare il fisioterapista nel riconoscimento di sottogruppi di pazienti con NP aspecifico e quindi di orientare la scelta e l'utilizzo della strategia di trattamento più adeguata, personalizzata ed efficace possibile.

Conclusioni. Nonostante la scarsa presenza in letteratura di articoli che trattano l'argomento in pazienti con Neck Pain e le molte limitazioni che ostacolano l'applicazione di metodi per discriminare tra

meccanismi di elaborazione del dolore, i risultati attuali suggeriscono che i fisioterapisti aventi familiarità con tale modello di classificazione sono in grado di fornire valutazioni affidabili circa il meccanismo di dolore predominante alla base del quadro sintomatologico di pazienti con Neck Pain aspecifico. Studi futuri che esamineranno l'utilità clinica delle classificazioni basate sui meccanismi di dolore in pazienti con Neck Pain aspecifico, con campioni di pazienti più grandi e vari esaminatori indipendenti, sono il passo successivo necessario per giustificare questo approccio per l'uso clinico.

1. INTRODUZIONE

Per Neck Pain si intende un dolore che origina nell'area anatomica del collo e coinvolge il rachide cervicale in toto¹. Questa definizione non presuppone, né implica, che la causa della sintomatologia si trovi in quest'area, ma si limita semplicemente a descriverne la localizzazione riferita dal paziente².

E' possibile classificare il Neck Pain (NP) in funzione di diversi parametri; tra i più comuni ci sono: il fattore tempo e l'eziologia. In base al parametro tempo, si può distinguere una fase acuta con dolore presente da meno di 6 settimane, una fase subacuta tra le 6 e le 12 settimane ed una fase cronica per cui i sintomi sono presenti da almeno 12 settimane.^{1,2} In base all' eziologia, distinguiamo il **Neck Pain specifico** - che include tutte le patologie cervicali che presentano una causa nota: radicolopatie, tumori, infezioni, fratture, lussazioni, mielopatie, disordini cervicali correlati a "colpo di frusta", che spesso richiedono un ulteriore approfondimento diagnostico o specialistico – e il **Neck Pain aspecifico** che comprende i disturbi cervicali con un'origine multifattoriale e disfunzionale in cui coesistono disturbi infiammatori, articolari, muscolari e posturali.^{1,2,3}

Alla luce dell'esistenza di molteplici fattori che concorrono alla determinazione del disturbo, l'etichetta "Neck Pain aspecifico" viene utilizzata per l'impossibilità di identificare l'origine strutturale della sintomatologia. In questo contesto risulta anacronistico continuare a ricercare una struttura il cui danno giustifichi la sintomatologia del soggetto, in quanto si sminuirebbero i fattori contestuali (ambientali e personali) che caratterizzano il fenomeno dolore.²

Questo perché il dolore è una esperienza estremamente complessa, che informa l'intero sistema circa la reale o potenziale pericolosità che un qualsiasi comportamento può determinare all'organismo stesso (*Moseley, 2007*)⁴ integrando informazioni sensoriali ed emotive, ma anche esperienze precedenti, fattori culturali e fattori di contesto ambientali e interni alla persona. L'integrazione di migliaia di informazioni diverse (non solo la reale o presunta pericolosità del danno tissutale) da parte del cervello è finalizzata a tutelare e proteggere l'intero sistema corpo, inteso non solo come un'insieme di strutture neuro-muscolo-scheletriche, ma come un sistema bio-psico-sociale.^{5,6,7}

Negli anni sono stati sviluppati vari modelli interpretativi del dolore, finalizzati a semplificare la reale complessità di tale fenomeno. Nessuno di questi è un modello definitivo, ma tutti vengono integrati per assistere il professionista della salute nella sua pratica clinica. A tal proposito gli studi di Smart et al. sui meccanismi di dolore associati al Low Back Pain e gli studi di Walton e Elliot hanno contribuito alla creazione di un sistema di classificazione dettagliato e dinamico avente la duplice finalità di:

- 1) facilitare l'inquadramento diagnostico dei disturbi muscolo-scheletrici
- 2) guidare il fisioterapista nella scelta della strategia di trattamento più efficace in funzione delle caratteristiche cliniche del paziente.

Alla luce dei promettenti risultati ottenuti (in ambito clinico e dimostrati in letteratura) dall'adozione di tale modello di classificazione basato sui meccanismi di dolore in altre condizioni muscolo-scheletriche^{8,9,10,11}, la seguente tesi si pone l'obiettivo di individuare la possibilità di classificare i pazienti con Neck Pain Aspecifico utilizzando lo stesso metodo, con lo scopo di facilitare il fisioterapista nella scelta del trattamento più efficace in funzione delle caratteristiche cliniche del paziente.

1.1 Obiettivo dello studio

Nonostante il crescente corpus di studi sui meccanismi del dolore^{8,9,10}, l'evidenza sui criteri diagnostici associati ai meccanismi del dolore nei pazienti con Neck Pain aspecifico è poco presente nella letteratura attuale.¹² L'obiettivo di questo studio è quindi quello di individuare e sintetizzare i criteri clinici utilizzati per classificare i pazienti con Neck Pain Aspecifico in funzione dei meccanismi di elaborazione del dolore attualmente presenti in letteratura. Mediante tale sintesi si vogliono evidenziare i punti di forza e i limiti di un modello di ragionamento basato sui meccanismi di dolore, per proporre (in ultima analisi) uno strumento che assista in fase valutativa il fisioterapista nel riconoscimento di sottogruppi di pazienti con Neck Pain Aspecifico. Tutto questo con lo scopo di facilitare il clinico nella scelta e utilizzo di una strategia di trattamento più adeguata, personalizzata ed efficace possibile.

Alla luce di quanto appena detto, l'obiettivo della tesi è duplice:

- 1) Indagare la letteratura scientifica in merito ai criteri clinici utilizzati per classificare i pazienti con Neck Pain Aspecifico in funzione dei meccanismi di elaborazione del dolore, con lo scopo di sintetizzarne i punti di forza e i limiti
- 2) Analizzare validità e affidabilità di tali criteri al fine di proporre uno strumento che assista in fase valutativa il fisioterapista nel riconoscimento di sottogruppi di pazienti con Neck Pain Aspecifico, con lo scopo di indirizzare la scelta e l'utilizzo della strategia di trattamento più adeguata, personalizzata ed efficace possibile.

2. BACKGROUND

2.1 Neck Pain: definizione

Il Neck Pain è definito come un dolore la cui origine è percepita nell'area anatomica del collo. L'area del collo si estende posteriormente dalle linee nucali alle scapole e anteriormente dall'angolo mandibolare alla faccia superiore delle clavicole. Questa definizione non presuppone, né implica, che la causa della sintomatologia si trovi in quest'area, ma si limita semplicemente a descriverne la localizzazione riferita dal paziente. La sintomatologia può estendersi anche a arti superiori, regione interscapolare, gabbia toracica anteriore e cranio.^{1,2,3}

2.2 Neck Pain: prevalenza e decorso

Il Neck Pain è un disturbo bio-psico-sociale complesso molto frequente, caratterizzato da importanti sintomi sia fisici che psicologici. È stato stimato che dal 22% all'80% della popolazione adulta soffre almeno una volta nella vita di tale patologia, con un'incidenza annua del 30-50%.¹³ Negli Stati Uniti, circa 10,2 milioni di visite sono effettuate annualmente presso ambulatori medici e reparti ambulatoriali ospedalieri per il dolore al collo, rappresentando da 150 a 215 miliardi di dollari ogni anno in termini di perdita economica (includendo giorni lavorativi persi, terapia, disabilità) e classificandosi al secondo posto, dietro solo al Low Back Pain (LBP), per i costi di indennizzo per i lavoratori.¹⁴ È una condizione comune in donne intorno alla quinta decade di vita, con una prevalenza che aumenta con l'avanzare dell'età e spesso coesiste con altre comorbidità come LBP, mal di testa e scarsa salute auto-stimata. Uno studio ha riportato che il 30% dei pazienti con dolore al collo svilupperà sintomi cronici, soprattutto se la durata di questi supera i 6 mesi, mentre il 37% presenta sintomi a distanza di 12 mesi e il 23% dei soggetti andrà incontro ad una recidiva.^{3,15} Il persistere nel tempo di questa sintomatologia spesso è associato ad una diminuzione della qualità della vita, in quanto si assiste ad una riduzione della mobilità cervicale e del riposo notturno e di conseguenza, anche ad una limitazione delle attività lavorative (il 42% dei pazienti si assenta per più di una settimana) e delle attività domiciliari, sportive e ricreative, con un conseguente aumento delle spese sanitarie.^{3,15}

2.3 Neck Pain: eziologia

Dai diversi studi che hanno cercato di indagare e risalire alle fonti del dolore e alle strutture ritenute responsabili del Neck Pain è emerso che le cause specifiche rappresentano una esigua minoranza.³

La maggior parte dei soggetti presenta un dolore cervicale la cui origine è di natura multifattoriale, in cui coesistono disturbi infiammatori, articolari, muscolari e posturali. Alcuni studi, infatti, hanno dimostrato che tutte le strutture innervate – quindi muscoli, articolazioni sinoviali, dischi intervertebrali, dura madre e arterie vertebrali - possono teoricamente generare dolore al collo e hanno concluso che non è possibile, né utile, tentare di giungere ad una diagnosi strutturale.¹⁶

2.4 Neck Pain Aspecifico: “etichetta diagnostica” clinicamente utile?

Nonostante la scarsa prevalenza di cause strutturali specifiche o patologie gravi fonte di dolore al collo, nella pratica clinica risulta utile, in fase di valutazione, distinguere il Neck Pain specifico - che include tutte le patologie cervicali che presentano una causa nota: radicolopatie, tumori, infezioni, fratture, lussazioni, mielopatie, disordini cervicali correlati a "colpo di frusta" – dal Neck Pain aspecifico, che comprende i disturbi cervicali con un'origine multifattoriale e disfunzionale in cui coesistono disturbi infiammatori, articolari, muscolari e posturali. Tale distinzione, eseguibile attraverso la raccolta di informazioni anamnestiche e l'eventuale conferma all'esame fisico, è finalizzata primariamente ad escludere eventuali segni e sintomi riconducibili a patologie non muscolo-scheletriche (red flags), per le quali il fisioterapista non è il professionista più adatto alla gestione.

Per fare ciò, lo strumento migliore a disposizione del fisioterapista è l'**anamnesi**, in quanto rappresenta la fase della valutazione che permette di reperire il maggior numero di informazioni circa l'eventuale presenza di red flags. Inoltre, fornisce informazioni circa lo stadio temporale e le caratteristiche della sintomatologia, i meccanismi di dolore prevalenti che concorrono all'elaborazione dell'esperienza dolorosa, credenze e aspettative del paziente, stile di vita, stato di salute generale, strategie gestionali e comportamenti messi in atto dal paziente.

Una volta esclusi eventuali dubbi circa la presenza di segni e sintomi riconducibili a patologie non muscolo-scheletriche o attribuibili ad una specifica fonte strutturale di dolore, è possibile assegnare alla sintomatologia del paziente l'etichetta diagnostica "Neck Pain Aspecifico". È necessario precisare che tale termine viene utilizzato sia per l'impossibilità di identificare l'origine strutturale della sintomatologia, sia per l'inutilità di trovarla, in quanto questa non definisce l'esperienza dolore. Pertanto, la diagnosi funzionale di Neck Pain Aspecifico è generata per esclusione e fornisce al clinico la sola indicazione circa il fatto che il fisioterapista rappresenta la figura professionale d'elezione per la gestione del disturbo. Tuttavia, l'etichetta diagnostica assegnata alla sintomatologia del paziente non aggiunge nulla in termini prognostici o di trattamento, quindi il clinico è tenuto (in fase di valutazione) a stilare un inventario degli impairment che, se successivamente trattati, potrebbero portare alla risoluzione dei sintomi. Considerando la natura multifattoriale del Neck Pain aspecifico e le recenti acquisizioni in materia di neuroscienza del dolore (descritte di seguito), può risultare clinicamente utile l'adozione di un modello di ragionamento che permetta di identificare il pattern doloroso dominante che caratterizza la modalità di espressione della sintomatologia.

2.5 Definizione di “dolore”

La International Association for the Study of Pain (IASP) nel 1994 definisce il dolore come un’esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, associata ad un reale o potenziale danno tissutale o descritta in termini di tale danno.

“Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage” (IASP, 1994)

L’ampliamento delle conoscenze sull’argomento dolore, determinato dalla crescente pubblicazione di studi scientifici in merito, ha reso necessaria una riconcettualizzazione del modo di interpretarlo.^{5,6} Per tale ragione, la definizione storica di dolore è stata recentemente aggiornata dalla stessa IASP e verrà probabilmente modificata in futuro. Nel 2018, la definizione data dalla IASP nel 1994 viene implementata dall’aggiunta di sei note integrative, utili per un migliore inquadramento:

- 1) Il dolore è sempre un’esperienza personale influenzata a vari livelli da fattori biologici, psicologici e sociali.
- 2) Il dolore e la nocicezione sono fenomeni diversi. Il dolore non può essere dedotto solo dall’attività neurosensoriale.
- 3) Le persone apprendono il concetto di dolore attraverso le loro esperienze di vita.
- 4) Il racconto di un’esperienza come dolorosa dovrebbe essere rispettato.
- 5) Sebbene il dolore di solito abbia un ruolo adattativo, può avere effetti negativi sulla funzionalità e il benessere sociale e psicologico.
- 6) La descrizione verbale è solo uno dei numerosi modi per esprimere il dolore; l’incapacità di comunicare non nega la possibilità che un essere umano o un animale provi dolore.

Il termine dolore descrive pertanto un’esperienza sensoriale (che poi diventa soggettiva) generata dall’integrazione degli input che afferiscono dal dominio cognitivo, dal dominio emotivo e dal dominio somato-sensoriale a livello della **neuromatrix** (insieme delle aree corticali deputate all’elaborazione del dolore).^{4,5,6,7} Quindi ad influenzare l’esperienza dolorosa vi sono elementi di tipo sensoriale, memoria ed esperienze precedenti, ma anche fattori culturali e fattori di contesto; tutto rivolto a tutelare e proteggere l'intero sistema corpo, che non è fatto solo di strutture muscolo-scheletriche, ma è da intendersi come un’entità biologica, psicologica e sociale.^{4,7}

2.6 Neurofisiologia del dolore

Questo modo rivoluzionario di interpretare il dolore deriva dalle recenti scoperte nel campo delle neuroscienze che hanno dimostrato la presenza di diversi circuiti neurali attraverso cui le informazioni potenzialmente pericolose vengono trasmesse e modulate.⁷

Queste vie originano dal nocicettore localizzato in periferia, avente il compito di trasdurre e condurre segnali particolarmente intensi; l'informazione potenzialmente pericolosa viene poi trasmessa al nervo sensitivo e successivamente integrata e modulata a livello del midollo spinale, per essere infine elaborata e resa consapevole a livello cerebrale. Nel midollo spinale le vie afferenti, che permettono l'accesso verso il centro dell'informazione dolorosa, entrano attraverso il ganglio della radice dorsale (DRG – dorsal root ganglion). Tali vie sono situate in alcune lamine del corno posteriore del midollo, in cui sono localizzati neuroni specifici. In particolare, a livello della 2° lamina sono localizzati i neuroni specifici per la nocicezione, mentre a livello della 5° lamina sono localizzati i neuroni ad ampio range dinamico di attivazione (WDR, wide dynamic range neuron). Dal midollo spinale l'informazione si dirige cranialmente attraverso varie proiezioni. In particolare vanno segnalate le proiezioni con il grigio periacqueduttale (PAG, periaqueductal gray) e con la parte rostrale ventro-mediale del tronco encefalico (RVM, rostral ventromedial medulla). Queste zone, in particolare il tronco encefalico, rappresentano le aree anatomiche di maggior scambio sensori-motorio, in cui comincia l'elaborazione soggettiva della sensazione dolorosa diretta verso le strutture cerebrali.

Si è visto che l'informazione viaggia prevalentemente dalla periferia al centro. Tuttavia, per effetto di molti sistemi di modulazione dell'informazione (relè neuro-modulativi) è possibile il verificarsi di fenomeni di propagazione o di inibizione dello stimolo stesso dalla periferia al centro o dal centro alla periferia.

- Meccanismi ascendenti (BOTTOM-UP): meccanismi neurali che hanno il compito di facilitare o inibire lo stimolo potenzialmente pericoloso che origina dalla periferia e viaggia verso il sistema nervoso centrale. Questi meccanismi sono maggiormente legati a fenomeni infiammatori. In seguito a un qualsiasi tipo di danno (caduta, taglio, contusione, infezione) il tessuto va incontro a fenomeni infiammatori, che determinano la conseguente infiammazione del nervo che afferisce a quel tessuto. A questo livello si genera un aumento della frequenza di scarica in entrata che porta le fibre sensitive a veicolare informazioni per sommazione, sia in maniera antidromica che ortodromica (fenomeno di wind-up). Questo è un meccanismo a sentinella, che allerta il sistema circa la presenza di un danno (reale o potenziale) e crea un adattamento a tutti i livelli del sistema sensoriale del dolore. Pertanto si verificheranno due meccanismi neurofisiologici adattativi:

- 1) una sensibilizzazione periferica che determinerà un aumento dei nocicettori a livello della zona interessata dal danno;

- 2) una sensibilizzazione centrale che porta all'aumento del numero o all'abbassamento della soglia di attivazione dei neuroni deputati all'elaborazione delle informazioni provenienti dal sito danneggiato.
- Meccanismi discendenti (TOP-DOWN): meccanismi neurali che determinano la modulazione dello stimolo doloroso, contribuendo a farlo percepire in maniera più o meno intensa. La modulazione discendente è strettamente legata a 2 centri: il grigio periacqueduttale (PAG, periaqueductal gray) e la parte rostrale ventromediale del tronco encefalico (RVM, rostral ventromedial medulla). Questi due centri sono in grado di:
 - 1) Inibire il corno dorsale del midollo, quindi non facendo percepire il dolore.
 - 2) Facilitare il dolore, aumentando la quantità di informazioni che vanno verso i centri superiori.

Il sistema modulatorio discendente può utilizzare come neurotrasmettitori gli oppioidi, le catecolamine (noradrenalina, adrenalina, dopamina) e la serotonina. Questi neurotrasmettitori rappresentano il kit endogeno di modulazione neurochimica del dolore. Inoltre, il sistema di integrazione e percezione del dolore ha anche connessioni con strutture proprie della percezione sociale e della cognizione (sistema limbico e talamico). Pertanto pensieri, attitudini e fattori psicosociali influenzano le nostre percezioni, compresa la percezione dolorosa.

A livello fisiologico, i meccanismi di neuromodulazione agiscono modificando le soglie di eccitabilità della membrana cellulare; la corretta depolarizzazione di quest'ultima determina la propagazione delle informazioni. Per cui la funzionalità di tali circuiti è correlata alla stabilità e all'eccitabilità di membrana, quindi all'efficienza delle pompe ioniche, al mantenimento della permeabilità ionica e alla corretta depolarizzazione della stessa (Immagine 1).

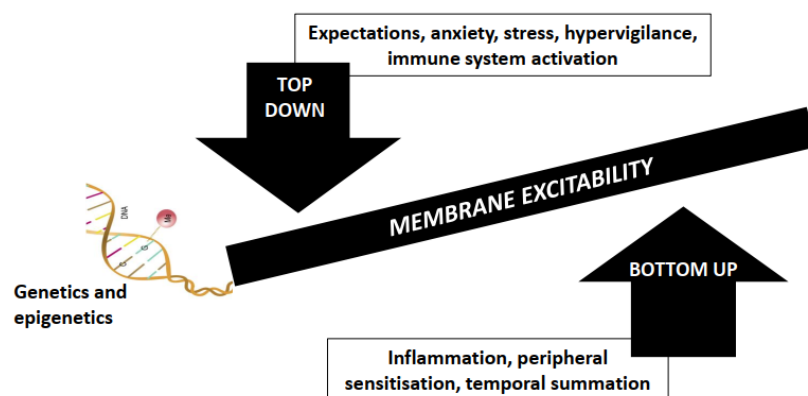


Immagine 1. Fisiologia dei meccanismi di neuromodulazione

Alla luce di quanto appena descritto, la nocicezione - intesa come risposta specifica a stimoli potenzialmente in grado di danneggiare i tessuti – non è l'unico meccanismo in grado di rendere cosciente la percezione del dolore. Infatti, esistono vari meccanismi neurofisiologici che permettono di veicolare lo

stimolo doloroso. Con la premessa che la comprensione dei meccanismi alla base del dolore sia in continua evoluzione, l'International Association for the Study of Pain (IASP) ha fornito la definizione di 3 principali categorie di dolore: nocicettivo, neuropatico, nociplastico.

Dolore nocicettivo

Il dolore nocicettivo è definito come dolore che origina da un danno tissutale (con esclusione del tessuto nervoso) e che determina l'attivazione dei nocicettori. Il dolore pertanto origina a livello dei tessuti ed è caratterizzato dall'integrità del sistema somatosensoriale deputato alla conduzione degli impulsi dolorosi.^a

Il sistema somatosensoriale coinvolto nella trasmissione degli stimoli dolorosi è costituito da 3 tipi di fibre:

- Fibre di tipo C: fibre amieliniche di piccolo calibro che terminano nelle corna posteriori del midollo spinale,; grazie alla loro configurazione anatomica trasmettono un dolore "lento", sordo e profondo, riferito dal paziente come "bruciore".
- Fibre di tipo A-delta: fibre di calibro maggiore rispetto alle fibre di tipo C e parzialmente mielinizzate che trasmettono un dolore "rapido", descritto dal paziente come "scarica elettrica, puntura".
- Fibre di tipo A-beta: fibre mieliniche di grosso calibro che a differenza delle precedenti non terminano nelle corna posteriori del midollo spinale, ma proseguono verso il talamo e la corteccia. Tale configurazione anatomica permette alle fibre di trasmettere un dolore-parestesia avvertito dal paziente in forma di spilli o aghi ("formicolio").¹⁷

Tale dominio include il dolore nocicettivo "**infiammatorio**", che si verifica nel momento in cui il danno tissutale determina il rilascio dei mediatori dell'infiammazione (prostaglandine, citochine, interleuchine ecc) a livello del sito lesionato e il dolore nocicettivo "**meccanico-strutturale**", determinato dagli stimoli ripetuti a cui sono sottoposti i nocicettori a causa di modificazioni anatomiche tipiche dei processi degenerativi (ma non solo).

Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico è definito come dolore causato dal danno anatomico o dalla disfunzione dei nervi periferici, delle radici nervose o del midollo spinale e, a differenza del dolore nocicettivo che scompare quando il danno tissutale si ripara, esso può persistere per mesi o anni dopo l'evento scatenante.^a A differenza del dolore fisiologico che consegue al danno tissutale e scompare al ripararsi della lesione, il dolore neuropatico è definito patologico, in quanto può persistere per mesi o anni dopo l'evento scatenante, ovvero in risposta ad un'anomalia funzionale o anatomica del sistema nervoso.

E' possibile distinguere 2 tipologie di dolore neuropatico:

^a International Association for the Study of Pain, 2017

- Dolore neuropatico periferico: lesione anatomica o disfunzione tissutale a carico delle strutture del sistema nervoso periferico.
- Dolore neuropatico centrale: lesione anatomica o disfunzione tissutale a carico delle strutture del sistema nervoso centrale.

Per tipizzare il dolore come neuropatico è pertanto necessario valutare l'integrità del sistema somatosensoriale. Clinicamente, ciò è reso possibile dall'esame neurologico, una procedura medica che si serve di un apposito strumentario (pennellino, algesimetro, diapason, martelletto) e di test manuali per la valutazione della sensibilità, dei riflessi osteo-tendinei (ROT) e della forza muscolare.¹⁸

Dolore nociplastico

Il dolore nociplastico viene definito come dolore che origina da un'alterazione della nocicezione, nonostante non vi sia una chiara evidenza di danno tissutale reale o potenziale che causi l'attivazione del sistema somatosensoriale o prove di malattia o lesione del sistema nervoso che causano il dolore.^a Alla base di tale dominio vi è il concetto di **sensibilizzazione centrale**, ovvero il meccanismo neurofisiologico che rende ipersensibili le strutture del sistema nervoso centrale che veicolano la percezione dolorosa e che generano l'output dolore. La nociplasticità o dolore nociplastico indica invece il fenomeno clinico che descrive la dissociazione tra percezione dolorosa soggettiva e lo stimolo ambientale somministrato al paziente (qualsiasi esso sia). Tale meccanismo neurofisiologico di sensibilizzazione centrale (visibile in ambito sperimentale), spiega e sottende il fenomeno clinico di nociplasticità (osservabile in ambito clinico).

2.7 Modello di ragionamento clinico basato sui meccanismi di dolore per la valutazione del Neck Pain aspecifico

L'adozione di un modello di ragionamento clinico multidimensionale basato sui meccanismi di elaborazione del dolore per l'inquadramento dei disturbi muscoloscheletrici (di cui il Neck Pain aspecifico fa parte) nasce da molteplici esigenze, quali:

- Il recente sviluppo delle neuroscienze, il quale ha contribuito alla riconcettualizzazione della definizione di dolore, interpretabile come un'esperienza sensoriale generata dall'integrazione degli input che afferiscono dal dominio cognitivo, dal dominio emotivo e dal dominio somato-sensoriale a livello della neuromatrix (insieme delle aree corticali deputate all'elaborazione del dolore);^{4,5,6,7} tale revisione concettuale, sostenuta dalla presenza di diversi circuiti neurali attraverso cui gli stimoli potenzialmente pericolosi vengono trasmessi e modulati,⁷ ha portato a considerare il dolore come un fenomeno individuale, che ha differenti caratteristiche a seconda della persona interessata e dal contesto psico-socio-ambientale in cui vive.

- I limiti del modello biomedico, secondo cui è necessario giungere ad una diagnosi strutturale che giustifichi i sintomi del paziente e che non considera i fattori emotivi e psicologici come correlati allo sviluppo o alla manifestazione della malattia;^{11,19}
- La necessità da parte dei clinici di inquadrare correttamente la dimensione dei fattori che contribuiscono all'elaborazione dell'esperienza dolorosa individuale al fine di sviluppare strategie di intervento personalizzate e più efficaci.¹¹

A tal proposito D. M. Walton e J. M. Elliot nel 2018 hanno descritto un modello atto a facilitare la categorizzazione dei pazienti affetti da disturbi muscoloscheletrici in funzione dei meccanismi neurobiologici di dolore dominanti e di alcuni potenziali fattori che contribuiscono all'elaborazione dell'esperienza dolore. Il grafico che ne deriva è costituito da un radar ettagonale i cui vertici rappresentano i 7 domini individuati come possibili driver del dolore. Tale strumento clinico ed educativo non nasce per essere utilizzato come metodo diagnostico, quanto piuttosto per orientare il professionista verso le differenti variabili biopsicosociali coinvolte nell'esperienza di dolore del paziente e per guidarlo nella scelta delle strategie di trattamento più efficaci. Di seguito sono brevemente descritte le caratteristiche cliniche assimilabili a ciascuno dei 7 domini presenti nel modello, il cui approccio fa riferimento ai 3 pilastri della pratica clinica basata sulle evidenze scientifiche: prove empiriche, competenze cliniche e valori del paziente.

2.7.1 Dominio nocicettivo

- Dolore acuto e intermittente che risponde a stimoli meccanici, ma può permanere anche a riposo.
- Distribuzione anatomica localizzata nell'area del danno (con o senza dolore riferito).
- I fattori allevianti e aggravanti sono proporzionati a stimoli meccanici. I sintomi possono disturbare il sonno. Pattern stimolo-risposta coerente.
- Sono riconoscibili posture o pattern di movimento antalgici.
- Le risposte dei pazienti ai questionari di autovalutazione generalmente non supportano la presenza di altri potenziali fattori contribuenti al dolore.

2.7.2 Dominio neuropatico periferico

- Storia di lesione nervosa, patologia o disfunzione meccanica a carico delle strutture neurali.
- Dolore riferito con distribuzione dermatomica.
- Sintomatologia provocata mediante movimenti o manovre che comprimono, caricano o muovono il tessuto nervoso (movimenti attivi/passivi, test neuro dinamici).
- I questionari di autovalutazione come il LANSS o il questionario PainDETECT sono in genere positivi.

2.7.3 Dominio nociplastico

- Dolore sproporzionato, non meccanico, non prevedibile in risposta a fattori multipli/non specifici.
- Distribuzione anatomica diffusa e variabile.
- Iperalgesia e allodinia.
- Distribuzione anatomica diffusa e variabile (mirror pain).
- Non prevedibilità.
- Facile irritabilità/after pain.
- Pattern stimolo-risposta associati incoerenti.
- Sintomi associati di bruciore, formicolio, freddo.
- Ipersensibilità non correlata al sistema muscolo scheletrico (a luce, suoni, calore).
- Il punteggio maggiore di 40 punti al Central Sensitivity Index (CSI) può essere utilizzato per rafforzare il sospetto clinico in merito alla presenza di tale driver del dolore

2.7.4 Disregolazione emotiva

Tale dominio include l'insieme dei disturbi dell'umore, delle disregolazioni affettive e psicopatologie che trovano descrizione e caratteristiche specifiche all'interno del DMS-V. Quelle maggiormente rilevabili in ambito clinico in pazienti con dolore muscoloscheletrico sono la depressione e l'ansia. Esse sono caratterizzate dalla presenza di alcuni sintomi che il paziente riferisce durante l'anamnesi, tra i quali:

- Sensazione di tristezza e umore depresso
- Perdita di interesse o piacere nelle attività una volta apprezzate
- Perdita di energia o aumento della fatica
- Sentirsi inutili o colpevoli
- Difficoltà a pensare, concentrarsi o prendere decisioni
- Disturbi del sonno
- Eccessiva preoccupazione e apprensione in relazione a diversi eventi o attività

Trattandosi tuttavia di disturbi dell'umore ben definiti che seguono criteri diagnostici specifici sono solo parzialmente di competenza fisioterapica.

2.7.5 Convinzioni maladattative

“Credenze, pensieri o comportamenti imprecisi o irrazionali sull'esperienza del dolore o risultanti da essa”. Questo si traduce in un orientamento negativo esagerato verso il dolore da parte del paziente, di fatto rallentando/impedendo il recupero funzionale o addirittura alimentando la sintomatologia dolorosa. Tale dominio include:

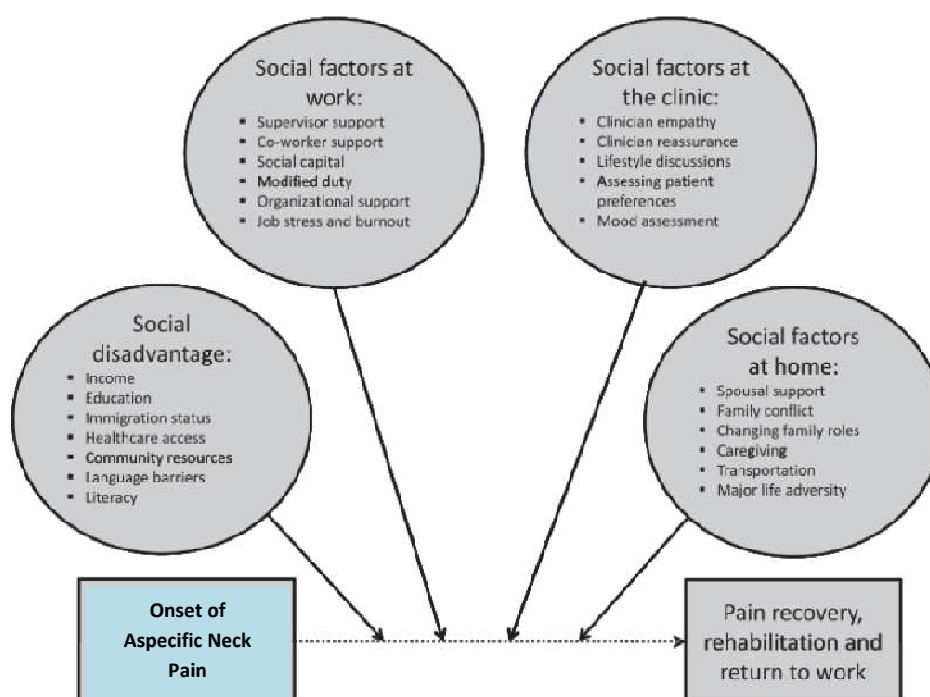
- Catastrofizzazione
- Kinesiofobia e Fear Avoidance Belief
- Coping inadeguato
- Illness perception

- Scarsa self-efficacy

2.7.6 Contesto socio-ambientale

Per contesto sociale ed ambientale si intende l'insieme dei fattori che ruotano attorno al paziente. A tal proposito è possibile menzionare: il contesto lavorativo, l'ambiente familiare, domestico e l'inserimento sociale. In tale dominio rientrano anche fattori identificati come SVANTAGGI SOCIALI ovvero fattori correlati al reddito, all'educazione, allo stato di immigrazione, alle barriere linguistiche e culturali (Immagine 2).

Immagine 2. Fattori socio-ambientali (da Shaw et al. 2013)



2.7.7 Disregolazione sensomotoria

La disregolazione sensomotoria è definita dagli autori come discordanza tra il sé percepito e il sé reale. Tale dominio si riferisce all'alterazione dell'insieme dei processi neurofisiologici di natura somatica e sensoriale implicati nel controllo del movimento, nella regolazione dell'attività muscolare e della postura. Come per la sensibilizzazione centrale e la nociplasticità, la disregolazione sensomotoria indica il substrato neurofisiologico (misurabile sperimentalmente) alla base della alterazione del controllo senso-motorio (fenomeno clinico che descrive l'abilità di organizzare e controllare la postura, l'attività muscolare e i movimenti nell'esecuzione di un determinato gesto funzionale).

2.8 Modello di ragionamento clinico basato sui meccanismi di dolore per la valutazione del Neck Pain aspecifico: risolto clinico

Alla luce dell'esistenza di molteplici fattori che concorrono alla determinazione del Neck Pain aspecifico, risulta anacronistico continuare a ricercare una struttura il cui danno giustifichi la sintomatologia del

soggetto, in quanto si sminuirebbero i fattori contestuali (ambientali e personali) che caratterizzano il fenomeno dolore. Un passo avanti nella gestione del Neck Pain Aspecifico può emergere dall'applicazione clinica dei principi delle moderne neuroscienze del dolore (descritti nei paragrafi precedenti) e quindi dall'adozione di un modello di ragionamento clinico che tenga conto dei meccanismi di elaborazione del dolore. In sintesi, la sintomatologia del paziente con Neck Pain Aspecifico può essere giustificata da un danno tissutale, nervoso o da fenomeni di sensibilizzazione periferica o centrale più o meno persistenti; inoltre, questa può essere modulata o perpetuata da disturbi emotivi, credenze errate, dinamiche sociali ecc. La presenza di una di queste caratteristiche non esclude l'altra, pertanto il compito del clinico sarà quello di identificare il pattern doloroso dominante che caratterizzi la modalità di espressione del sintomo al fine di ritagliare sul paziente la strategia di trattamento più adeguata ed efficace possibile. E' stato infatti ampiamente dimostrato come l'identificazione dei meccanismi di elaborazione del dolore e la successiva classificazione dei pazienti con dolore muscolo-scheletrico possono essere basate sulle caratteristiche cliniche individuali.^{8,9,10} Studi successivi hanno dimostrato il vantaggio clinico determinato dall'adozione di tale approccio sia in termini di efficacia del trattamento sia in termini di soddisfazione del professionista della salute e del paziente.^{11,12,19} Gli studi di hanno dimostrato una maggiore riduzione del dolore a lungo termine in pazienti valutati e trattati utilizzando un modello di ragionamento clinico basato sui meccanismi di elaborazione del dolore rispetto a pazienti con la stessa condizione valutati e trattati seguendo un tradizionale modello biomedico/biomeccanico.^{2021,11,18} Pertanto, tale modello di ragionamento clinico, finalizzato mediante la valutazione del paziente a individuare il meccanismo di elaborazione del dolore prevalente per proporre la strategia di trattamento più adeguata e personalizzata possibile, si fonda sui pilastri della pratica basata sull'evidenza: solide prove empiriche, esperienza clinica e valori dei pazienti (Sackett et al., 1996).

Nonostante il crescente corpus di studi sui meccanismi del dolore, l'evidenza sui criteri diagnostici associati ai meccanismi del dolore nei pazienti con Neck Pain aspecifico è poco presente nella letteratura attuale. L'obiettivo di questo studio è quindi quello di analizzare e sintetizzare i criteri clinici utilizzati per classificare i pazienti con Neck Pain Aspecifico in funzione dei meccanismi di elaborazione del dolore attualmente presenti in letteratura. Mediante tale sintesi si vogliono evidenziare i punti di forza e i limiti di un modello di ragionamento basato sui meccanismi di dolore, per proporre (in ultima analisi) uno strumento che assista in fase valutativa il fisioterapista nel riconoscimento di sottogruppi di pazienti con Neck Pain Aspecifico. Tutto questo con lo scopo di facilitare il clinico nella scelta e utilizzo di una strategia di trattamento più adeguata, personalizzata ed efficace possibile.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Quesito clinico e scopo della ricerca

“Quali sono i criteri clinici utilizzati in letteratura per classificare i pazienti con Neck Pain Aspecifico in funzione dei meccanismi di elaborazione del dolore?”

Tale revisione è stata eseguita per un duplice scopo: il primo è quello di sintetizzare i criteri clinici utilizzati in letteratura per classificare i pazienti con Neck Pain Aspecifico in funzione dei meccanismi di elaborazione del dolore; il secondo obiettivo è quello di analizzare validità e affidabilità di tali criteri con lo scopo di facilitare in fase valutativa il fisioterapista nel riconoscimento di sottogruppi di pazienti con Neck Pain Aspecifico e di assisterlo nella scelta e utilizzo della strategia di trattamento più adeguata, personalizzata ed efficace possibile.

3.2 Strategia di ricerca e parole chiave utilizzate

Al fine di inquadrare l'argomento e indagare lo stato della letteratura, sono state inizialmente eseguite delle scoping reviews. Tali scoping reviews sono state eseguite su:

- Database di sintesi (The Cochrane Library, Medline)
- Google scholar, screening delle citazioni.

Una volta individuati articoli recenti in merito all'argomento trattato, sono state sviluppate stringhe di ricerca per ogni database indagato al fine di eseguire una revisione sistematica. I Database indagati per la stringa di ricerca sono stati:

- Medline (Pubmed)
- The Cochrane Library
- PEDro

Per identificare le parole chiave da utilizzare nella stringa di ricerca è stato utilizzato il modello “PICO” (Population, Intervention, Comparison, Outcome), introdotto per la prima volta nel 2003, come formato base per la formulazione di revisioni sistematiche. All'interno del modello PICO non è stato preso in considerazione l'elemento C (Comparison) e l'elemento O (Outcome) poiché il quesito di ricerca non prevede un confronto e non si è voluto restringere il campo di ricerca a definiti outcome.

Come mostrato nella tabella 1, è stato formulato il seguente PICO:

- **P** (Population): soggetti con Neck Pain Aspecifico. Si è scelto di utilizzare il termine “Neck Pain”, in modo da includere un maggior numero di risultati ed escludere solo in un secondo momento, dopo la lettura degli abstract e full text, gli articoli aventi come popolazione soggetti con Neck Pain specifico.
- **I** (Intervention): Classificazione basata sui meccanismi del dolore. Si è scelto di utilizzare il termine “Classification”, in modo da includere un maggior numero di risultati ed escludere solo in un secondo momento, dopo la lettura degli abstract e full text, gli articoli che trattano di classificazioni non basate sui meccanismi del dolore.

- C (Comparison): nessun controllo con cui confrontare l'intervento.
- O (Outcome): nessun out-come di riferimento.

Population (P)	Intervention (I)
Neck Pain	Classification

3.3 Stringhe di ricerca

Utilizzando i termini principali e i sinonimi elencati nelle tabelle 2, 3, 4 e 5 dei successivi paragrafi, è stata effettuata la ricerca bibliografica sulle banche dati sopra citate. Nei paragrafi successivi viene analizzato il metodo di costruzione della stringa a seconda della banca dati analizzata.

3.3.1 MedLine (interfaccia Pubemdb)

PubMed è un servizio del "National Center for Biotechnology Information (NCBI)" della National Library of Medicine (NLM). Comprende al suo interno Medline (che ne costituisce circa l'89%) e ne rappresenta l'interfaccia. Medline è un database bibliografico creato e gestito dalla NLM, la Biblioteca Nazionale di Medicina degli Stati Uniti. Per comporre la stringa da utilizzare in questo database sono stati utilizzati i termini del PICO sottoforma di "parole libere" e specifici "MeSh Terms" (Medical Subject Headings), che sono poi stati utilizzati anche come "parole libere" addizionali per ampliare i risultati della ricerca. Per collegare tra di loro i termini, sono stati utilizzati gli operatori booleani:

- "AND": per unire tra di loro i diversi elementi del PICO;
- "OR": per unire tra di loro i diversi sinonimi di uno stesso item del modello PICO.

Di seguito, nella Tabella 2 sono riportate le parole chiave, i "MeSH Terms" e le parole libere utilizzate per la costruzione della stringa su MEDLINE.

Population (P)	Intervention (I)
"neck pain"	Classification
"neck ache"	Systematic
Cervicalgia	Taxonomy
"cervical pain"	Classification [MeSH Terms]
Neckache	
"neck pain" [MeSH Terms]	

Stringa utilizzata: (((("neck pain"[Title/Abstract]) OR ("neck ache"[Title/Abstract])) OR (cervicalgia[Title/Abstract])) OR ("cervical pain"[Title/Abstract])) OR (neckache[Title/Abstract])) OR ("neck

pain"[MeSH Terms])) AND (((classification[Title/Abstract]) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (taxonomy[Title/Abstract])) OR (classification[MeSH Terms]))

Filtri attivati: Humans, English.

Risultati: 838 (in data 30/04/2021)

3.3.2 The Cochrane Library

La Cochrane Library è il principale prodotto della Cochrane Collaboration. Si tratta di una raccolta di sei database che contengono diversi tipi di prove di efficacia, indipendenti e di alta qualità, con lo scopo di supportare il processo decisionale nell'assistenza sanitaria, e un settimo database che fornisce informazioni sui gruppi Cochrane. Nella banca dati Cochrane Library sono stati ricercati articoli mediante la formulazione di una stringa di ricerca combinando le parole libere già utilizzate per la ricerca su MEDLINE. Nella tabella 4 sottostante sono presenti gli indici PICO presi in considerazione.

Population (P)	Intervention (I)
"neck pain"	Classification
"neck ache"	Systematics
Cervicalgia	Taxonomy
"cervical pain syndrome"	Classification [MesH]
"neck pain" [MesH]	

Stringa utilizzata:

ID Search

#1 MeSH descriptor: [Neck Pain] explode all trees

#2 ("neck pain"):ti,ab,kw OR ("neck ache"):ti,ab,kw OR ("cervicalgia"):ti,ab,kw OR ("neckache"):ti,ab,kw OR ("cervical pain syndrome"):ti,ab,kw

#3 MeSH descriptor: [Classification] explode all trees

#4 ("classification"):ti,ab,kw OR ("systematics"):ti,ab,kw OR ("taxonomy"):ti,ab,kw

#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

Risultati: 66 (in data 30/04/2021)

3.3.3 PEDro Database

Il "Physiotherapy Evidence Database", PEDro, è un database bibliografico che contiene studi randomizzati, linee guida di pratica clinica e revisioni sistematiche esclusivamente nel campo della fisioterapia. È stato istituito nell'ottobre 1999 ed è gestito dal Centro per la Fisioterapia basata sull'evidenza presso il George Institute for Global Health. Per la ricerca degli articoli in questo database si è scelto di utilizzare la ricerca semplice ("simple search") in cui i due termini, mostrati nella Tabella 3 e scelti dal PICO, sono connessi tramite l'operatore booleano "AND".

Population (P)	Intervention (I)
Neck Pain	Classification

Quesito di ricerca:

"Neck Pain" AND "Classification"

Risultati: 31 (in data 30/04/2021)

3.4 Criteri di inclusione ed esclusione

Gli articoli sono stati scelti in base alla tipologia di studio, di partecipanti e intervento come di seguito riportato.

- Tipologia di studi: studi cross-sectional. Non sono state imposte restrizioni circa l'anno di pubblicazione e lo status di pubblicazione. Sono stati selezionati solo articoli in lingua inglese.
- Tipologia di partecipanti: studi aventi come partecipanti soggetti di qualsiasi età con Neck Pain Aspecifico.
- Tipologia di intervento: studi aventi come intervento principale la classificazione dei pazienti basata sui meccanismi del dolore.

Sono stati esclusi:

- Studi con popolazione con Neck Pain specifico non di origine muscolo-scheletrica
- Studi che si riferiscono a dolore in un distretto diverso da quello del rachide cervicale.
- Studi in lingua non inglese.
- Studi aventi come intervento una classificazione non basata sui meccanismi del dolore.

3.4.1 Selezione degli studi

Sono stati selezionati gli articoli in seguito alla ricerca sulle banche dati PubMed, PEDro e Cochrane. Lo screening degli studi inclusi è stato effettuato seguendo alcuni step chiave:

- Step 1: Rimozione dei record duplicati

- Step 2: Selezione degli studi per titolo
- Step 3: Selezione degli studi per lettura di abstract
- Step 4: Selezione degli studi per lettura del full text
- Step 5: Lettura della bibliografia degli studi selezionati attraverso lo “Step 4” per identificare eventuali articoli non individuati mediante il quesito di ricerca o persi durante il processo di selezione
- Step 6: Reporting della strategia di ricerca in una flow-chart (usando il PRISMA Diagram) in cui sono stati riportati gli studi inclusi ed i motivi di esclusione degli studi scartati

3.5 Valutazione critica della qualità degli studi inclusi

Il critical appraisal degli studi selezionati per la revisione è stato eseguito mediante l'utilizzo della Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal checklist for analytical cross-sectional study^b, contenente gli elementi che dovrebbero essere sempre inclusi nella descrizione degli studi cross-sectional (considerato come criterio di inclusione di questa tesi) per massimizzarne la qualità metodologica. Gli 8 items che costituiscono tale strumento di critical appraisal si presentano sottoforma di domanda, per ciascuna delle quali è possibile rispondere in 4 modalità differenti. Al fine di facilitare la consultazione dei risultati della valutazione di tutti gli studi inclusi nella revisione, dapprima saranno descritti gli elementi che compongono il JBI critical appraisal checklist e successivamente sarà creata una tabella che sintetizzi graficamente i possibili punteggi attribuibili a ciascun item.

1) I criteri di inclusione nel campione erano chiaramente definiti?

Gli autori dovrebbero fornire chiari criteri di inclusione ed esclusione che hanno sviluppato prima reclutamento dei partecipanti allo studio.

2) Gli argomenti di studio e il setting sono stati descritti in dettaglio?

Il campione di studio dovrebbe essere descritto in modo sufficientemente dettagliato in modo che altri ricercatori possano determinare se è paragonabile alla popolazione di loro interesse.

3) L'esposizione è stata misurata in modo valido e affidabile?

Lo studio dovrebbe descrivere chiaramente il metodo di misurazione dell'esposizione. (Nel caso specifico degli articoli selezionati per la revisione, si valuterà la metodologia con cui sono stati misurati i singoli meccanismi di elaborazione del dolore).

4) Sono stati utilizzati criteri oggettivi e standard per la misurazione della condizione?

È utile determinare se i pazienti sono stati inclusi nello studio sulla base di una specifica diagnosi o definizione. È più probabile che questo riduca il rischio di bias.

^b Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Briggs Institute, 2017

5) Sono stati individuati fattori confondenti? Per lo scopo della tesi, sono stati considerati fattori confondenti:

- l'utilizzo di categorie di classificazione dei pazienti basate sui meccanismi di dolore differenti da quelle individuate dalla IASP (es: dolore non neuropatico, dolore misto)
- l'utilizzo di caratteristiche cliniche identiche come criteri diagnostici per discriminare i pazienti in differenti categorie di dolore (es: disturbi del sonno, dolore descritto come bruciore, scarica elettrica)

6) Sono state indicate strategie per limitare i fattori confondenti?

7) I risultati sono stati misurati in modo valido e affidabile?

Individuare nella sezione dei metodi del documento se la valutazione dei risultati sia stata eseguita sulla base di strumenti di misurazione convalidati o meno. Dopo aver stabilito l'obiettività dello strumento di misurazione dei risultati, è importante stabilire le modalità con cui è stata condotta la misurazione.

8) È stata utilizzata un'analisi statistica appropriata?

La sezione dei metodi dovrebbe essere sufficientemente dettagliata da consentire ai revisori di identificare quali tecniche siano state utilizzate (in particolare, regressione o stratificazione) per l'analisi statistica e come siano stati misurati i fattori confondenti.

Possibili risposte per ciascun item indagato:

SI	NO	POCO CHIARO	NON APPLICABILE
			☐

4. RISULTATI

4.1 Selezione degli studi e flowchart

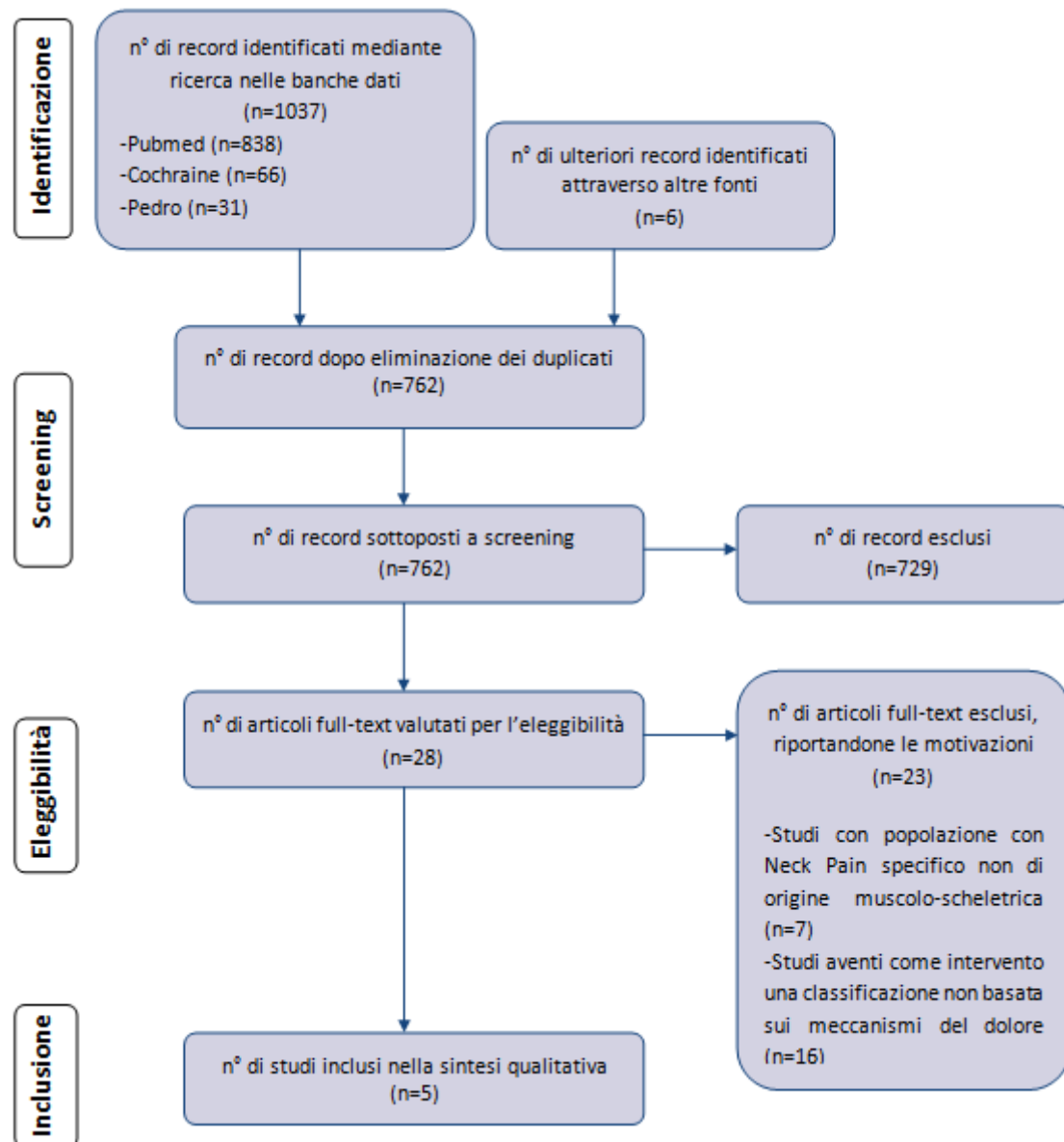
Dalla ricerca nella banca dati PubMed, con la stringa sopracitata, sono emersi 838 articoli. Dalla ricerca nella banca dati PEDro sono emersi 31 articoli. Dalla ricerca nella banca dati Cochrane sono emersi 66 articoli. Usando il motore di ricerca Rryan sono stati eliminati, innanzitutto, i duplicati: si è arrivati così ad avere 762 articoli, i quali sono stati sottoposti a screening, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione sopra citati, secondo le seguenti modalità:

- Eliminazione di 694 articoli dopo la lettura del solo titolo.
- Dei rimanenti 68 ne è stato letto l'abstract.
- Eliminazione di 40 articoli dopo la lettura dell'abstract.
- Dei rimanenti 28 articoli ne è stato letto il full text.
- 24 articoli sono stati eliminati dopo la lettura del full text, in quanto 6 studi avevano come popolazione di studio soggetti con Neck Pain specifico e i restanti 18 riportavano come intervento una classificazione non basata sui meccanismi di dolore.
- I rimanenti 4 articoli sono stati usati per la presente revisione.

Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 6 articoli, conformi ai criteri di inclusione ed esclusione precedentemente citati:

- 1) Dewitte et al. (2018) "The interrater reliability of a pain mechanisms-based classification for patients with nonspecific neck pain"¹²
- 2) Liu et al. (2017) "Classification and Treatment of Chronic Neck Pain"²²
- 3) Tampin et al. (2012) "Inter-therapist agreement in classifying patients with cervical radiculopathy and patients with non-specific neck/arm pain"²³
- 4) Tampim et al. (2013) "Identification of neuropathic pain in patients with neck/upper limb pain: application of a grading system and screening tools"²⁴

PRISMA Flow chart relativo al processo di selezione degli studi



4.2 Valutazione critica degli studi inclusi

Il critical appraisal degli studi cross-sectional è stato eseguito mediante l'utilizzo della Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal checklist for analytical cross-sectional study. Lo strumento valuta la presenza o assenza di 8 elementi considerati importanti nella descrizione di tale disegno di studio per massimizzarne la qualità metodologica. Di seguito è stata inserita una tabella che riassume graficamente il processo di valutazione critica della qualità degli studi inclusi nella revisione (Tabella 7). Le colonne numerate rappresentano gli elementi che compongono il JBI critical appraisal checklist (descritti nella sezione dedicata nel capitolo "materiali e metodi").

Autore e anno	1	2	3	4	5	6	7	8
Dewitte (2018)	■	■	■	■	■	■	■	■
Liu (2017)	■	■	■	■	■	■	■	■
Tampim (2013)	■	■	■	■	■	■	■	■
Tampim (2012)	■	■	■	■	■	■	■	■

4.3 Sintesi degli studi inclusi

Il primo obiettivo di questa revisione sistematica è stato quello di identificare per ciascuno studio i sottogruppi individuati/utilizzati per discriminare individui con Neck Pain aspecifico in funzione dei diversi meccanismi di elaborazione del dolore; successivamente si è cercato di riadattarli alle categorie proposte dalla IASP e supportate dal modello proposto da Walton ed Elliot per i pazienti affetti da disturbi muscoloscheletrici. A tal fine, nella tabella seguente (Tabella 8) sono stati riportati i seguenti elementi:

- Autore e anno di pubblicazione
- Categorie di dolore individuate/utilizzate per classificare i pazienti con Neck Pain aspecifico
- Riadattamento secondo le categorie proposte dalla IASP

Tabella 8. Categorie di dolore

Autore e anno	Categorie di dolore individuate/utilizzate	Riadattamento secondo le categorie proposte dalla IASP
Dewitte (2018)	- Dolore nocicettivo - Dolore neuropatico periferico - Dolore centrale	- Dolore nocicettivo - Dolore neuropatico periferico - Dolore nociplastico
Liu (2017)	- Dolore neuropatico - Dolore non neuropatico - Possibile dolore neuropatico	- Dolore neuropatico - Dolore nocicettivo o nociplastico
Tampim (2013)	- Radicolopatia cervicale - Non specific neck arm pain	- Dolore neuropatico centrale - Dolore nocicettivo o nociplastico
Tampim (2012)	- Radicolopatia cervicale - Dolore radicolare - Dolore cervicale	- Dolore neuropatico centrale - Dolore neuropatico periferico - Dolore nocicettivo o nociplastico

Gli articoli inclusi nella revisione presentavano differenze sia rispetto alla tipologia di meccanismo di elaborazione del dolore esaminato, sia in termini di nomenclatura. Infatti, l'unico studio a presentare una terminologia conforme alle categorie proposte dalla IASP è quello di Dewitte (2018). Lo studio di Liu (2017) propone delle categorie dicotomiche, volte a includere o escludere la presenza/dominanza del meccanismo di dolore neuropatico. Gli studi di Tampim presentano una terminologia meno conforme alla nomenclatura proposta dalla IASP, assegnando ai diversi meccanismi di dolore delle etichette diagnostiche utilizzate principalmente in clinica ("dolore radicolare", "radicolopatia cervicale", "dolore cervicale").

Il passo successivo è stato quello di sintetizzare i metodi clinici e di laboratorio utilizzati per discriminare le tre principali categorie di dolore individuate (nocicettivo, neuropatico e nociplastico). Questi metodi potrebbero includere caratteristiche cliniche rilevabili in anamnesi (es. localizzazione del dolore e attività provocative), risultati di test clinici all'esame obiettivo (es. Quantitative Sensory Test) o risultati ottenuti attraverso questionari somministrati al paziente (es. CSI, s-LANSS).

Gli articoli inclusi nella revisione sistematica sono stati sintetizzati nelle tabelle riportate di seguito (Tabella 9, Tabella 10, Tabella 11). Ogni tabella si riferisce ad uno specifico meccanismo di dolore e al suo interno vengono riportati i metodi proposti da ciascuno studio incluso nella revisione. Per rendere più chiaro ed efficiente il confronto tra i diversi studi inclusi, all'interno di ciascuna tabella sono indicati:

- Autore e anno di pubblicazione
- Campione (n): numero di pazienti coinvolti nello studio
- Anamnesi: caratteristiche cliniche riportate in anamnesi
- Esame obiettivo: test clinici utilizzati durante l'esame obiettivo
- Scale di valutazione con punteggio medio o cut-off per l'inclusione

Tabella 9. Dominio nocicettivo

Autore e anno	Campione (N)	Caratteristiche cliniche riportate in anamnesi	Test clinici utilizzati durante l'esame obiettivo	Scale di valutazione
Dewitte (2018)	N=48	- Chiari e proporzionati fattori aggravanti e allevianti di natura meccanica/anatomica - Dolore localizzato nell'area della lesione/disfunzione (con/senza riferimento somatico) - Di solito intermittente ed esacerbato dalla provocazione meccanica; può essere costante, sordo o pulsare a riposo - Posture / schemi di movimento antalgici (cioè antidolorifici)	- Dolore localizzato alla palpazione - Posture / schemi di movimento antalgici (cioè antidolorifici)	/
Liu (2017)	N=100	Non specificato	Non specificato	- Self-completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale (s-LANSS): punteggio minimo=3 (mediana=3) - PainDETECT questionnaire (PD-Q): punteggio minimo=6 (mediana=4)

Tampim (2013)	N=152	Non specificato	Non specificato	- NRS (al momento del test) = 3.6 - - NRS medio (nelle 4 settimane precedenti al test) =5.1
Tampim (2012)	N=40	/	/	/

Tabella 10. Dominio neuropatico

Autore e anno	Campione (n)	Caratteristiche cliniche riportate in anamnesi	Test clinici utilizzati durante l'esame obiettivo	Scale di valutazione
Dewitte (2018)	N=48	- Storia di trauma, patologia o compromissione meccanica del nervo - Dolore riferito con distribuzione dermatomica o cutanea - Dolore variamente descritto come bruciore, lancinante, acuto, doloroso o simile a scosse elettriche - Dolore associato ad altri	- Dolore/sintomi evocati da test di movimento/meccanici (es. movimenti attivi/passivi, test neurodinamici) che muovono/caricano/comprimono il tessuto nervoso - Atteggiamenti posturali antalgici a livello dell'arto/parte del corpo affetta - Dolore/sintomi evocati dalla palpazione del tessuto nervoso individuato come disfunzionale - Segni neurologici positivi (include riflessi alterati, alterazione della sensibilità e riduzione della forza muscolare riconducibile alla distribuzione dermatomica/cutanea/miotomica del nervo)	/

		sintomi di infiammazione (es. gonfiore, arrossamento, calore) - Dolore in associazione con altre disestesie (ad es. parestesie, elettricità, pesantezza) - Dolore notturno / sonno disturbato	individuato come disfunzionale	
Liu (2017)	N=100	Non specificato	Non specificato	- s-LANSS: punteggio minimo= 19 (mediana=4) - PainDETECT questionnaire: punteggio minimo=22 (mediana=3)
Tampim (2013)	N=152	Non specificato	Non specificato	- NRS (al momento del test) = 4.7 - NRS medio (nelle 4 settimane precedenti al test)=6
Tampim (2012)	N=40	- Evidenza elettromiografica di denervazione acuta nei muscoli	- Riflessi tendinei profondi diminuiti unilateralmente - Anomalie dimostrabili alla mielografia, mielografia	/

		paraspinali cervicali e / o in un miotomo - Identificazione di una radice cervicale interessata durante l'intervento chirurgico - Cambiamenti sensoriali lungo la distribuzione dermatomerica di un nervo - Debolezza, atrofia o fascicolazione lungo la distribuzione miotomica di un nervo	assistita da computer o risonanza magnetica per immagini correlata alla radicolopatia cervicale - Anomalia dimostrabile alla scansione di tomografia computerizzata clinicamente rilevante correlata a radicolopatia cervicale con dolore al collo, dolore al braccio o dolore combinato al collo e al braccio e parestesia, iperestesia o disestesia nella distribuzione della radice nervosa o debolezza muscolare - Risposta anormale a un test di provocazione nervosa (riproduzione del dolore nell'area dei sintomi del paziente, range di movimento ridotto rispetto al lato asintomatico, risposta ai sintomi alterata con l'aggiunta di movimenti progettati per allungare e aggiungere carico meccanico sui nervi periferici da valutare (Elvey, 1997) - Disfunzione del movimento attivo correlata (ad es. limitazione del range di movimento dell'abduzione della spalla e / o dolore all'abduzione della spalla, che è aumentata con l'aggiunta della flessione cervicale controlaterale e / o con l'estensione del polso come manovre di carico) (Elvey, 1997) - Risposta anormale alla palpazione del tronco nervoso a livello dell'arto superiore clinicamente rilevante (ipersensibilità rispetto al lato asintomatico) (Elvey, 1997)	
--	--	---	--	--

Tabella 11. Dominio nociplastico

Autore e anno	Campione (n)	Caratteristiche cliniche riportate in anamnesi	Test clinici utilizzati durante l'esame obiettivo	Scale di valutazione
Dewitte (2018)	N=48	- Pattern doloroso sproporzionato, non meccanico e imprevedibile in risposta a fattori aggravanti / attenuanti multipli / aspecifici - Dolore sproporzionato rispetto alla natura e all'entità della lesione o della patologia - Forte associazione con fattori psicosociali disadattivi (ad es. emozioni negative, scarsa autoefficacia, convinzioni disadattive e comportamenti dolorosi, alterazione della vita familiare/lavorativa/sociale, conflitto medico)	- Aree diffuse/non anatomiche di dolore/dolorabilità alla palpazione - Schema di provocazione del dolore sproporzionato, incoerente, non meccanico / non anatomico in risposta al movimento / test meccanici	/
Liu (2017)	N=100	/	/	/
Tampim (2013)	N=152	/	/	/
Tampim (2012)	N=40	/	/	/

Gli articoli inclusi nella revisione presentavano differenze rispetto alla tipologia di meccanismo di elaborazione del dolore esaminato, per cui si è scelto di suddividerli in base al meccanismo di dolore esaminato in ciascun campione di studio. Questo passaggio ha permesso di dare maggiore ordine alla revisione, semplificando l'analisi dei risultati, e di rendere più imminente e chiara la comprensione del tipo di meccanismo di dolore oggetto di studio. In sintesi, 3 degli studi inclusi hanno cercato di discriminare i pazienti con meccanismo di dolore prevalente nocicettivo e/o neuropatico; tuttavia, solo lo studio di Dewitte (2018) ha riportato i metodi utilizzati per identificare il meccanismo di dolore nocicettivo. Gli studi di Tampim, invece, hanno riportato esclusivamente i metodi utilizzati per identificare il meccanismo di dolore neuropatico, allocando per esclusione i pazienti nel dominio nocicettivo. Lo studio di Liu (2017) ha utilizzato come metodo esclusivamente le scale di valutazione Self-completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale (s-LANSS) e PainDETECT questionnaire (PD-Q) per discriminare i pazienti con meccanismo di dolore prevalentemente neuropatico o nocicettivo. Infine, l'unico studio incluso nella revisione che ha riportato i metodi utilizzati per identificare il meccanismo di dolore nociplastico è stato quello di Dewitte (2018), confermandosi lo studio più completo sull'argomento per pazienti con Neck Pain aspecifico.

Per completezza sono stati riportati, qualora fossero presenti, i valori di validità e affidabilità dei metodi utilizzati in ciascuno studio per l'individuazione di caratteristiche cliniche riconducibili ad uno dei diversi meccanismi di dolore nel paziente con Neck Pain aspecifico. A tal fine sono state create delle tabelle (Tabella 12, Tabella 13, Tabella 14) che sintetizzassero graficamente i risultati ottenuti dalla misurazione dei metodi utilizzati per ciascuno studio. Le tabelle, suddivise per meccanismo di dolore, includono:

- Affidabilità intra-operatore: livello di accordo tra ripetizioni diverse nel giudizio del meccanismo di dolore prevalente da parte dello stesso clinico
- Affidabilità inter-operatore: livello di accordo nel giudizio del meccanismo di dolore prevalente da parte di clinici diversi
- Sensibilità delle scale di valutazione utilizzate per l'inclusione o esclusione in una delle categorie individuate dallo studio
- Specificità delle scale di valutazione utilizzate per l'inclusione o esclusione in una delle categorie individuate dallo studio

Lo studio di Dewitte (2018) è stato l'unico a valutare l'affidabilità inter-operatore per ciascuna delle categorie di dolore individuate, mentre lo studio di Tamim (2012) ha valutato esclusivamente l'affidabilità inter-operatore dei metodi utilizzati per identificare pazienti con meccanismo di dolore neuropatico prevalente. Lo studio di Tampim (2013) è stato l'unico ha misurare la sensibilità e specificità delle scale utilizzate per identificare pazienti con meccanismo di dolore neuropatico prevalente. Nessuno studio ha indagato l'affidabilità intra-operatore per ciascuno dei diversi meccanismi di dolore.

Tabella 12. Dominio nocicettivo

Autore e anno	Affidabilità intra-operatore	Affidabilità inter-operatore	Sensibilità	Specificità
Dewitte (2018)	Non misurata	70.8% agreement, k= 0.62 (95% CI: 0.44- 0.79)	/	/
Liu (2017)	Non misurata	Non misurata	/	/

Tabella 13. Dominio neuropatico

Autore e anno	Affidabilità intra-operatore	Affidabilità inter-operatore	Sensibilità	Specificità
Dewitte (2018)	Non misurata	70.8% agreement, k= 0.62 (95% CI: 0.44-0.79)	/	/
Liu (2017)	Non misurata	Non misurata	/	/
Tampim (2013)	Non misurata	Non misurata	LANSS: 22% painDETECT: 64%	LANSS: 88% painDETECT: 62%
Tampim (2012)	Non misurata	Radicolopatia cervicale: 80% agreement, k=0.60 (95% CI: 0.35 – 0.85) Non Specific Neck Arm Pain (NSNAP): 80% agreement, k=0,52 (95% CI: 0.29 – 0.75)	/	/

Tabella 14. Dominio nociplastico

Autore e anno	Affidabilità intra-operatore	Affidabilità inter-operatore	Specificità	Specificità
Dewitte (2018)	Non misurata	70.8% agreement, k=0.62 (95% CI: 0.44-0.79)	/	/

5. DISCUSSIONE

Il Neck Pain aspecifico è una delle patologie di pertinenza fisioterapica più diffuse, nonché un disturbo bio-psico-sociale molto importante, con un impatto notevole sulla funzionalità e sulla vita sociale e lavorativa di chi ne è affetto e con molti casi di cronicizzazione del disturbo. In tutto questo, il fisioterapista assume un ruolo di primaria importanza nella valutazione e cura del Neck Pain aspecifico, rappresentando una figura di riferimento per tali pazienti. Inoltre, è stata ampiamente dimostrata l'esistenza di molteplici fattori che concorrono alla determinazione del disturbo, rendendo impossibile in molti casi ricercare una struttura il cui danno giustifichi completamente la sintomatologia del soggetto.

E' stato evidenziato nei capitoli precedenti come il fiorente sviluppo degli ultimi decenni nel campo della neuroscienza del dolore abbia portato ad una riconcettualizzazione del significato del fenomeno e abbia contribuito ad accrescere il corpus di studi che parlano di meccanismi del dolore e dei criteri diagnostici ad essi associati. E' stato infatti ampiamente dimostrato come l'identificazione dei meccanismi di elaborazione del dolore e la successiva classificazione dei pazienti con dolore muscolo-scheletrico possono essere basate sulle caratteristiche cliniche individuali.^{8,9,10} Studi successivi hanno dimostrato il vantaggio clinico determinato dall'adozione di tale approccio sia in termini di efficacia del trattamento (diminuzione significativa di dolore e disabilità al follow-up) sia in termini di soddisfazione del professionista della salute e del paziente.^{11,12,19} Tale modello di ragionamento clinico, finalizzato mediante la valutazione del paziente a individuare il meccanismo di elaborazione del dolore prevalente per proporre la strategia di trattamento più adeguata e personalizzata possibile, ha riscontrato grande interesse da parte dei professionisti della salute in quanto permette di:

- identificare i modelli multisistemici nel profilo del paziente che possono guidare l'esperienza del dolore
- intervenire in modo mirato basandosi sui risultati di tale valutazione

Analizzando le principali banche dati scientifiche e fisioterapiche, appare evidente come sia poco consistente la letteratura in merito a classificazioni dei pazienti con Neck Pain Aspecifico basate sui meccanismi di elaborazione del dolore, nonostante il tema sia ampiamente dibattuto negli ultimi anni. Se per alcune condizioni muscolo-scheletriche i meccanismi alla base dell'elaborazione dell'esperienza dolorosa del paziente sono ampiamente riconosciuti e discussi ed hanno portato a risultati clinicamente convincenti, i pochi studi presenti in letteratura in merito a classificazioni dei pazienti con Neck Pain aspecifico basata sui meccanismi di elaborazione del dolore non permettono sicuramente di poter attingere ad un numero sufficiente di informazioni che consentano al clinico di trarne dei risultati significativi per la propria pratica quotidiana.

Tale lavoro è stato eseguito con lo scopo di raccogliere tutte le informazioni presenti in letteratura in merito all'argomento e di sintetizzarle in un'unica classificazione che avesse come riferimento le categorie di dolore proposte dalla IASP e il modello di ragionamento clinico proposto da Walton ed Elliot per i pazienti affetti da disturbi muscoloscheletrici. La scelta del modello di Walton ed Elliot come riferimento è stata indotta dalla versatilità, adattabilità e multidimensionalità dello strumento, consapevoli del fatto che basare le decisioni di trattamento su un singolo algoritmo semplifica eccessivamente i complessi modelli e le interazioni associate all'esperienza personale del dolore. Poiché il campo del dolore muscoloscheletrico continua a evolversi, esso cresce anche in complessità, rendendo ancora più preziosa l'utilità di un quadro di ragionamento clinico multidimensionale. Il modello è semplice nella presentazione ma facilita l'interpretazione di schemi clinici complessi e sembra essere adattabile tra le popolazioni di pazienti e le differenti discipline professionali.

Alla luce di quanto appena detto, è stata proposta una sorta di guida diagnostica che racchiude i metodi utilizzati dagli studi inclusi nella revisione per l'individuazione di caratteristiche cliniche riconducibili ad uno dei diversi meccanismi di dolore nel paziente con Neck Pain aspecifico.

5.1 Discussione dei risultati

Lo studio di Tampim (2012) è il primo studio pubblicato in letteratura con lo scopo di indagare l'uso dei sistemi di classificazione basati sui meccanismi di elaborazione del dolore per valutare l'accordo interesaminatore nella classificazione dei pazienti con radicolopatia cervicale dolorosa e/o Neck Pain aspecifico. Dai risultati dello studio è emersa un'alta percentuale di accordo tra i valutatori nella classificazione di entrambi i gruppi di pazienti, a supporto dell'affidabilità della classificazione utilizzata. Entrambi gli esaminatori hanno dimostrato un'elevata sensibilità nella classificazione dei pazienti con radicolopatia cervicale (riconducibile alla categoria di dolore "neuropatico" proposta dalla IASP). Questo è di particolare importanza nei pazienti per cui la gestione medica è di vitale importanza, come nei pazienti con compromissione significativa della radice nervosa o con deficit della conduzione del nervo. L'accordo percentuale nella classificazione dei pazienti con Neck Pain aspecifico (riconducibile alle categorie di dolore "nocicettivo" o "nociplastico" proposte dalla IASP) era tra il 70% e l'80%, coerente con i risultati nei pazienti con dolore alle gambe correlato alla parte bassa della schiena (Schäfer et al., 2009). Sensibilità e specificità per questa classificazione erano alti, tuttavia i risultati devono essere considerati alla luce del piccolo numero di pazienti classificati dall'esperto. Il principale limite di questo studio è legato al fatto che gli esperti non hanno valutato clinicamente i pazienti. Inoltre, è stata riscontrata una discordanza degli esperti nel classificare 7 di 12 pazienti; tuttavia, considerando la natura dinamica di un'esperienza di dolore e possibili cambiamenti nei segni del paziente il giorno dell'esame, un 100% di accordo sarebbe improbabile e si può sostenere che l'intervallo di tempo trascorso tra le due valutazioni possono creare potenziali disaccordi tra i esaminatori. In conclusione, questo studio ha dimostrato che i due esaminatori sono stati in

grado di distinguere tra presentazioni di dolore riconducibili a radicolopatia cervicale o a Neck-Arm Pain aspecifico in pazienti con dolore al collo e al braccio. Gli autori, con lo scopo di testare ulteriormente l'affidabilità della classificazione, hanno pubblicato uno studio successivo con una più grande dimensione del campione. Inoltre, hanno confrontato la classificazione con due scale di valutazione validate (LANSS e PD-Q). Il PD-Q ha dimostrato una maggiore sensibilità, ma una specificità inferiore a LANSS. In questo studio, il 54% dei pazienti ha riportato l'area del collo/trapezio/scapola/spalla come la loro principale area di dolore. La distribuzione del dolore in queste regioni del corpo è correlata sia alla disfunzione di una specifica radice nervosa cervicale (possibile dolore "neuropatico", sia per dolore riferito da strutture muscolari o articolari (possibile dolore "nocicettivo" o "nociplastico"). Per tale motivo è possibile che più meccanismi di dolore potessero essere implicati nell'elaborazione della sintomatologia. Uno dei punti di forza dello studio è la coorte oggetto di studio che consisteva in eziologie miste di dolore (es. condizioni degenerative, radicolopatia, disturbi muscoloscheletrici) che ha messo in evidenza i limiti e l'influenzabilità della capacità discriminativa della scala LANSS. Mentre LANSS ha dimostrato un'elevata sensibilità (70% - 89%) e specificità (94,2% - 96,6%) in gruppi di pazienti simili, la sensibilità si è ridotta con l'inclusione di presentazioni di dolore differenti (42,9% dolore nocicettivo, 14% dolore misto). Il PD-Q ha dimostrato una sensibilità del 64% nell'identificazione di pazienti con meccanismo nocicettivo prevalente. I risultati supportano l'affermazione che la capacità discriminativa degli strumenti di screening è affidabile solo se applicato su una specifica area dolente. Alla luce di tali risultati gli autori affermano che l'accuratezza diagnostica di LANSS e PD-Q per l'identificazione di sottogruppi con meccanismo di dolore nocicettivo prevalente in pazienti con dolore al collo / arto superiore appare limitato. Appare evidente che gli strumenti o scale di valutazione dovrebbero essere sempre utilizzati in combinazione con una valutazione clinica completa del paziente e non deve sostituire i giudici clinici. Come affermano gli stessi autori, i risultati di questo studio dovrebbero essere interpretati alla luce di varie limitazioni. Non è stato eseguito l'accecamiento dello sperimentatore e la valutazione da parte di un secondo medico, che avrebbe migliorato la validità dei risultati.

Lo studio di Liu (2017) ha dimostrato una significativa concordanza tra le diverse scale utilizzate, la designazione del medico e la diagnosi finale, per tutti e 3 i sottotipi di dolore presi in considerazione. Tale accordo va da un minimo del 52% per la completa corrispondenza tra painDETECT e designazione del medico ad un massimo del 94% tra s-LANSS e attribuzione finale del meccanismo di dolore prevalente sospettato. Stando ai risultati dello studio, vi è un sostanziale accordo per entrambi gli strumenti per tutte le categorie di dolore. I risultati dello studio vanno nella stessa direzione di quelli ottenuti da Tampim et al. . Inoltre, si è notato che individui etichettati con "dolore neuropatico", anche se poco numerosi, hanno riportato livelli più alti di disabilità di base e un più alto tasso di prevalenza di disturbi emotivi rispetto a quelli etichettati con "dolore non neuropatico".

Tuttavia, in contrasto con il lavoro di Tampin et al. che ha utilizzato la classificazione clinica della IASP come standard per il confronto, lo studio di Liu ha utilizzato una combinazione tra diagnosi medica basata su tutti i risultati clinici e test disponibili in aggiunta ai 2 strumenti convalidati (painDETECT, s-LANSS). Un altro limite dello studio è il luogo in cui lo studio è stato condotto, ovvero in un centro di cura militare, che tratta una percentuale maggiore di giovani uomini fisicamente attivi rispetto a istituzioni civili. Questi individui possono essere soggetti a differenti fattori di stress fisici e psicosociali rispetto alle loro controparti civili, che possono influenzare la generalizzabilità. Altre limitazioni includono il numero esiguo di pazienti con diagnosi di dolore neuropatico e la mancanza di accecamento del personale.

Lo studio di Dewitte (2018) è il primo studio ad esaminare l'affidabilità e la concordanza dei giudizi clinici associati ai meccanismi di dolore predominanti in pazienti con Neck Pain aspecifico. Per tale motivo non è stato possibile confrontare tali risultati con altri studi che avessero come oggetto di studio una popolazione simile. Tuttavia, coerentemente con uno studio precedente (che indagava l'affidabilità dei giudizi clinici associati al meccanismo di elaborazione di dolore predominante nei pazienti con Low Back Pain) lo studio di Dewitte ha dimostrato una affidabilità clinicamente accettabile. La classificazione dei pazienti basata sul meccanismo di dolore predominante ha mostrato affidabilità quasi perfetta. Questi risultati forniscono prove preliminari circa il fatto che la classificazione proposta ha una affidabilità clinica accettabile, come primo passo verso la convalida della stessa.

Un altro dato significativo che emerge dai risultati dello studio di Dewitte (2018) è il maggior livello di affidabilità inter-operatore nell'identificare i pazienti con meccanismo di dolore nocicettivo predominante rispetto all'identificazione di quadri con meccanismo di dolore nociplastico prevalente. Ciò potrebbe essere supportato dal fatto che una dominanza del dolore nocicettivo ha tipicamente criteri chiari sui quali i fisioterapisti basano i loro giudizi (ad esempio "dolore localizzato all'area della lesione/disfunzione", "natura meccanica/anatomica chiara e proporzionata dei fattori allevianti e aggravanti" ecc.); invece, per quanto riguarda il meccanismo di dolore nociplastico emerge la mancanza di un consistente modello clinico, per cui i fisioterapisti si basano su criteri del tipo: "dolore sproporzionato, non meccanico", "modello imprevedibile di provocazione del dolore in risposta a fattori aggravanti/allevianti multipli/non specifici").

5.2 Punti di forza e limiti dello studio

I punti di forza di questa revisione sistematica sono costituiti dal rigore metodologico con la quale è costruita, avendo seguito nella sua realizzazione quanto previsto dal PRISMA statement. Un altro punto di forza è la scelta di più banche dati, che ha garantito l'analisi di un ampio numero di studi scientifici. I principali limiti dello studio riguardano la scarsità degli articoli presenti in letteratura che analizzano il quesito di partenza, in particolare nel paziente con Neck Pain aspecifico, nonostante sia un tema ampiamente dibattuto in altre condizioni muscolo-scheletriche.

Molte limitazioni ostacolano l'applicazione di metodi per discriminare tra meccanismi di elaborazione del dolore. In primo luogo la maggior parte dei metodi utilizzati negli articoli inclusi discriminano tra coppie specifiche di meccanismi di dolore, ma potrebbero non essere d'aiuto nella discriminazione con un terzo. In secondo luogo, molti metodi hanno scarsa validità e affidabilità, in quanto alcuni misurano caratteristiche che non sono direttamente correlate ai presunti processi neurobiologici sottostanti al fenomeno dolore e possono solo inferire indirettamente ad essi. Inoltre, non è disponibile alcun gold standard oggettivo per convalidare i metodi; ad oggi, il consenso degli esperti è il miglior metodo disponibile per confrontare la validità dei diversi metodi utilizzati nell'identificazione di meccanismi di elaborazione del dolore in contesti clinici e di ricerca. Inoltre, è stato individuato che mediamente i valutatori degli studi avevano dai 5 ai 10 anni di esperienza con la classificazione in studio. Per tale motivo, i risultati degli studi potrebbero non essere generalizzati a fisioterapisti alle prime armi o comunque a clinici aventi meno familiarità con gli approcci basati sui meccanismi.

5.3 Implicazioni per ricerche future

Questi risultati richiedono un'attenta interpretazione, in quanto si tratta di una classificazione clinicamente orientata sulla base di un insieme di segni e sintomi che presumibilmente/indirettamente riflettono il meccanismo di elaborazione del dolore sottostante; pertanto non è possibile parlare di una classificazione diretta basata sulla neurofisiologia del dolore. Inoltre, tutt'ora non esiste una misura attraverso cui i fisioterapisti possono validamente associare quadri clinici con il sottostante meccanismo patofisiologico di dolore. Studi futuri che esamineranno l'utilità clinica delle classificazioni basate sui meccanismi di dolore in pazienti con neck pain aspecifico, con campioni di pazienti più grandi e vari esaminatori indipendenti, sono il passo successivo necessario per giustificare questo approccio per l'uso clinico.

5.3 Implicazioni cliniche

Grazie alla raccolta dei metodi utilizzati dagli studi inclusi nella revisione per l'individuazione di caratteristiche cliniche riconducibili ad uno dei diversi meccanismi di dolore nel paziente con Neck Pain aspecifico è stata creata una guida diagnostica (Tabella 15) che avesse lo scopo di aiutare il fisioterapista nel riconoscimento di sottogruppi di pazienti e quindi di orientare la scelta e l'utilizzo della strategia di trattamento più adeguata, personalizzata ed efficace possibile. Successivamente, per rendere pratica la guida creata è stato proposto un diagramma di flusso (Immagine 3 e Immagine 4) che faciliti graficamente il processo di ragionamento clinico alla base del modello.

Tabella 15. Classificazione dei pazienti con Neck Pain aspecifico basata sui meccanismi di elaborazione del dolore

DOMINIO	NOCICETTIVO	NEUROPATICO	NOCIPLASTICO
ANAMNESI	- Dolore localizzato nell'area della lesione/disfunzione (con/senza riferimento somatico) - Di solito intermittente ed esacerbato dalla provocazione meccanica; può essere costante, sordo o pulsare a riposo - Dolore associato ad altri sintomi di infiammazione (es. gonfiore, arrossamento, calore) - Chiari e proporzionati fattori aggravanti e allevianti di natura meccanica/anatomica	- Dolore riferito con distribuzione dermatomerica o cutanea - Dolore variamente descritto come bruciore, lancinante, acuto o simile a scosse elettriche - Dolore in associazione con altre disestesie (ad es. parestesie, elettricità, pesantezza) - Dolore notturno / sonno disturbato - Riferiti cambiamenti sensoriali lungo la distribuzione dermatomerica di un nervo - Debolezza, atrofia o fascicolazione lungo la distribuzione miotomica di un nervo - Atteggiamenti posturali antalgici a livello dell'arto/parte del corpo affetta	- Pattern doloroso sproporzionato, non meccanico e imprevedibile in risposta a fattori aggravanti / attenuanti multipli / aspecifici - Dolore sproporzionato rispetto alla natura e all'entità della lesione o della patologia - Forte associazione con fattori psicosociali disadattivi (ad es. emozioni negative, scarsa autoefficacia, convinzioni disadattive e comportamenti dolorosi, alterazione della vita familiare/lavorativa/sociale, conflitto medico)

ESAME OBIETTIVO	- Dolore localizzato alla palpazione - Posture / schemi di movimento antalgici (cioè antidolorifici)	- Dolore/sintomi evocati da test di movimento/meccanici (es. movimenti attivi/passivi, test neurodinamici) che muovono/caricano/comprimono il tessuto nervoso - Dolore/sintomi evocati dalla palpazione del tessuto nervoso individuato come disfunzionale - Segni neurologici positivi (include riflessi alterati, alterazione della sensibilità) riconducibili alla distribuzione dermatomerica/cutanea/miotomica del nervo)individuato come disfunzionale - Riflessi tendinei profondi diminuiti unilateralmente - Risposta anormale a un test di provocazione nervosa (riproduzione del dolore nell'area dei sintomi del paziente, range di movimento ridotto rispetto al lato asintomatico, risposta ai sintomi alterata con l'aggiunta di movimenti progettati per allungare e aggiungere carico meccanico sui nervi periferici da valutare - Disfunzione del movimento attivo correlata (ad es. limitazione del range di movimento dell'abduzione della spalla e / o dolore all'abduzione della spalla, che è aumentata con l'aggiunta della flessione cervicale controlaterale e / o con l'estensione del	- Aree diffuse / non anatomiche di dolore / dolorabilità alla palpazione - Schema di provocazione del dolore sproporzionato, incoerente, non meccanico / non anatomico in risposta al movimento / test meccanici
-----------------------------------	---	--	---

		polso come manovre di carico) - Risposta anormale alla palpazione del tronco nervoso a livello dell'arto superiore clinicamente rilevante (ipersensibilità rispetto al lato asintomatico)	
SCALE DI VALUTAZIONE	- PainDETECT questionnaire (PD-Q) - Numeric Pain Rating Scale (NPRS)	- Self-completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale (s-LANSS) - PainDETECT questionnaire (PD-Q) - Numeric Pain Rating Scale (NPRS)	- Central Sensitisation Inventory (CSI) - Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) - Pain Catastrophizing scale
IMAGING		- Anomalie dimostrabili alla mielografia, mielografia assistita da computer o risonanza magnetica per immagini correlata alla radicolopatia cervicale - Anomalia dimostrabile alla scansione di tomografia computerizzata clinicamente rilevante correlata a radicolopatia cervicale con dolore al collo, dolore al braccio o dolore combinato al collo e al braccio e parestesia, iperestesia o disestesia nella distribuzione della radice nervosa o debolezza muscolare	-Nessuna corrispondenza tra sintomatologia riferita dal paziente e risultati di esami radiografici

Immagine 3. Ragionamento clinico basato sui meccanismi di dolore in pazienti con Neck Pain (Parte 1)

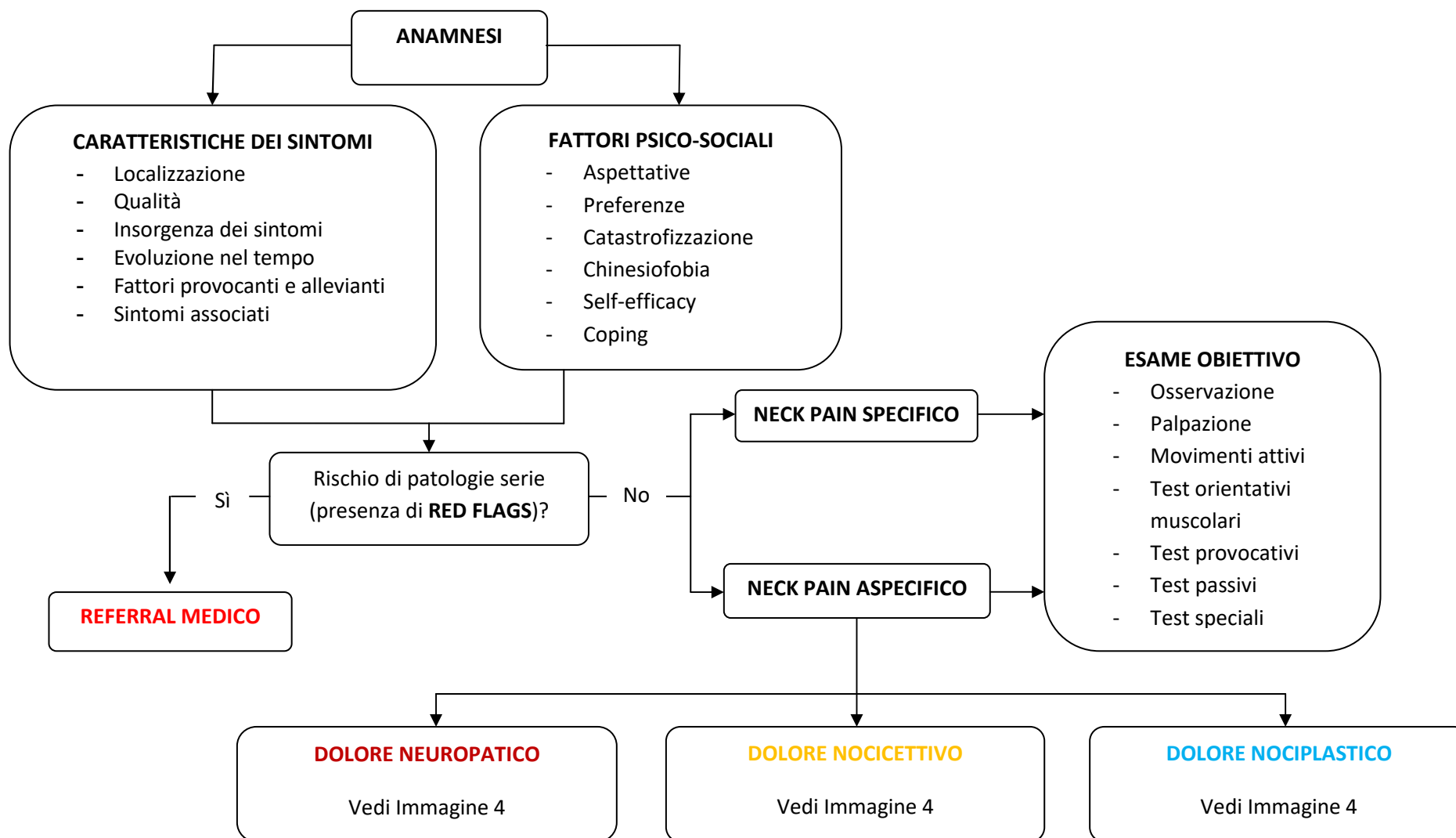
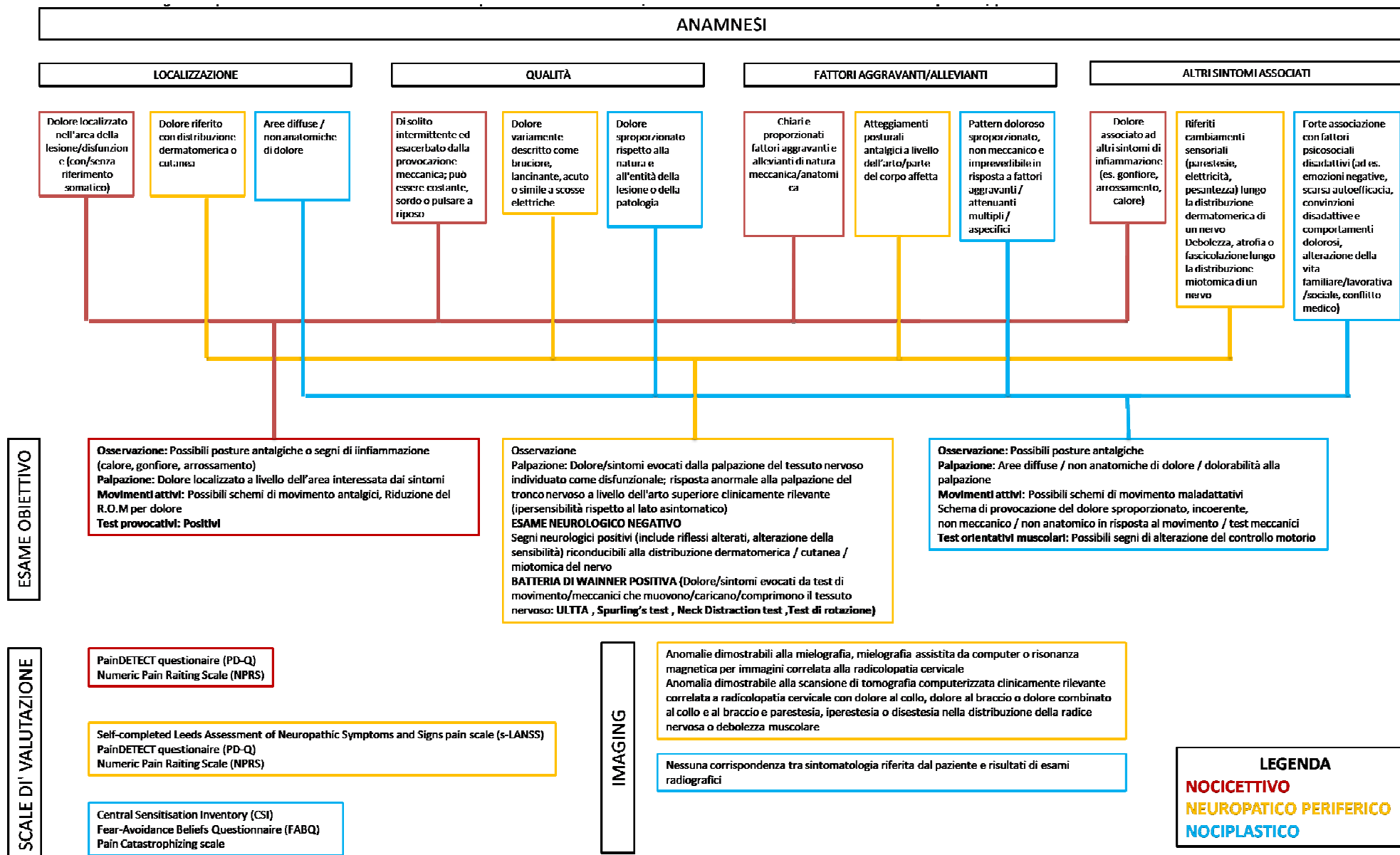


Immagine 4. Ragionamento clinico basato sui meccanismi di dolore in pazienti con Neck Pain (Parte 2)



6. CONCLUSIONI

L'adozione di un modello di ragionamento clinico multidimensionale basato sui meccanismi di elaborazione del dolore per l'inquadramento dei disturbi muscoloscheletrici (di cui il Neck Pain aspecifico fa parte) nasce da molteplici esigenze, quali:

- Il recente sviluppo delle neuroscienze, il quale ha contribuito alla riconcettualizzazione della definizione di dolore, interpretabile come un'esperienza sensoriale generata dall'integrazione degli input che afferiscono dal dominio cognitivo, dal dominio emotivo e dal dominio somato-sensoriale a livello della neuromatrix (insieme delle aree corticali deputate all'elaborazione del dolore);^{4,5,6,7} tale revisione concettuale, sostenuta dalla presenza di diversi circuiti neurali attraverso cui gli stimoli potenzialmente pericolosi vengono trasmessi e modulati,⁷ ha portato a considerare il dolore come un fenomeno individuale, che ha differenti caratteristiche a seconda della persona interessata e dal contesto psico-socio-ambientale in cui vive.
- I limiti del modello biomedico, secondo cui è necessario giungere ad una diagnosi strutturale che giustifichi i sintomi del paziente e che non considera i fattori emotivi e psicologici come correlati allo sviluppo o alla manifestazione della malattia;^{11,25}
- La necessità da parte dei clinici di inquadrare correttamente la dimensione dei fattori che contribuiscono all'elaborazione dell'esperienza dolorosa individuale al fine di sviluppare strategie di intervento personalizzate e più efficaci.¹¹

Nonostante il crescente corpus di studi sui meccanismi del dolore^{8,9,10}, l'evidenza sui criteri diagnostici associati ai meccanismi del dolore nei pazienti con Neck Pain aspecifico è poco presente nella letteratura attuale. L'obiettivo di questo studio è stato quindi quello di individuare e sintetizzare i criteri clinici utilizzati e presenti in letteratura per classificare i pazienti con Neck Pain Aspecifico in funzione di tali meccanismi. Inizialmente sono stati identificati i sottogruppi individuati/utilizzati in letteratura per discriminare individui con Neck Pain aspecifico in funzione dei diversi meccanismi di elaborazione del dolore; successivamente si è cercato di riadattarli alle categorie proposte dalla IASP, sintetizzando i metodi clinici e di laboratorio utilizzati per discriminare le tre principali categorie di dolore (nocicettivo, neuropatico, nociplastico) e confrontandoli con quelli utilizzati dal modello proposto da Walton ed Elliot per i pazienti affetti da disturbi muscoloscheletrici. Per completezza sono stati riportati anche i valori di affidabilità e accordo dei metodi utilizzati in ciascuno studio incluso nella revisione. I risultati attuali suggeriscono che:

- i metodi clinici e di laboratorio utilizzati per discriminare le categorie di dolore individuate dagli studi inclusi nella revisione ben si adattano alle categorie di dolore proposte dalla IASP e al modello di

ragionamento clinico proposto da Walton ed Elliot per la classificazione dei pazienti con disturbi muscoloscheletrici;

- i fisioterapisti aventi familiarità con tale modello di classificazione sono in grado di fornire valutazioni affidabili circa il meccanismo di dolore predominante alla base del quadro sintomatologico di pazienti con Neck Pain aspecifico.
- i risultati degli studi potrebbero non essere generalizzati a fisioterapisti alle prime armi o comunque a clinici aventi meno familiarità con gli approcci basati sui meccanismi.

Nonostante i limiti emersi e discussi nei paragrafi precedenti, la ricerca sta ampiamente dimostrando il vantaggio clinico determinato dall'adozione di tale approccio per pazienti con disturbi muscolo-scheletrici, sia in termini di efficacia del trattamento sia in termini di soddisfazione del professionista della salute e del paziente.^{11,12,19} Gli studi di hanno dimostrato una maggiore riduzione del dolore a lungo termine in pazienti valutati e trattati utilizzando un modello di ragionamento clinico basato sui meccanismi di elaborazione del dolore rispetto a pazienti con la stessa condizione valutati e trattati seguendo un tradizionale modello biomedico/biomeccanico.^{26,27,11,18} Pertanto, tale modello di ragionamento clinico, finalizzato mediante la valutazione del paziente a individuare il meccanismo di elaborazione del dolore prevalente per proporre la strategia di trattamento più adeguata e personalizzata possibile, si fonda sui pilastri della pratica basata sull'evidenza: solide prove empiriche, esperienza clinica e valori dei pazienti (Sackett et al., 1996). Studi futuri che esamineranno l'utilità clinica delle classificazioni basate sui meccanismi di dolore in pazienti con Neck Pain aspecifico, con campioni di pazienti più grandi e vari esaminatori indipendenti, sono il passo successivo necessario per giustificare questo approccio per l'uso clinico.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Guzman J, Hurwitz EL, Carroll LJ, et al. A new conceptual model of neck pain: linking onset, course, and care: the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl):S14-S23. doi:10.1097/BRS.0b013e3181643efb
- ² Bogduk N. The anatomy and pathophysiology of neck pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011;22(3):367-vii. doi:10.1016/j.pmr.2011.03.008
- ³ Blanpied PR, Gross AR, Elliott JM, Devaney LL, Clewley D, Walton DM, Sparks C, Robertson EK. Neck Pain: Revision 2017. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 Jul;47(7):A1-A83. doi: 10.2519/jospt.2017.0302. PMID: 28666405.
- ⁴ Moseley GL, Arntz A. The context of a noxious stimulus affects the pain it evokes. *Pain*. 2007;133(1-3):64-71. doi:10.1016/j.pain.2007.03.002
- ⁵ Aydede M. Does the IASP definition of pain need updating? *Pain Reports* 2019 Aug 13;4(5):e777. doi: 10.1097/PR9.0000000000000777. PMID: 31875184; PMCID: PMC6882577.
- ⁶ Cohen, M., Quintner, J., & van Rysewyk, S. (2018). Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain reports*, 3(2), e634. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000634>
- ⁷ Garland EL. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care*. 2012;39(3):561-571. doi:10.1016/j.pop.2012.06.013
- ⁸ 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 ($\pm$ leg) pain. *Man Ther*. 2012;17(4):336-344. doi:10.1016/j.math.2012.03.013
- ⁹ Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 2 of 3: symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back ($\pm$ leg) pain. *Man Ther*. 2012;17(4):345-351. doi:10.1016/j.math.2012.03.003
- ¹⁰ Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 3 of 3: symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back ($\pm$ leg) pain. *Man Ther*. 2012;17(4):352-357. doi:10.1016/j.math.2012.03.002
- ¹¹ Walton DM, Elliott JM. A new clinical model for facilitating the development of pattern recognition skills in clinical pain assessment. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;36:17-24. doi:10.1016/j.msksp.2018.03.006
- ¹² Dewitte V, De Pauw R, Danneels L, Bouche K, Roets A, Cagnie B. The interrater reliability of a pain mechanisms-based classification for patients with nonspecific neck pain. *Braz J Phys Ther*. 2019;23(5):437-447. doi:10.1016/j.bjpt.2018.10.008
- ¹³ Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, et al. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl):S39-S51. doi:10.1097/BRS.0b013e31816454c8

-
- ¹⁴ Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990---2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211---1259.
- ¹⁵ Côté P, Wong JJ, Sutton D, et al. Management of neck pain and associated disorders: A clinical practice guideline from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*. 2016;25(7):2000-2022. doi:10.1007/s00586-016-4467-7
- ¹⁶ Evans G. Identifying and treating the causes of neck pain. *Med Clin North Am*. 2014;98(3):645-661. doi:10.1016/j.mcna.2014.01.015
- ¹⁷ Campbell, James N, and Richard A Meyer. "Mechanisms of neuropathic pain." *Neuron* vol. 52,1 (2006): 77-92. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.021
- ¹⁸ Cohen, Steven P, and Jianren Mao. "Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 348 f7656. 5 Feb. 2014, doi:10.1136/bmj.f7656
- ¹⁹ Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129-136. doi:10.1126/science.847460
- ²⁰ Chimenti, Ruth L et al. "A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain." *Physical therapy* vol. 98,5 (2018): 302-314. doi:10.1093/ptj/pzy030
- ²¹ Smith, Robert C et al. "An evidence-based patient-centered method makes the biopsychosocial model scientific." *Patient education and counseling* vol. 91,3 (2013): 265-70. doi:10.1016/j.pec.2012.12.010
- ²² Liu, Richard et al. "Classification and Treatment of Chronic Neck Pain: A Longitudinal Cohort Study." *Regional anesthesia and pain medicine* vol. 42,1 (2017): 52-61. doi:10.1097/AAP.0000000000000505
- ²³ Tampin, Brigitte et al. "Inter-therapist agreement in classifying patients with cervical radiculopathy and patients with non-specific neck-arm pain." *Manual therapy* vol. 17,5 (2012): 445-50. doi:10.1016/j.math.2012.05.001
- ²⁴ Tampin, Brigitte et al. "Identification of neuropathic pain in patients with neck/upper limb pain: application of a grading system and screening tools." *Pain* vol. 154,12 (2013): 2813-2822. doi:10.1016/j.pain.2013.08.018
- ²⁵ Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129-136. doi:10.1126/science.847460
- ²⁶ Chimenti, Ruth L et al. "A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain." *Physical therapy* vol. 98,5 (2018): 302-314. doi:10.1093/ptj/pzy030
- ²⁷ Smith, Robert C et al. "An evidence-based patient-centered method makes the biopsychosocial model scientific." *Patient education and counseling* vol. 91,3 (2013): 265-70. doi:10.1016/j.pec.2012.12.010