



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

Whiplash e stress: una scoping review

Candidato:

Dott. Capitani Gianmarco

Relatore:

Dott. FT OMPT Colombi Andrea

INDICE

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE.....	6
QUESITO DI REVISIONE.....	9
CRITERI DI ELLEGGIBILITA'	10
MATERIALI E METODI.....	11
RISULTATI.....	12
DISCUSSIONE.....	26
CONCLUSIONI.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	32

ABSTRACT

Obiettivo: L'obiettivo di questa scoping review è capire che tipo di evidenze sono attualmente presenti in letteratura riguardo la relazione tra il Whiplash e la sindrome da stress post-traumatico, con particolare attenzione a epidemiologia, definizioni e diagnosi di entità cliniche correlate, e ai meccanismi neurobiologici alla base della relazione.

Introduzione: Il whiplash è un evento traumatico da cui scaturiscono diversi sintomi, di cui il principale è il dolore cervicale, che rientrano nella categoria dei “whiplash associated disorders” (WAD). A questi spesso si associano sintomi concomitanti di un disturbo da stress post-traumatico (PTSD), che consiste in una risposta maladattativa al trauma. Si pensa che questa possa essere un fattore prognostico negativo importante per il decorso dei sintomi di WAD e che possa avere un ruolo nella cronicizzazione dei sintomi, per cui è fondamentale tenerla in considerazione nel piano terapeutico, eventualmente richiedendo anche un referral psicologico.

Criteri di inclusione: La revisione include gli studi, primari e secondari, che analizzano soggetti che hanno sviluppato sintomi conseguenti ad un whiplash, e soffrono di disturbi da stress post-traumatico o altri sintomi correlati allo stress dell'incidente. Sono esclusi quelli che comprendono soggetti con fratture o dislocazioni cervicali (whiplash di grado IV) o hanno segni o sintomi neurologici.

Materiali e metodi: La ricerca degli studi da includere nella revisione è stata condotta sui database online MEDLINE, SCOPUS e PsycInfo. È stata effettuata una ricerca preliminare al fine di trovare studi inerenti all'argomento, da cui sono state prese parole chiave utilizzate poi per la stringa di ricerca della revisione. La ricerca ha considerato esclusivamente studi in lingua inglese, mentre non sono stati applicati vincoli temporali.

Risultati: Degli 820 articoli iniziali ottenuti con la ricerca dai vari database, 18 sono stati inclusi nella revisione, di cui la maggior parte sono studi osservazionali. Sono stati ottenuti dati riguardanti definizioni e criteri diagnostici di entità cliniche come il PTSD, la prevalenza di PTSD in una popolazione di soggetti che hanno subito un whiplash e i principali meccanismi neurobiologici correlati allo stress che potrebbero sottostare all'insorgenza, ma soprattutto alla cronicizzazione dei sintomi di WAD.

Conclusioni: In soggetti che hanno subito un whiplash è comune trovare segni di stress post-traumatico. Lo stress sembra avere un'influenza sulla cronicizzazione del dolore, perciò è necessario tenere in considerazione gli aspetti psicologici in pazienti con sintomi di WAD.

INTRODUZIONE

Il whiplash è l'evento traumatico che non richiede ospedalizzazione più comune tra quelli conseguenti a collisioni tra veicoli a motore ("Motor Vehicle Crashes", MVC), con un'incidenza annuale fino a 300 casi ogni 100.000 persone. Il recupero è altamente variabile, si stima infatti che fino al 50% dei soggetti che sono andati incontro a whiplash continuano a riportare dolore e altri sintomi correlati a 1 anno di distanza dal trauma¹. Anche per questo motivo, il whiplash è associato ai costi più alti tra tutti i traumi avvenuti in MVC. Il carico economico annuale delle lesioni da whiplash nel Nord America, in base a costi dell'assistenza sanitaria, perdita di produttività, sostituzione del salario e contenzioso, è stato stimato di oltre \$250 miliardi. Tra il 15 e il 20% dei casi risulta una permanente disabilità occupazionale².

Il termine "whiplash" fa riferimento al meccanismo traumatico, ovvero la rapida e improvvisa estensione e successiva flessione del tratto cervicale in seguito ad un tamponamento³, mentre tutti i sintomi correlati al whiplash, di cui il dolore cervicale è il più frequente e rilevante, rientrano nella definizione di "whiplash associated disorders" (WAD)⁴. Il WAD è perciò una condizione post-traumatica, complessa e che ancor di più di altre problematiche muscoloscheletriche va valutata in un'ottica biopsicosociale.

Ai sintomi di WAD si associano frequentemente sintomi concomitanti di un disturbo post-traumatico da stress ("posttraumatic stress disorders", PTSD), descritto in letteratura a volte anche come sindrome da stress post-traumatico (PTSS), che potrebbe costituire un ostacolo per gli effetti del trattamento⁵. Secondo la quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5), il PTSD è una risposta maladattativa ad un trauma caratterizzata da sintomi di intrusione, di evitamento, alterazioni negative di umore e cognizioni, e ipervigilanza⁶. Si pensa che possa avere una prevalenza del 10-25% tra i soggetti che hanno subito un trauma da MVC⁷.

Le linee guida australiane raccomandano infatti di valutare in anamnesi le aspettative di recupero e la presenza di sintomi da stress post-traumatico: moderati livelli di sintomatologia suggeriscono l'importanza di fare un referral con valutazione psicologica da un professionista con esperienza nella gestione dello stress post-traumatico⁸.

Per quanto riguarda la classificazione dei sintomi da whiplash e da associato PTSD in base al loro decorso clinico, Sterling et al. (2010) hanno identificato 3 pattern predittivi di recupero (descritti in letteratura come "trajectories") dei sintomi e della disabilità nei 12 mesi seguenti il trauma: nel 45% dei casi il soggetto inizialmente avrà dolore e disabilità più

lievi e andrà incontro a recupero completo; con il 39% di probabilità, si avrà all'inizio dolore e disabilità moderati, con recupero fino a livelli più bassi, e nel 16% dei casi soffrirà di grave dolore e disabilità iniziali, che persistono a livelli cronici medio-gravi. In termini di outcomes complessivi la maggior parte (si parla qui del 55% dei soggetti) tendono ad avere sintomi persistenti a distanza di 1 anno⁹. Ravn et al. (2019) hanno ripreso questa classificazione, suddividendo anche loro i pazienti che hanno subito un whiplash in 3 “trajectories”, e ottenuto i seguenti dati: la maggior parte (75.1%) rientrano nella “resilient trajectory”, i quali col tempo arrivano ad avere sintomi lievi o assenti di PTSD; una “recovering trajectory” (10.0%) con iniziali alti livelli che vanno poi a diminuire a livelli sostanzialmente più bassi, e una “chronic trajectory” (14.9%) con iniziali alti livelli di sintomi da PTSD e un piccolo, ma significativo aumento nel tempo⁵.

Diversi autori sostengono che il PTSD è una conseguenza del trauma alla stessa maniera del WAD, e che perciò rappresenti una comorbidità, fondamentale da tenere in considerazione nel piano terapeutico^{1, 4}. Tuttavia, Bunzli et al. nel 2019 hanno pubblicato uno studio qualitativo in cui si ipotizzava che quelli che vengono tuttora etichettati come sintomi da stress post-traumatico, fossero in realtà il risultato del dolore cervicale e della disabilità associata protratti per un periodo di tempo medio-lungo e sostenuti da fattori psicosociali. A sostegno di questa ipotesi, secondo gli autori, c'è il fatto che sintomi da ipervigilanza come difficoltà a dormire, disturbi della concentrazione e irritabilità, riconducibili a sintomi da PTSD, possono manifestarsi anche senza un trauma e sono spesso presenti in soggetti che soffrono di cervicaglia non associata ad alcuno specifico trauma. Il problema per cui è stata sollevata la questione è che c'è il rischio in questi casi di sovradiagnosticare questa problematica in chi soffre di dolore al collo e disabilità ed ha subito un whiplash: questo può infatti avere delle conseguenze psicologiche negative, oltre che aumentare il rischio di proporre al paziente referral non necessari e somministrare trattamenti inappropriati con implicazioni economiche importanti, mentre questi pazienti andrebbero gestiti semplicemente con la fisioterapia¹⁰.

Il PTSD, o più in generale gli aspetti psicologici negativi, potrebbero costituire un importante fattore prognostico negativo per il recupero del paziente, il che è un aspetto fondamentale da analizzare soprattutto alla luce del fatto che gran parte dei pazienti vanno incontro ad una cronicizzazione dei sintomi. Una sola revisione sistematica in letteratura si è occupata di analizzare questo aspetto: Campbell et al. (2018) hanno trovato moderati livelli di evidenza a supporto dell'associazione tra aspettative negative di recupero, sintomi da stress post-traumatico e coping passivo, e la cronicizzazione del WAD¹¹. Livelli clinici

elevati di sintomi da PTSD sono stati associati anche ad un aumento di dolore e disabilità, e angoscia in soggetti con WAD^{12, 13, 14}.

La catastrofizzazione del dolore sembra essere uno dei più robusti predittori psicosociali di un recupero problematico a seguito di whiplash. È stata definita a grandi linee come un atteggiamento negativo esagerato nei confronti di un dolore effettivo o anticipato, che comprende elementi di ruminazione, ingrandimento, e sensazione di impotenza². Diversi studi cross-sezionali e prospettici hanno mostrato che la catastrofizzazione del dolore è associata ad outcomes negativi severi sulla salute generale e sulla salute mentale in individui che avevano subito un whiplash^{15, 16, 17}. In particolare, sembra che la catastrofizzazione del dolore sia fortemente correlata alla depressione e ai sintomi da stress post-traumatico².

A sostegno della rilevanza che la paura e la catastrofizzazione conseguenti al trauma hanno sui sintomi tipici del whiplash, Castro et al. (2000) hanno visto che in un gruppo di soggetti sottoposti ad un tamponamento placebo, il 20% circa di loro ha sviluppato dolore a livello cervicale entro pochi giorni. Addirittura, il dolore era presente maggiormente in quei soggetti che tendevano a soffrire di disturbi psicosomatici¹⁸.

Dunque, questa scoping review nasce dall'esigenza di capire quali evidenze sono presenti in letteratura in merito alla relazione tra il whiplash e lo stress. Si ha la necessità di fare chiarezza riguardo a entità cliniche correlate allo stress come il PTSD, quali criteri diagnostici affidabili disponiamo per individuarle e quali sono i meccanismi neurobiologici che possono sostenere la relazione.

QUESITO DI REVISIONE

La revisione si occupa di analizzare le comorbidità correlate allo stress nei soggetti che hanno subito un whiplash conseguente ad un incidente stradale, soprattutto per quanto riguarda epidemiologia, classificazioni, definizioni e criteri diagnostici, e infine i meccanismi neurobiologici alla base della relazione tra whiplash e stress. Viene indagata quindi la presenza e il ruolo delle sindromi da stress post-traumatico, come fattori che possono inficiare gli outcome dei sintomi che rientrano sotto la definizione di “whiplash associated disorders”.

CRITERI DI ELEGGIBILITA'

PARTECIPANTI

La revisione considererà gli studi che includono partecipanti che hanno subito un whiplash in un incidente stradale e che hanno sviluppato sintomi, tra cui il dolore cervicale e altri che rientrano nella definizione di “whiplash associated disorders”. Vengono esclusi tutti gli studi che comprendono soggetti con confermata frattura o dislocazione del rachide cervicale (whiplash di grado IV) o con segni e sintomi neurologici.

CONCETTO

Il principale concetto di interesse di questa revisione riguarda lo stress correlato all'evento traumatico e alla sintomatologia associata, conseguenza di quella che viene descritta in letteratura come “sindrome da stress post-traumatico”. Vengono presi in considerazione tutti gli studi contenenti informazioni riguardanti epidemiologia, classificazioni, definizioni, criteri diagnostici e meccanismi neurobiologici di entità cliniche associate allo stress post-traumatico.

CONTESTO

Non vengono inseriti criteri di esclusione inerenti al contesto, ovvero per quanto riguarda il setting, fattori culturali, caratteristiche di genere o di razza dei partecipanti.

TIPI DI FONTI

Questa scoping review includerà studi primari, come RCT, trial clinici non randomizzati e case reports, studi osservazionali analitici, ovvero studi di coorte, case-control o trasversali, ma anche studi secondari quali revisioni sistematiche e meta-analisi che rispetteranno i criteri di inclusione.

MATERIALI E METODI

La scoping review sarà condotta seguendo la metodologia per le scoping review proposta dal Joanna Briggs Institute (JBI).

STRATEGIA DI RICERCA

È stata effettuata inizialmente una ricerca preliminare sulla banca dati PubMed/MEDLINE al fine di raccogliere informazioni approssimative su quali tipi di studi si trovino in letteratura attualmente sull'argomento da analizzare. Sono stati scelti gli articoli rilevanti sulla base del titolo e dell'abstract, e le parole chiave trovate nei titoli e negli abstract sono state poi utilizzate per sviluppare una stringa di ricerca che andrà a rilevare gli studi da includere nella revisione. La ricerca di questi studi è stata condotta sui database MEDLINE, SCOPUS e PsycInfo.

Sono stati presi in considerazione solo studi in lingua inglese, mentre non sono stati applicati vincoli temporali alla ricerca.

RISULTATI

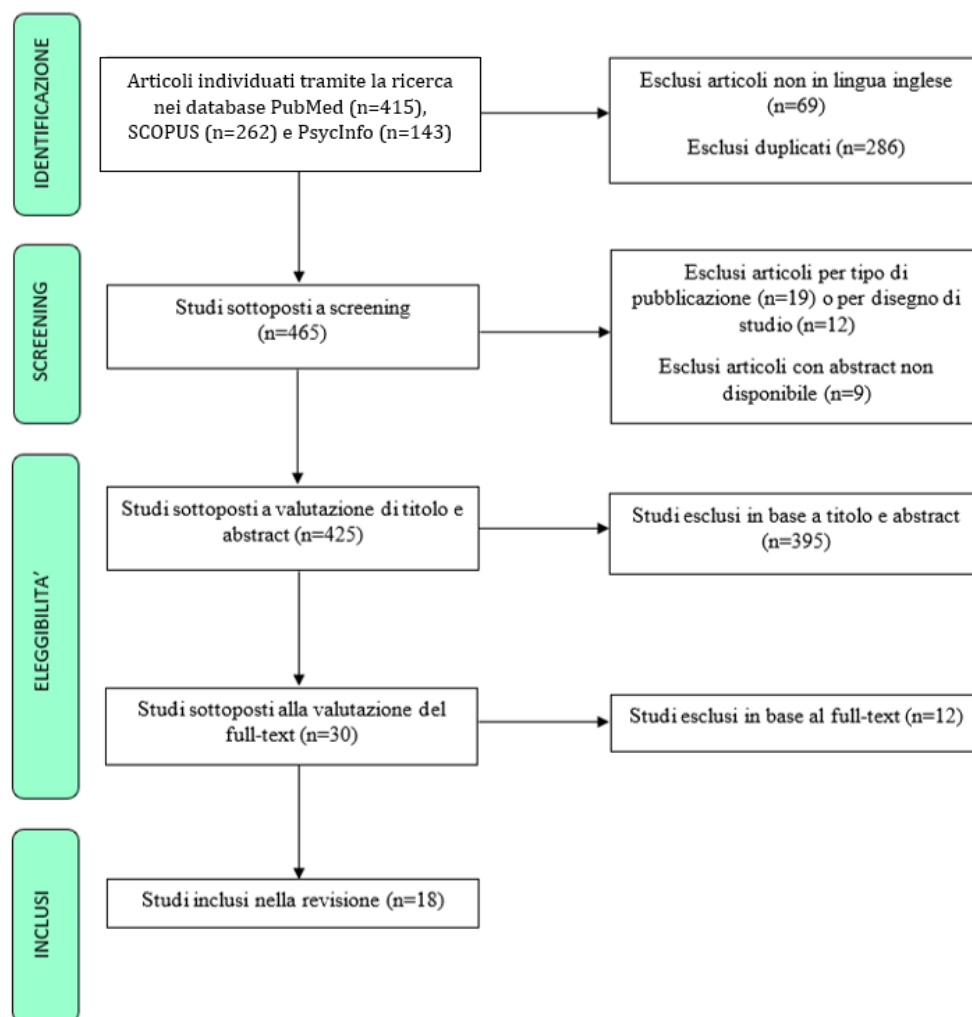


FIG.1 Flow-chart del processo di selezione degli studi.

Sono stati trovati in totale 820 articoli nei database PubMed, SCOPUS e PsycInfo. Da questi sono stati rimossi i duplicati e gli studi non in lingua inglese. I restanti 465 sono stati sottoposti a screening sulla base inizialmente di titolo e abstract, successivamente sono stati selezionati quelli che rispettavano i criteri di eleggibilità in base al full-text. Alla fine, sono stati inclusi nella revisione 18 articoli. La maggior parte di questi erano studi osservazionali, di cui 4 studi di coorte, 4 studi trasversali e 2 case-control; gli altri articoli erano studi sperimentali (n=2), revisioni narrative (n=5) e 1 revisione sistematica con meta-analisi. La flow-chart del processo di selezione degli studi è riportata in FIG. 1.

Per quanto riguarda i sintomi che si manifestano comunemente dopo un whiplash, questi rientrano nella definizione di WAD. Poorbaugh et al. (2008), invece, propongono un'altra definizione aggiuntiva: in questa revisione si parla di "Late Whiplash Syndrome", ovvero un disordine caratterizzato da una serie di manifestazioni cliniche che includono dolore e rigidità al collo, cefalea persistente, vertigini ("dizziness"), parestesie agli arti superiori, e sequele psicologiche e emozionali che persistono per più di 6 mesi dopo un whiplash¹⁹.

Non è emersa una definizione univoca neanche a proposito dell'associazione tra stress e i sintomi di WAD.

In seguito a "Motor Vehicle Collision" è comune trovare segni di PTSD, ovvero quei disordini correlati allo stress conseguente ad un trauma²⁰.

Secondo quanto riportato nella quarta edizione del "Diagnostic and statistical manual of mental disorders", il PTSD insorge quando una persona vive un'esperienza traumatica e in seguito a questa sviluppa i seguenti sintomi: rivivere l'evento, evitamento degli stimoli del trauma e sintomi persistenti di aumentato "arousal". In particolare, si parla di PTSD acuto quando i sintomi persistono da 1 a 3 mesi dopo l'evento traumatico, mentre si definisce cronico quando persistono per più di 3 mesi²¹.

L'incidenza di sintomi da stress post-traumatico in seguito a whiplash riportata in letteratura è molto variabile. Alcuni autori indagano la presenza di PTSD nei pazienti che manifestano sintomi di WAD, mentre altri prendono in considerazione gruppi di pazienti che hanno subito un whiplash, a prescindere dal fatto che abbiano o meno sintomi al collo.

Molti studi suggeriscono che, in seguito a MVC, tra il 10% e il 16% dei soggetti soffriranno di PTSD²⁰. Nello studio di Dunne-Proctor et al. (2016), al 45.8% dei partecipanti con WAD cronico è stata fatta diagnosi di PTSD. Il gruppo con diagnosi di PTSD ha mostrato inoltre un arousal significativamente maggiore rispetto al gruppo senza PTSD¹³.

Andersen et al. (2011) hanno trovato che, secondo i criteri del DSM-IV, il 38.8% dei partecipanti allo studio che avevano sintomi da WAD avevano anche un PTSD²². Infine, nello studio di Kenardy & Dunne (2011), sintomi clinicamente significativi da PTSD sono stati riscontrati in più del 50% dei pazienti che ricevono trattamenti per il dolore cronico dopo un MVC²¹.

Nei soggetti che hanno subito un whiplash si manifesta un iniziale "psychological distress" a prescindere dagli outcome a 6 mesi. Ci sono dei fattori psicologici presenti esclusivamente nel gruppo con sintomi moderati-gravi: solo in questo gruppo, a 1 mese dal trauma, sono stati riportati alti valori alla scala IES che indicano una moderata reazione da stress post-traumatico²³.

Durante il primo anno dal trauma, il PTSD si manifesta in circa il 11% dei sopravvissuti ad un incidente d'auto, i quali mostrano segni di intrusione, evitamento e arousal emozionale²⁴. A 5 anni dal whiplash, l'incidenza di stress post-traumatico sembra essere molto alta, intorno al 70% dei soggetti. Non sono state osservate differenze di genere significative per quanto riguarda il punteggio totale della scala IES, né per le sotto-scale dell'intrusione e dell'evitamento^{25, 26}. Un altro studio precedente, invece, riportava un'incidenza molto più bassa, intorno al 6% a 5 anni dal trauma²⁷.

Castro et al. (2005) in uno studio sperimentale hanno ricreato le condizioni per cui un gruppo di soggetti sono stati sottoposti ad un tamponamento placebo, cioè è stato fatto credere loro di aver subito un tamponamento senza che vi sia stato un effettivo stress meccanico. Il 20% dei soggetti del campione dello studio ha sviluppato sintomi di WAD entro i primi 3 giorni dopo l'esperimento. Si può dunque supporre che questi sintomi siano dovuti esclusivamente a fattori psicologici ed emotivi¹⁸.

Sono stati indagati poi i meccanismi neurobiologici alla base della relazione tra whiplash e stress.

Alcuni studi hanno valutato l'effetto che potrebbe avere la risposta autonoma conseguente al trauma e al dolore correlato ad esso sulla modulazione dell'analgesia endogena. De Kooning et al. (2013) hanno trovato nel gruppo dei pazienti con WAD cronico una riduzione della soglia del dolore alla pressione e una disfunzione nel sistema di modulazione dell'analgesia endogena rispetto al gruppo di controllo, ma nessuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'attività del sistema nervoso autonomo. Dunque la risposta autonoma al dolore sembra non essere correlata all'alterazione dell'analgesia endogena²⁸. Risultati simili vengono riportati in un altro studio, in cui non sono state trovate differenze nell'attività del sistema nervoso autonomo tra soggetti con WAD acuto, soggetti con WAD cronico e gruppo di controllo, per cui non c'è correlazione tra questa e la disfunzione dell'analgesia endogena o la riduzione della soglia di dolore alla pressione²⁹. Questi dati sono in contrasto con quelli di uno studio precedente, in cui si riportava che il gruppo in cui si era trovata una risposta da stress post-traumatico mostrava livelli significativamente più bassi per quanto riguarda la soglia di dolore alla pressione, al calore e al freddo al nervo mediano rispetto al gruppo senza segni di stress post-traumatico; inoltre, il gruppo con PTSR persistente ha mostrato inoltre una vasocostrizione periferica alterata rispetto all'altro gruppo³⁰.

Il dolore o i sintomi insorti in seguito a whiplash probabilmente sono il risultato di processi sia di sensibilizzazione periferica che di sensibilizzazione centrale. I pazienti con WAD

cronico vanno incontro a fenomeni di adattamento neurofisiologico sia centrali che periferici. La sensibilizzazione centrale, inoltre, sembra essere influenzata sia da fattori nocicettivi che da aspetti psicologici¹⁹. La sensibilizzazione centrale e la plasticità neuronale contribuiscono al mantenimento del dolore cronico. Sia fattori psicologici che fattori fisici giocano un ruolo nel decorso del recupero da un whiplash: i fattori psicologici sono determinanti nella sensibilizzazione centrale ma da soli non bastano a sostenere il dolore, è necessaria la presenza anche di fattori fisici. Tuttavia, i disturbi psicologici possono anche essere secondari al dolore cronico quindi non sappiamo quanto possano essere correlati all'insorgenza del dolore³¹.

Sono stati proposti diversi meccanismi che potrebbero spiegare l'aumentato rischio di sviluppare stress post-traumatico in seguito ad uno stressor. Sembra che i sistemi HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) e LC/NE (locus coeruleus/norepinefrina) siano coinvolti nella modulazione della risposta allo stress, e una eccessiva attivazione di questi potrebbe contribuire allo sviluppo di PTSD²⁰. Secondo Davis (2013) nel whiplash cronico sono presenti una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) in termini di ridotta reattività e un'aumentata soppressione dei feedback negativi³¹. Anche dalla revisione di McLean del 2011 emerge un possibile contributo dei sistemi fisiologici dello stress nel dolore da WAD, in particolare si parla qui della transizione in dolore cronico. I sistemi catecolaminergici influenzano il dolore: nell'uomo la produzione eccessiva di catecolamine può provocare sindromi dolorose articolari, mentre una loro riduzione può dare benefici sul dolore. Si potrebbe ipotizzare che variazioni genetiche che alterano i livelli di catecolamine possano influenzare gli outcome in seguito a MVC. Un altro possibile sistema coinvolto nei sintomi da WAD è l'asse HPA, le cui alterazioni porterebbero a variazioni dei livelli di cortisolo che influiscono sullo sviluppo di dolore con meccanismi sia centrali che periferici. Anche le vie serotoninergiche del midollo spinale potrebbero essere coinvolte nella modulazione della nocicezione³².

Nome studio	Primo autore/anno di pubblicazione	Paese di provenienza	Tipo di studio	Outcomes	Obiettivo	Risultati chiave
Autonomic response to pain in patients with chronic whiplash associated disorders	De Kooning, 2013	Belgio	Studio case-control	Misura funzione autonoma: BVP, sensori di conduzione cutanea, HR	Indagare la risposta autonoma nei soggetti con CWAD e la correlazione con la EPM (Endogenous Pain Modulation).	Simile risposta autonoma tra i due gruppi: no associazione tra analgesia endogena e risposta autonoma.
Endogenous pain inhibition is unrelated to autonomic responses in acute whiplash-associated disorders.	De Kooning, 2015	Belgio	Studio case-control	Misura funzione autonoma: BVP, sensori di conduzione cutanea, HR	Indagare la risposta autonoma nei pazienti con WAD e la correlazione con la EPM.	L'analgesia endogena disfunzionale e la riduzione della PPT (Pressure Pain Threshold) sembra non correlata alla risposta autonoma al dolore nel WAD. I 3 gruppi avevano simili risposte autonome al dolore.
Late whiplash syndrome: a clinical science approach to evidence-based diagnosis and management.	Poorbaugh, 2008	USA	Revisione	/	Chiarire definizione, valutazione e trattamento della "Late whiplash syndrome".	La "Late Whiplash Syndrome" è stata descritta come un disturbo caratterizzato da un insieme di profili clinici che includono dolore cervicale e rigidità, cefalea persistente, vertigini, parestesie agli arti superiori e sequele psicologiche ed emotive che persistono per più di 6 mesi dopo un whiplash. I pazienti con WAD cronico vanno incontro a

						fenomeni di adattamento neurofisiologico sia centrali che periferici. La sensibilizzazione centrale è influenzata sia da fattori nocicettivi che da aspetti psicologici. Tutti i pazienti con whiplash mostrano segni di “psychological distress”. Inoltre i pazienti con sintomi medio-gravi soffrivano di maggior “psychological distress”.
Long-term outcome of motor vehicle accident injury.	Mayou, 1997	Regno Unito	Studio trasversale	Questionari non specificati	Stabilire la prevalenza di PTSD a 5 anni dall'incidente.	A 5 anni dal whiplash, il 6% di soggetti mostrano segni di PTSD.
Mechanisms of chronic pain from whiplash injury.	Davis, 2013	USA	Revisione	/	Indagare i meccanismi che sostengono il dolore cronico nei pz che hanno subito un whiplash.	Sia fattori psicologici che fattori fisici giocano un ruolo nel decorso del recupero da un whiplash. I fattori psicologici sono determinanti nella sensibilizzazione centrale ma da soli non bastano a sostenere il dolore. I disturbi psicologici possono anche essere secondari al dolore cronico. Nel whiplash cronico sono presenti una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) in termini di ridotta reattività e un'aumentata soppressione dei feedback negativi. Anche la sensibilizzazione centrale e la

						plasticità neuronale contribuiscono al mantenimento del dolore cronico.
No stress--no whiplash? Prevalence of "whiplash" symptoms following exposure to a placebo rear-end collision.	Castro, 2001	Germania	Studio sperimentale	Freiburger Personality Inventory (FPI)	Indagare la prevalenza con cui si manifestano sintomi di WAD in soggetti che ricevono un tamponamento placebo.	Un tamponamento placebo è in grado di far insorgere sintomi di WAD in circa il 20% dei soggetti esposti. Tra questi, i soggetti che hanno sviluppato sintomi immediatamente dopo la collisione placebo hanno mostrato maggiori livelli di disturbi psicosomatici. I soggetti invece che hanno sviluppato sintomi dopo 3 giorni soffrivano di maggiore instabilità emotiva.
Post-traumatic stress, depression, and community integration a long time after whiplash injury.	Stålnacke, 2010	Svezia	Studio trasversale	Visual analogue scale (VAS), Beck depression inventoryII (BDI-II), Impact of event scale (IES), Community integration questionnaire (CIQ)	Investigare la relazione tra dolore, stress post-traumatico, depressione e integrazione nella comunità in una popolazione di soggetti che hanno subito un whiplash 5 anni prima.	A distanza di 5 anni dall'evento traumatico, il 70% dei soggetti ha riportato sintomi da stress post-traumatico. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i maschi e le femmine nel punteggio della scala IES.

Psychiatric consequences of road traffic accidents.	Mayou, 1993	Regno Unito	Studio di coorte	I sintomi di PTSD vengono indagati tramite un'intervista a 3 mesi e a 1 anno.	Determinare le conseguenze psichiatriche dell'essere vittima di un incidente stradale.	Il PTSD si manifesta in circa il 11% dei sopravvissuti ad un incidente d'auto durante il primo anno dopo il trauma, i quali mostrano segni di intrusione, evitamento e arousal emozionale.
Psychological impact of injuries sustained in motor vehicle crashes: systematic review and meta-analysis	Craig, 2016	Australia	Revisione sistematica e meta-analisi	/	Determinare l'impatto psicologico dei traumi fisici associati a "Motor Vehicle Crash".	I soggetti con WAD hanno valori di "psychological distress" significativamente più alti rispetto ai controlli sani.
Relationship between posttraumatic stress disorder symptoms and the course of whiplash complaints.	Buitenhuis, 2006	Olanda	Studio di coorte	Self-Rating Scale for PTSD (SRS-PTSD)	Investigare la relazione tra i sintomi di disturbo da stress post-traumatico e la presenza, l'intensità e la durata dei sintomi al collo in seguito a incidente stradale.	In una popolazione di soggetti che hanno subito un incidente stradale, a 1, 6 e 12 mesi i segni di PTSD erano più prevalenti nel gruppo di soggetti che presentavano sintomi di WAD. La presenza di PTSD è stata associata ad una maggiore severità dei sintomi alla valutazione a 1 e 6 mesi, mentre non è stata trovata correlazione a 12 mesi.

Relationship between symptoms and psychological factors five years after whiplash injury.	Stålnacke, 2009	Svezia	Studio trasversale	Visual analogue scale (VAS), Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire (RPQ), Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Impact of Event Scale (IES), Availability of Social Interaction (AVSI), Availability of Attachment (AVAT), LiSat-11	Definire la frequenza dei sintomi e i fattori psicologici in soggetti a 5 anni da un whiplash; studiare la relazione tra sintomi e fattori psicologici; esaminare differenze di genere in questa relazione.	A 5 anni dall'evento traumatico, il 70% dei soggetti dello studio hanno riportato la presenza di una PTSR. Non sono state trovate differenze di genere significative.
The development of persistent pain and psychological morbidity after motor vehicle collision: integrating the potential role of stress response systems into a biopsychosocial	McLean, 2005	USA	Revisione	/	Proporre un modello biopsicosociale per lo sviluppo di sindromi dolorose post-traumatiche che enfatizzi l'importanza	Il PTSD, cioè il disturbo correlato allo stress, è comune in seguito a "Motor vehicle collision". Per fare diagnosi di PTSD, un individuo deve avere 3 distinti tipi di sintomi correlati

model.					dell'interazione tra processi neurobiologici centrali e fattori cognitivo-comportamentali.	all'evento traumatico per almeno un mese: rivivere l'evento ("psychological distress" a ciò che lo espone ai ricordi), evitamento di ciò che fa rivivere l'evento, e l'ipereccitabilità. Molti studi suggeriscono che in seguito a MVC tra il 10% e il 16% dei soggetti soffriranno di PTSD. Sono stati proposti diversi meccanismi che potrebbero spiegare l'aumentato rischio di sviluppare PTSD in seguito ad uno stressor. Sembra che i sistemi HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) e LC/NE (locus coeruleus/norepinefrina) siano coinvolti nella modulazione della risposta allo stress, e una eccessiva attivazione potrebbe comportare lo sviluppo di PTSD.
The development of psychological changes following whiplash injury.	Sterling, 2003	Australia	Studio di coorte	Neck Disability Index (NDI), General Health Questionnaire 28 (GHQ-28), TAMPA Scale of Kinesophobia (TSK), Impact of Events	Investigare sulle differenze nei fattori psicologici tra chi va incontro a guarigione e chi invece riporta sintomi persistenti, e lo sviluppo longitudinale dei cambiamenti psicologici in seguito	Nei soggetti che hanno subito un whiplash si manifesta un iniziale "psychological distress" a prescindere dagli outcome a 6 mesi. Ci sono dei fattori psicologici presenti esclusivamente nel gruppo con sintomi moderati/gravi. Solo in questo gruppo, a 1 mese dal trauma, sono stati riportati alti valori alla scala IES che indicano una moderata reazione da stress post-traumatico.

				Scale (IES), Short Form 36 (SF-36)	a whiplash.	
The Impact of Posttraumatic Stress Disorder on Physiological Arousal, Disability, and Sensory Pain Thresholds in Patients With Chronic Whiplash.	Dunne-Proctor, 2016	Australia	Studio sperimentale	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders, Neck Disability Index (NDI), Short Form-36 Health Survey, Numerical rating scales (NRS), HR, pressione sanguigna sistolica e diastolica, pressure pain threshold (PPT), cold pain threshold (CPT)	Valutare l'impatto dei sintomi da PTSD nel WAD cronico.	Al 45.8% dei partecipanti con WAD cronico è stata fatta diagnosi di PTSD. Il gruppo con diagnosi di PTSD ha mostrato inoltre un arousal significativamente maggiore rispetto al gruppo senza PTSD.

The potential contribution of stress systems to the transition to chronic whiplash-associated disorders.	McLean, 2011	USA	Revisione	/	Presentare le evidenze a sostegno dell'ipotesi che i sistemi di risposta fisiologica allo stress siano correlati alla patogenesi di WAD.	I sistemi catecolaminergici influenzano il dolore: nell'uomo la produzione eccessiva di catecolammine può provocare sindromi dolorose articolari, mentre una loro riduzione può dare benefici sul dolore. Si potrebbe ipotizzare che variazioni genetiche che alterano i livelli di catecolammine possano influenzare gli outcome in seguito a MVC. Un altro possibile sistema coinvolto nei sintomi da WAD è l'asse HPA, le cui alterazioni porterebbero a variazioni dei livelli di cortisolo che influiscono sullo sviluppo di dolore con meccanismi sia centrali che periferici. Anche le vie serotoninergiche del midollo spinale sono coinvolte nella modulazione della nocicezione. Sono necessari, tuttavia, ulteriori studi che stabiliscano un'influenza di questi sistemi sul dolore cronico in pazienti con WAD.
The relationship between chronic whiplash-associated disorder and post-traumatic stress: attachment-anxiety may be a vulnerability factor.	Andersen, 2011	Danimarca	Studio trasversale	Revised Adult Attachment Scale (RAAS), Trauma Symptom Checklist - Revised (TSC-R), Harvard	Indagare la relazione tra la severità dei sintomi da WAD e i sintomi da PTSD.	Secondo i criteri del DSM-IV, il 38.8% tra i partecipanti allo studio che avevano sintomi da WAD avevano anche un PTSD.

				Trauma Questionnaire part IV (HTQ), Whiplash Symptom Checklist (WSC)		
The relationship between sensory and sympathetic nervous system changes and posttraumatic stress reaction following whiplash injury--a prospective study.	Sterling, 2006	Australia	Studio di coorte	Pressure pain threshold (PPT), Cold pain threshold (CPT), heat pain threshold (HPT), Sympathetic vasoconstrictor reflex (SVR), Impact of Event Scale (IES), Neck Disability Index (NDI)	Investigare sulle differenze nella funzione del sistema nervoso simpatico in pazienti con whiplash con o senza PTSR	All'inizio dello studio il 31.5% dei partecipanti mostrava segni di PTSR moderato alla IES. A 6 mesi dal trauma solo nel 13% dei soggetti permanevano segni di PTSR. Il gruppo con PTSR persistente ha mostrato livelli significativamente più bassi di PPT, HPT e CPT al nervo mediano rispetto al gruppo senza PTSR. Il gruppo con PTSR persistente ha mostrato inoltre una vasocostrizione periferica alterata rispetto all'altro gruppo.
Traumatic injury and traumatic stress.	Kenardy, 2011	Australia	Revisione	/	Spiegare i meccanismi del dolore e dell'arousal e valutare il loro ruolo nello sviluppo	Il PTSD nasce quando una persona sperimenta un trauma e sviluppa dei sintomi di intrusione, evitamento degli stimoli connessi al trauma e aumentato arousal. Il PTSD si definisce acuto quando i sintomi

					di PTSD.	persistono da 1 a 3 mesi dopo l'evento traumatico e cronico quando durano più di 3 mesi. Sintomi clinicamente significativi da PTSD sono stati riscontrati in più del 50% dei pazienti che ricevono trattamenti per il dolore cronico dopo un MVC.
--	--	--	--	--	----------	--

DISCUSSIONE

In questa scoping review, sono state riepilogate le evidenze attualmente presenti in letteratura su ciò che concerne la correlazione tra lo stress post-traumatico e il whiplash. Si è deciso di utilizzare la scoping review come disegno di studio in quanto era necessario fare chiarezza sulle entità cliniche presenti su questo argomento, per quanto riguarda definizioni, classificazioni, epidemiologia, criteri diagnostici e meccanismi neurobiologici che potrebbero spiegare la relazione.

Studi epidemiologici indicano chiaramente che il PTSD sta diventando un problema sanitario importante e molto diffuso in tutto il mondo, poiché è in genere scarsamente diagnosticato e trattato e spesso provoca disabilità occupazionale, psichiatrica, medica e psicosociale, e costi elevati per i sopravvissuti, le loro famiglie e la società²¹.

In letteratura, troviamo solitamente la sigla WAD per identificare i segni e sintomi associati alla sfera dei disturbi conseguenti ad un whiplash. Solo in uno studio incluso nella revisione è stata fornita un'altra definizione inerente a questo contesto, ed è la "Late Whiplash Syndrome"¹⁹. Con questa definizione ci si riferisce all'insieme di segni e sintomi che comprendono dolore e rigidità al collo, cefalea persistente, vertigini, parestesie agli arti superiori, e sequele psicologiche e emozionali, che persistono però per più di 6 mesi dopo un whiplash, a differenza del WAD che invece non contiene vincoli temporali.

Per quanto riguarda lo stress, invece, quando si parla di whiplash ci si riferisce allo stress post-traumatico, che nel DSM-5 rientra sotto l'etichetta diagnostica di PTSD e viene descritto come il disturbo post-traumatico caratterizzato da segnali di "avoidance", "intrusion", e "iperarousal"⁶. Si definisce acuto quando i sintomi durano da 1 a 3 mesi dopo il trauma, mentre si parla di PTSD cronico se persistono per più di 3 mesi. In alcuni casi si utilizzano altre sigle, come PTSR ("post-traumatic stress reaction", o "posttraumatic stress reaction")^{26, 30}, ma ci si rifà sempre ai segni di stress tramite il questionario di valutazione IES come accade in tutti gli altri studi, per cui si utilizzano come sinonimi di PTSD.

Non è possibile estrapolare dati epidemiologici definitivi da questa revisione, in quanto gli studi che prendono in considerazione la prevalenza di PTSD spesso vengono svolti su popolazioni di pazienti con caratteristiche diverse tra loro. In particolare, diversi studi hanno come campione un gruppo di soggetti con WAD, quindi sintomatici, mentre altri analizzano soggetti che hanno subito un whiplash in passato, a prescindere dal fatto che abbiano o meno sintomi conseguenti ad esso.

In una revisione del 2005 viene riportato che la maggior parte degli studi fino a quel momento mostravano una prevalenza di PTSD in persone che sono andate incontro ad un MVC tra il 10 e il 16%²⁰. Questo dato è in linea con un successivo studio prospettico, in cui si osserva che sebbene all'inizio il 31% dei soggetti mostrino segni di PTSD, a 6 mesi la prevalenza scende al 13%³⁰. A 5 anni dal trauma, il PTSD sembra essere presente nel 70% circa dei soggetti^{25, 26}, anche se uno studio precedente riportava un dato molto inferiore²⁷.

Per i soggetti con WAD, a 1 anno dal trauma sono stati trovati valori di PTSD maggiori rispetto ai soggetti sani. Inoltre, la presenza di PTSD è stata associata ad una maggiore severità dei sintomi alla valutazione a 1 e 6 mesi, mentre non è stata trovata correlazione a 12 mesi¹². Nel WAD cronico, nei vari studi la prevalenza di PTSD sembra essere tra il 39% e il 50% circa dei soggetti^{13, 21, 22}.

È evidente come i disturbi psicologici conseguenti allo stress del trauma abbiano un ruolo importante nella genesi del dolore acuto a seguito del whiplash o nella cronicizzazione dei sintomi, che possono perdurare anche per molti anni: diversi studi riportano come, a 5 anni dal trauma, un ingente numero di pazienti mostri ancora segni rilevanti di PTSD e sintomi di WAD^{25, 26}. Un esempio della rilevanza che lo stress post-traumatico possa avere nell'insorgenza del dolore dopo un incidente stradale ci viene fornito da Castro et al.¹⁸, i quali hanno ricreato un MVC placebo: solo la convinzione di aver subito un incidente, senza che si sia verificato alcuno stress meccanico a livello della colonna cervicale, ha fatto sì che il 20% circa dei soggetti del campione di studio abbiano sviluppato dolore, di cui alcuni immediatamente dopo il trauma, altri entro i primi 3 giorni. Inoltre, è stata trovata una correlazione significativa nei soggetti che sviluppavano dolore con alcuni disturbi psico-emotivi: i soggetti con sintomi immediatamente dopo l'esperimento valori più alti (statisticamente significativi) nella sotto-scala dei disturbi psicosomatici della Freiburger Personality Inventory (FPI), mentre quelli che riportavano sintomi a 3 giorni avevano punteggi più alti, statisticamente significativi, nella sotto-scala dell'instabilità emotiva. Tuttavia, il campione di soggetti sottoposti allo studio era relativamente piccolo, in quanto comprendeva 51 soggetti: dunque, questo studio non ci fornisce un dato epidemiologico definitivo, anche alla luce della complessità del fenomeno in cui il dolore può essere influenzato da moltissimi altri fattori, ma ci dà un'idea della rilevanza che l'aspetto psicologico in molti casi può avere per la condizione clinica del paziente.

Da questo studio è emerso dunque che in alcuni casi i disturbi psicologici possono essere una condizione sufficiente per lo sviluppo di sintomi. Sappiamo però che sia i fattori psicologici, sia i fattori fisici giocano un ruolo nell'insorgenza o nella prognosi di sintomi

dovuti ad un whiplash. I fattori psicologici sono determinanti nello sviluppo di sensibilizzazione centrale, ma probabilmente da soli non bastano a sostenere la nociplasticità. Inoltre, va considerato che spesso questi sono secondari al dolore cronico, e non un fattore di rischio per il suo sviluppo in quanto compaiono in seguito³¹.

Sono stati trovati poi diversi studi che tentano di analizzare i meccanismi neurobiologici alla base della relazione tra i sintomi di WAD e lo stress conseguente al whiplash. Sono stati proposti alcuni meccanismi che potrebbero spiegare l'aumentato rischio di sviluppare PTSD in seguito ad uno stressor, in questo caso il trauma dell'incidente, alterando i processi neurobiologici che produrrebbero una risposta adattativa allo stress.

I pazienti con WAD cronico mostrano ipersensibilità diffusa associata a sensibilizzazione neurofisiologica, che comprende componenti sia di sensibilizzazione centrale che di sensibilizzazione periferica. Quest'ultima è il risultato della risposta infiammatoria alle lesioni tissutali provocate durante l'evento traumatico, che induce una sensibilizzazione delle fibre nervose periferiche. Di conseguenza, vengono attivati recettori "silenti" e viene innescata la produzione di nuovi recettori periferici: il sistema afferente nocicettivo diventa così più facilmente eccitabile, con sintomi diffusi che danno luogo ad una condizione più severa¹⁹. La sensibilizzazione centrale, invece, coinvolge anche i fattori psicologici. Il fenomeno della sensibilizzazione centrale può essere interpretato come un adattamento del sistema nervoso centrale a input nocicettivi periferici, che viene sostenuto anche da fattori psico-emotivi ma non può verificarsi senza che ci siano stimoli nocicettivi alla base. Il risultato di questo meccanismo è l'ipersensibilità che in clinica ritroviamo attraverso fenomeni come l'iperalgia e l'allodinia. Tutto ciò potrebbe spiegare in parte i sintomi di WAD, in cui sensibilizzazione periferica e disturbi da stress post-traumatico facciano sì che si sviluppi dolore cronico^{19, 31}.

A seguito della sensibilizzazione centrale, i soggetti con WAD vanno incontro ad una alterazione della modulazione endogena del dolore. Ci si è chiesto se ci fosse una relazione tra questa e una disfunzione del sistema nervoso autonomo legata al trauma, andando ad analizzare la risposta di questo sistema al dolore. Tuttavia, non è stata trovata una correlazione significativa tra i due fenomeni, ovvero la risposta autonoma al dolore non sembra influenzare la modulazione endogena del dolore in pazienti con WAD cronico^{28, 29}. Solo in uno studio è stata trovata un'influenza della risposta da stress post-traumatico sulla soglia di dolore a diversi stimoli al nervo mediano, e una vasocostrizione periferica alterata rispetto al gruppo di controllo³⁰.

Il sistema correlato allo stress che potrebbe avere un'influenza maggiore sui sintomi di WAD è probabilmente l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). In condizioni fisiologiche, uno stressor acuto innesca il rilascio di un fattore di rilascio della corticotropina, che attiva l'asse HPA ed è un neurotrasmettitore modulatore all'interno del sistema simpatico del locus coeruleus/norepinefrina (LC/NE), modulando il rilascio di cortisolo ed epinefrina. Questo e altri fattori supportano la risposta allo stressor e modulano il ricordo dell'evento ("memory consolidation"). Si è ipotizzato che una risposta esagerata allo stress potrebbe portare a "overconsolidated memories", che contribuiscono allo sviluppo di PTSD^{20, 32}.

Sebbene siano state trovate evidenze sull'influenza di questi sistemi nella genesi o nel mantenimento del dolore cronico in seguito a whiplash, sono necessari ulteriori studi per stabilire la loro rilevanza in ambito clinico.

CONCLUSIONI

In soggetti che hanno subito un whiplash, vengono riportati valori importanti di stress post-traumatico anche a distanza di anni dall'incidente. Lo stress e i disturbi psicologici, in base alle evidenze attualmente presenti in letteratura, sembrano essere coinvolti nella genesi e nella cronicizzazione dei sintomi. Dunque, è fondamentale saper riconoscere i principali indicatori di questi disturbi per richiedere una consulenza specialistica se il caso non è di competenza del fisioterapista. Conoscere i principali meccanismi neurobiologici alla base di questi fenomeni clinici, inoltre, può risultare utile per impostare il programma terapeutico più adeguato.

LIMITI DELLO STUDIO

Questa revisione presenta tuttavia dei limiti: per la scarsa quantità di studi attualmente presenti in letteratura sull'argomento, non è stato possibile restringere il campo di ricerca ad una popolazione più specifica. Infatti, i campioni dei vari studi comprendono alcuni soggetti con WAD acuto, alcuni con WAD cronico, altri semplicemente soggetti che hanno subito un whiplash, a prescindere dal fatto che abbiano o meno sviluppato sintomi. Questo implica inevitabilmente che sia più difficile far emergere dei dati generalizzabili su di uno specifico gruppo di pazienti.

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA

Da questa revisione è emersa la rilevanza che i fattori psico-emotivi possono avere in un paziente con sintomi di WAD. Di conseguenza, come già suggerito dalle più recenti linee guida australiane per la gestione del WAD acuto⁸, può essere necessario in alcuni casi richiedere un referral psicologico.

Il compito del clinico in questi pazienti dovrebbe essere, dunque, quello di valutare i principali indicatori di PTSD, ovvero “avoidance”, “intrusion” e “iperarousal”, al fine di sviluppare un piano terapeutico adeguato e personalizzato per il paziente, eventualmente in collaborazione con un professionista che si occupi di disordini psicologici in questo ambito. Essendo questa una scoping review, non mira a sviluppare linee guida o raccomandazioni sulla valutazione o sul trattamento di questi quadri clinici, ma piuttosto fare una panoramica

su degli aspetti rilevanti nel campo del whiplash e fornire spunti per approfondire queste componenti.

IMPLICAZIONI PER LA RICERCA

Questa scoping review vuole essere, oltre che un tentativo di fare chiarezza per il fisioterapista a proposito di queste problematiche e un supporto scientifico per la pratica clinica, anche un punto di partenza per sviluppare in seguito una revisione sistematica che fornisca evidenze di alta qualità su questi argomenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Andersen TE, Ravn SL, Armfield N, Maujean A, Requena SS, Sterling M. Trauma-focused cognitive behavioural therapy and exercise for chronic whiplash with comorbid posttraumatic stress disorder: a randomised controlled trial. *Pain*. 2021
2. Paré C, Thibault P, Côté P, Pimentel SD, Shen S, Yakobov E, Sullivan MJL. The Relationship Between Level of Catastrophizing and Mental Health Comorbidity in Individuals With Whiplash Injuries. *Clin J Pain*. 2019
3. Hansen M, Hyland P, Armour C, Andersen TE. Assessing the existence of dissociative PTSD in sub-acute patients of whiplash. *J Trauma Dissociation*. 2019
4. Ravn SL, Eskildsen NB, Johnsen AT, Sterling M, Andersen TE. There's Nothing Broken. You've Had a Whiplash, That's It: A Qualitative Study of Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Whiplash Associated Disorders. *Pain Med*. 2020
5. Ravn SL, Karstoft KI, Sterling M, Andersen TE. Trajectories of posttraumatic stress symptoms after whiplash: A prospective cohort study. *Eur J Pain*. 2019
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
7. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Similar factors predict disability and posttraumatic stress disorder trajectories after whiplash injury. *Pain*. 2011
8. State Insurance Regulatory Authority (NSW). *Guidelines for the Management Of Acute Whiplash-Associated Disorders— For Health Professionals*. Sydney: Motor Accident Authority (NSW); 2014.
9. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Compensation claim lodgement and health outcome developmental trajectories following whiplash injury: A prospective study. *Pain*. 2010
10. Bunzli S, Maujean A, Andersen TE, Sterling M. Whiplash Patients' Responses on the Impact of Events Scale-R: Congruent With Pain or PTSD Symptoms? *Clin J Pain*. 2019
11. Campbell L, Smith A, McGregor L, Sterling M. Psychological Factors and the Development of Chronic Whiplash-associated Disorder(s): A Systematic Review. *Clin J Pain*. 2018
12. Buitenhuis J, de Jong PJ, Jaspers JP, Groothoff JW. Relationship between posttraumatic stress disorder symptoms and the course of whiplash complaints. *J Psychosom Res*. 2006

13. Dunne-Proctor RL, Kenardy J, Sterling M. The Impact of Posttraumatic Stress Disorder on Physiological Arousal, Disability, and Sensory Pain Thresholds in Patients With Chronic Whiplash. *Clin J Pain*. 2016 Aug;32(8):645-53.
14. Pedler A, Sterling M. Patients with chronic whiplash can be subgrouped on the basis of symptoms of sensory hypersensitivity and posttraumatic stress. *Pain*. 2013
15. Laporte S, Wang D, Lecompte J, Blancho S, Sandoz B, Feydy A, Lindberg P, Adrian J, Chiarovano E, de Waele C, Vidal PP. An Attempt of Early Detection of Poor Outcome after Whiplash. *Front Neurol*. 2016
16. Ritchie C, Sterling M. Recovery Pathways and Prognosis After Whiplash Injury. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016
17. Smith AD, Jull G, Schneider G, Frizzell B, Hooper RA, Sterling M. A comparison of physical and psychological features of responders and non-responders to cervical facet blocks in chronic whiplash. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013
18. Castro WH, Meyer SJ, Becke ME, Nentwig CG, Hein MF, Ercan BI, Thomann S, Wessels U, Du Chesne AE. No stress--no whiplash? Prevalence of "whiplash" symptoms following exposure to a placebo rear-end collision. *Int J Legal Med*. 2001
19. Poorbaugh K, Brismée JM, Phelps V, Sizer PS Jr. Late whiplash syndrome: a clinical science approach to evidence-based diagnosis and management. *Pain Pract*. 2008
20. McLean SA, Clauw DJ, Abelson JL, Liberzon I. The development of persistent pain and psychological morbidity after motor vehicle collision: integrating the potential role of stress response systems into a biopsychosocial model. *Psychosom Med*. 2005
21. Kenardy J, Dunne R. Traumatic injury and traumatic stress. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011
22. Andersen TE, Elklit A, Vase L. The relationship between chronic whiplash-associated disorder and post-traumatic stress: attachment-anxiety may be a vulnerability factor. *Eur J Psychotraumatol*. 2011
23. Sterling M, Kenardy J, Jull G, Vicenzino B. The development of psychological changes following whiplash injury. *Pain*. 2003
24. Mayou R, Bryant B, Duthie R. Psychiatric consequences of road traffic accidents. *BMJ*. 1993
25. Stålnacke BM. Post-traumatic stress, depression, and community integration a long time after whiplash injury. *Ment Illn*. 2010
26. Stålnacke BM. Relationship between symptoms and psychological factors five years after whiplash injury. *J Rehabil Med*. 2009

27. Mayou R, Tyndel S, Bryant B. Long-term outcome of motor vehicle accident injury. *Psychosom Med.* 1997
28. De Kooning M, Daenen L, Cras P, Gidron Y, Roussel N, Nijs J. Autonomic response to pain in patients with chronic whiplash associated disorders. *Pain Physician.* 2013
29. De Kooning M, Daenen L, Roussel N, Cras P, Buyl R, Ickmans K, Struyf F, Nijs J. Endogenous pain inhibition is unrelated to autonomic responses in acute whiplash-associated disorders. *J Rehabil Res Dev.* 2015
30. Sterling M, Kenardy J. The relationship between sensory and sympathetic nervous system changes and posttraumatic stress reaction following whiplash injury--a prospective study. *J Psychosom Res.* 2006
31. Davis CG. Mechanisms of chronic pain from whiplash injury. *J Forensic Leg Med.* 2013
32. McLean SA. The potential contribution of stress systems to the transition to chronic whiplash-associated disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011