



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.

Analisi della relazione stress-dolore e delle misure di outcome dello stress nel WAD

Candidato:

Dott.ssa Giorgia Silvestrini

Relatore:

Dott. FT, OMPT Andrea Colombi

INDICE

ABSTRACT.....	
INTRODUZIONE	1
1.1. Colpo di frusta e WAD.....	1
1.2. Disordine da stress post-traumatico	4
1.3. WAD e PTSD.....	4
1.4. PTSD e dolore cronico	5
1.5. Stress psicologico generale	5
1.6. Misure di outcome dello stress nel WAD.....	6
1.7. Obiettivi	6
MATERIALI E METODI	7
2.1. Criteri di inclusione	7
2.2. Strategia di ricerca	8
2.3. Selezione delle evidenze	8
RISULTATI.....	9
3.1. Selezione degli studi.....	9
3.2. Estrazione e presentazione dei dati.....	10
3.3. Caratteristiche degli studi selezionati	16
3.4. Risultati degli studi.....	17
Misure di outcome soggettive dello stress	17
Misure di outcome oggettive dello stress.....	19
Relazione stress e dolore	20
PTSD e WAD cronico.....	20
Modelli interpretativi	21
Stress psicologico generale e WAD cronico	22
DISCUSSIONE	23
4.1. Riassunto delle evidenze.....	23
4.2. Limitazioni	31
CONCLUSIONI.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	I
APPENDICE.....	VIII

ABSTRACT

Background: È frequente che il dolore e la disabilità persistano a lungo dopo il colpo di frusta, ma il motivo per cui succede è ancora poco chiaro, probabilmente la causa è multifattoriale e si inserisce nel modello biopsicosociale. Una disregolazione del sistema dello stress sembra avere un ruolo importante nella transizione da dolore acuto a cronico. L'associazione tra stress e scarso recupero spinge a domandarsi quali siano le caratteristiche della relazione fra stress e dolore, nonché quali siano gli strumenti più adeguati per valutare lo stress nella pratica clinica, per individuare immediatamente questi pazienti e gestirli in modo appropriato.

Obiettivi: Questa scoping review ha lo scopo di riassumere le evidenze attualmente disponibili riguardo la relazione tra stress e dolore, nel tentativo di descriverne il rapporto causa-effetto e di chiarire se, nella transizione da dolore acuto a cronico, lo stress sia da considerare come un fattore di rischio, un fattore prognostico o di modulazione degli outcome, con l'intento di proporre alcune indicazioni per la ricerca futura e, eventualmente, per la pratica clinica. Si propone inoltre di indagare quali sono gli strumenti di misura più adeguati per valutare la presenza e il livello di stress post-traumatico e/o stress generico in pazienti con WAD sia acuto che cronico, sulla base dei loro limiti, vantaggi e proprietà psicometriche.

Materiali e metodi: La ricerca della letteratura è stata condotta nelle banche dati di PubMed, Cochrane Library, PEDro e Web of Science e ha identificato un totale di 726 articoli. Di questi ne sono stati inclusi 36 secondo i seguenti criteri. Popolazione: individui che hanno subito un colpo di frusta indipendentemente dalla dinamica dell'evento traumatico, che presentano WAD (I, II o III) acuto o cronico, in cui il dolore viene riferito come unico sintomo o sintomo associato. Concetto: esame dello stress post-traumatico e/o dello stress psicologico generale contestualmente al colpo di frusta e ai disturbi associati, con riferimento allo stress come fattore prognostico, fattore di rischio o di modulazione del passaggio da WAD acuto a cronico. Esame delle caratteristiche (limiti, vantaggi, proprietà psicometriche) delle misure di outcome dello stress nel WAD. Contesto: qualsiasi.

Risultati: Lo stress post-traumatico sembra essere un fattore predittivo della cronicizzazione dei disordini associati al colpo di frusta, evidenziando un'importanza maggiore per il cluster di sintomi da iperarousal, ma i ritrovamenti non sono del tutto concordi. Sullo stress psicologico generale c'è ancora meno chiarezza, con un numero simile di studi che ha trovato associazione e non associazione tra questa variabile e gli outcome clinici. Anche i risultati sulla natura e la direzionalità della relazione stress-dolore sono molto differenti e a volte in contrasto tra loro.

Riguardo le misure di outcome dello stress sia soggettive che oggettive, i ritrovamenti sono scarsi per questa popolazione.

Conclusioni: La capacità di predire quali pazienti svilupperanno sintomi cronici è importante per una gestione precoce ed efficace dei pazienti con WAD. Nel contesto del modello biopsicosociale, questa scoping review presenta una panoramica aggiornata sulla capacità predittiva del fattore stress post traumatico e stress psicologico generale sul recupero. Nonostante i risultati siano inconclusivi, lo stress può essere considerato come una bandiera per individuare pazienti potenzialmente a rischio di cronicizzazione. La difficoltà di trarre conclusioni deriva anche dall'eterogeneità degli strumenti con cui è stato misurato lo stress, per questo nella ricerca deve diventare una priorità sia l'incremento degli studi sulla misura dello stress, sia l'utilizzo di strumenti che siano consistenti e validati nella popolazione con WAD.

Parole chiave: Colpo di frusta, WAD, disturbo da stress post-traumatico, PTSD, stress psicologico generale, fattore di rischio, fattore prognostico, relazione causa-effetto, strumenti di misura.

INTRODUZIONE

Il dolore e la disabilità persistenti dopo il colpo di frusta sono un'evenienza piuttosto frequente, che rappresenta un peso importante per gli individui, ma anche per i sistemi sanitari e assicurativi (12). Il motivo per cui ciò avviene è ancora poco chiaro, probabilmente la causa è multifattoriale e si inserisce nel modello biopsicosociale (69). Una disregolazione del sistema dello stress sembra avere un ruolo importante nella transizione da dolore acuto a cronico. L'associazione tra stress e scarso recupero spinge a domandarsi quali siano le caratteristiche della relazione fra stress e dolore, nonché quali siano gli strumenti più adeguati per valutare lo stress nella pratica clinica, per individuare immediatamente questi pazienti e gestirli in modo appropriato. La scoping review è stata scelta come la metodologia più adeguata per rispondere ad un quesito di ricerca così ampio.

1.1. Colpo di frusta e WAD

Le lesioni da colpo di frusta avvengono in seguito ad un evento traumatico, generalmente un incidente d'auto. Questo comporta un brusco trasferimento di energia secondo un meccanismo di accelerazione e decelerazione al rachide cervicale, che può portare ad un quadro eterogeneo di manifestazioni cliniche. La Québec Task Force ha coniato il termine Whiplash Associated Disorder (WAD) per descrivere la grande varietà di sintomi conseguenti a questo meccanismo di lesione, che includono tra i più comuni il dolore cervicale, ma anche rigidità, cefalea, sintomi radicolari e impairment cognitivi (55). La Québec Task Force ha inoltre proposto una classificazione del WAD che categorizza i sintomi nel seguente modo:

- Grado 0: assenza di segni e sintomi cervicali;
- Grado I: presenza di sintomi cervicali (dolore, rigidità) con assenza di segni fisici;
- Grado II: presenza di sintomi cervicali con segni muscoloscheletrici (riduzione del range di movimento, punti di dolorabilità);
- Grado III: presenza di sintomi cervicali con segni neurologici come riduzione o assenza di riflessi, debolezza e/o deficit sensitivi;
- Grado IV: presenza di sintomi cervicali con fratture o dislocazioni.

Il WAD è l'esito più comune in seguito a incidenti stradali non catastrofici, la sua prevalenza è elevata e sta aumentando soprattutto nei paesi più industrializzati (46). L'incidenza è variabile a seconda dell'area geografica, in Nord America e in Europa si aggira intorno a 300 per 100,000 abitanti (28). Tra il 20% e il 50% di questi continuerà a riportare disabilità persistente nella vita

quotidiana a 1 anno dall'incidente (13). L'impatto economico è elevatissimo, con costi annuali stimati di 3 miliardi nel Regno Unito, 9 miliardi negli Stati Uniti e 10 miliardi in Europa, primariamente dovuti ai costi dell'assistenza sanitaria, all'assenteismo lavorativo e alla perdita di produttività (46).

Quando i sintomi persistono per più di 3 mesi si parla di disordine cronico associato al colpo di frusta. In più del 90% dei casi non è rilevabile alcuna patologia organica (6). Nei primi 3 mesi dopo il trauma sembra esserci un rapido recupero in termini di dolore e disabilità, che tuttavia diventa minore, se non nullo, nel periodo successivo (31). Un numero significativo di persone dunque continuano a sperimentare un certo livello di dolore e disabilità anche molto tempo dopo l'incidente. Circa il 50% dei soggetti con WAD presenta ancora dolore e disabilità a 1 anno (13): in circa il 25% di questi l'intensità è moderata/severa, mentre nel restante 25% è più lieve (62;31). Questi dati però sono da considerare contestualmente alla prevalenza del dolore cervicale nella popolazione generale: è possibile che alcuni dei sintomi attribuiti al colpo di frusta riflettano semplicemente la prevalenza di fondo del dolore cervicale (13).

L'eziologia del WAD rimane sconosciuta, per questo approfondire i processi sottostanti l'inizio e il mantenimento del dolore dopo il colpo di frusta può aiutare a sviluppare interventi che ne migliorino il decorso. Molte teorie hanno tentato di spiegare questi meccanismi, tra cui il modello biopsicosociale, secondo cui la patologia è il risultato di complesse interazioni tra fattori biologici, psicologici, sociali e contestuali. Cambiamenti fisici a livello di muscoli, articolazioni o nervi generano input sensitivi (nocicezione) che vengono trasmessi dalla periferia al centro. Queste informazioni non vengono classificate come dolore finché non vengono processate ed integrate con esperienze precedenti e fattori emotivi. Il processo di valutazione del significato della sensazione dolorosa è fondamentale per la percezione del dolore. Anche i fattori ambientali come il contesto sociale ed economico sono rilevanti per le risposte dell'individuo. La risposta al dolore spesso è una forma di comunicazione sociale a parenti, amici, professionisti sanitari, datori di lavoro, colleghi, sistemi legali e assicurativi. Tutti questi fattori influenzano la percezione del dolore, la quale evolve e cambia nel tempo: quando i sintomi persistono a lungo l'influenza relativa di ciascun fattore può variare nel tempo (67). I tentativi di spiegare il fenomeno del dolore persistente nel WAD durano da decenni e sono partiti dalla ricerca di lesioni patoanatomiche, tuttavia è diventato chiaro che i modelli basati unicamente sullo stato dei tessuti erano incapaci di spiegare in modo soddisfacente l'esperienza e la presentazione del WAD. Anche la classificazione proposta dalla Quebec Task Force dunque non rappresenta adeguatamente l'eterogeneità della condizione (69). Facendo riferimento alla letteratura sul dolore in generale, il modello più conosciuto tra quelli che

tentano di spiegare la transizione da dolore acuto a cronico, e che è stato utilizzato anche nel WAD, è il modello di evitamento della paura (*Fear Avoidance Model - FAM*). Questo prospetta due possibili sviluppi dopo l'esperienza di una lesione e dolore: uno guidato dall'assenza di paura e dal confronto attivo con il dolore che porta alla risoluzione, l'altro guidato da pensieri catastrofici riguardo il dolore, che portano a paura, evitamento, ipervigilanza, disuso, depressione, disabilità e maggiore dolore in un circolo vizioso che si automantiene (37). A partire dall'incompletezza dei modelli precedenti, Walton e Elliott (2017) hanno proposto una riconcettualizzazione del WAD in ottica del modello biopsicosociale, che viene visto come un'interazione multisistemica tra stress e tessuti mediata da fattori contestuali: il trauma è un evento sia potenzialmente lesivo sia potenzialmente stressante, influenzato dalla vulnerabilità o resilienza dell'individuo e dal contesto socioambientale. Quando la combinazione delle vulnerabilità individuali e dei processi psicologici e neurobiologici supera una certa soglia individuale, allora la persona sarà a rischio di sviluppare WAD cronico (69). Sembra che nei pazienti con WAD cronico la processazione del dolore a livello del sistema nervoso centrale sia aumentata nell'immediato dopo l'incidente. Le ragioni non sono chiare, potenzialmente includono input nocicettivi periferici dal sito di lesione, catastrofizzazione, condizione di salute scarsa precedente all'incidente, predisposizione genetica o risposte collegate allo stress (52). La conoscenza dei fattori associati allo scarso recupero è fondamentale per identificare le persone a rischio di cronicizzazione. Attualmente la ricerca ha evidenziato numerosi fattori predittivi per la transizione da WAD acuto a cronico, come il sesso femminile, l'età avanzata, l'elevata intensità del dolore iniziale, l'elevata disabilità e un insieme di fattori cognitivi (paura, catastrofizzazione, basse aspettative di recupero) (13;31;56;69). In una recente revisione sistematica alcuni fattori psicologici (tra cui lo stress post-traumatico) sono risultati essere prognostici di dolore e disabilità cronica. Non sono state rilevate invece associazioni di tipo prognostico per lo stress psicologico generale, attuale o precedente all'incidente (12).

Conoscere i fattori prognostici, ovvero quei fattori determinanti il corso del recupero, aiuta anche a capire chi ha maggiori probabilità di beneficiare di particolari trattamenti, e quindi a pianificare efficaci interventi sanitari e cambiamenti dello stile di vita. Le più recenti linee guida australiane raccomandano come trattamento di prima linea nelle prime 12 settimane l'educazione (rassicurare e mantenere l'attività), il ritorno alle attività usuali, l'esercizio (ROM, isometrie a basso carico, rinforzo e resistenza muscolare) e il trattamento farmacologico (consenso per paracetamolo come farmaco di prima linea, FANS e analgesici oppioidi solo se analgesici semplici sono inefficaci) (56). I trattamenti in fase acuta però mostrano solo blandi

risultati e nessuno studio ad oggi è stato in grado di prevenire lo sviluppo del dolore cronico in questa condizione (12).

1.2. Disordine da stress post-traumatico

Il disordine da stress post traumatico (PTSD) è una condizione disabilitante conseguente ad un evento traumatico. Sulla base del Manuale Diagnostico e Statistico per i Disturbi Mentali quinta edizione (DSM-V), il PTSD consiste in quattro insiemi di sintomi (cluster) quali il rivivere persistentemente l'evento traumatico, l'evitamento degli stimoli correlati, le alterazioni negative di pensieri ed emozioni e l'aumento persistente dell'arousal. Rispetto alla definizione precedente del DSM-IV, che comprendeva solo tre cluster di sintomi, è stata ampliata con l'aggiunta dell'insieme relativo alle alterazioni negative di pensieri ed emozioni (1). Il rivivere il trauma può minare gli sforzi cognitivi intenti a ridurre il dolore o può guidare l'attivazione dei sistemi dello stress che alterano la processazione neurosensoriale. L'evitamento delle attività usuali promuove il disuso e la disabilità, che a loro volta contribuiscono alla persistenza del dolore. L'iperarousal può alterare l'utilizzo della muscolatura e altri aspetti biomeccanici, che portano a dolore persistente e all'attivazione dei sistemi dello stress (22).

Il PTSD si definisce acuto quando i sintomi persistono da 1 a 3 mesi dall'evento traumatico, cronico quando persistono per più di 3 mesi (1;11). Sintomi compresi tra 2 giorni e 1 mese dal trauma vengono identificati come disordine acuto da stress (ASD) (53).

1.3. WAD e PTSD

Sia il WAD sia il PTSD sono spesso conseguenti a incidenti d'auto, per cui è probabile una comorbidità di queste due condizioni. Si è visto che una percentuale significativa di individui con WAD (10–25%) rientra nei criteri del PTSD (9;40;62). Lo studio longitudinale prospettico di Sterling et al. (2010) ha riportato una prevalenza di PTSD del 22.3% a 3 mesi, e del 17.1% a 12 mesi dal colpo di frusta. Ha inoltre individuato che i soggetti classificati nella traiettoria di sintomi cronici moderati/severi, presentavano un valore predittivo positivo di avere una probabile diagnosi di PTSD del 90%, indicando che una percentuale elevata di chi è in questa traiettoria probabilmente presenta PTSD. Questo studio ha dimostrato anche che l'incidenza di PTSD nel WAD è simile a quella di lesioni traumatiche più severe, come i traumi cranici (62). È stata trovata un'elevata prevalenza di PTSD anche anni dopo il trauma, Mayou e Bryant in uno studio longitudinale prospettico indicano che il 17% degli individui rientra nei criteri dello stress post traumatico 3 anni dopo il colpo di frusta (40).

Entrambe le condizioni (WAD e PTSD) sono molto eterogenee e ricche di manifestazioni cliniche, alcune delle quali sovrapponibili e quindi difficilmente attribuibili all'una o all'altra (disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, risposte emotive) (50;10). È importante dunque un'adeguata valutazione del PTSD per assicurarsi che gli individui soffrano realmente di PTSD e non solo di WAD, poiché le implicazioni cliniche saranno diverse. Le linee guida australiane raccomandano (livello di evidenza A) lo screening dei sintomi da stress post-traumatico utilizzando l'Impact of Events Scale (IES) tra le 3 e le 6 settimane dopo l'incidente. Questo potrebbe aiutare ad identificare chi ha una maggiore probabilità che il dolore e la disabilità persistano, e chi necessita di referral allo psicologo (56).

1.4. PTSD e dolore cronico

La comorbidità di dolore cronico e PTSD è ben riconosciuta nel WAD ma anche in altre popolazioni di pazienti. Al di là della semplice coesistenza, la natura e la direzione della relazione stress-dolore non è ancora chiara, a partire da quale meccanismo sia primario se il dolore o lo stress (53). Alcuni studi hanno evidenziato un'associazione positiva tra dolore e PTSD, ovvero che c'è una correlazione tra le due variabili, sia nello studio di popolazioni che presentano primariamente dolore sia in popolazioni che presentano primariamente PTSD (48). Il PTSD precoce sembra predittivo di successivo dolore e disabilità, mentre il dolore peritraumatico sembra un fattore di rischio per successivo PTSD (48). Su questa potenziale reciprocità sono stati sviluppati vari modelli interpretativi: il dolore come mediatore del PTSD (*pain-driving PTSD*), il PTSD come mediatore del dolore (*PTSD-driving pain*) e il mantenimento reciproco. Sharp e Harvey suggeriscono che le due condizioni si mantengono reciprocamente tramite fattori cognitivi, emozionali, comportamentali, e psicologici (53). Le due condizioni tuttavia hanno molte caratteristiche cliniche condivise, che rendono difficile distinguerle senza una procedura di screening formalizzata. Questo complica le interpretazioni di studi che vogliono presentare evidenza del mantenimento reciproco. La relazione bidirezionale e la precedenza temporale tra dolore e PTSD è importante per comprendere meglio la natura della relazione tra i due costrutti dopo il trauma (48;4). Una recente revisione sistematica ha concluso che le due condizioni condividono un certo numero di vie neurobiologiche che possono spiegare la loro correlazione (48).

1.5. Stress psicologico generale

Oltre al PTSD si deve tenere in considerazione anche lo stress psicologico generale, potenzialmente presente nel periodo precedente o successivo al colpo di frusta, che può causare

ansia e aspettativa del sintomo. Alcuni profili psicologici sembrano esporre l'individuo ad un rischio maggiore di presentazione e persistenza dei sintomi (15). La ricerca dei fattori di rischio è ancora lacunosa e si è concentrata più sulle condizioni successive al colpo di frusta piuttosto che su quelle precedenti; gli studi sull'associazione tra stress psicologico pregresso e il recupero hanno mostrato risultati contraddittori (28;14). Lo stato di tensione psicologica (stile di vita, lavoro, circostanze, condizione fisica) comporta un'attivazione fisiologica del sistema nervoso, endocrino e immunitario. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è la principale via fisiologica del sistema dello stress e la sua attivazione risulta nel rilascio di cortisolo, un dimostrato biomarker dello stress, come strategia adattiva per affrontare un potenziale pericolo. Uno stress prolungato o esagerato può rendere disfunzionale la secrezione di cortisolo e favorire la cronicizzazione del dolore (25). La sua disfunzione è stata dimostrata nei più comuni disordini muscoloscheletrici come WAD cronico (23) e lombalgia cronica (65). L'ipercolesterolemia prolungata può impattare profondamente sullo stato di salute generale, portando per esempio a degenerazione muscolare, disturbi del sonno, diminuzione delle difese immunitarie e alterazione della percezione dei sintomi (64). Lo stress dunque può essere un indicatore utile per valutare se il problema primario del paziente sia fisico o psicosociale: lo stress può portare ad una condizione fisica, può esacerbarla oppure danneggiarne il recupero (38).

1.6. Misure di outcome dello stress nel WAD

Alla luce di queste associazioni tra stress e dolore, è importante conoscere quali sono gli strumenti di misura dello stress più appropriati. In generale questi fattori (PTSD e stress psicologico generale) vengono misurati con strumenti soggettivi che, raccogliendo dati provenienti unicamente dall'esperienza del paziente, possono subire distorsioni. Questo vale in modo particolare per le variabili precedenti all'incidente: poiché la maggior parte della ricerca comincia dopo il colpo di frusta, i tentativi di quantificare lo stato di salute precedente consistono nel ricordo del paziente, che è soggetto a bias e interpretazione, a meno che non si possa risalire alle cartelle cliniche dei pazienti. Per questo motivo c'è bisogno di strumenti in grado di oggettivare questi rilevamenti, per migliorare la comprensione delle traiettorie di recupero post trauma (70).

1.7. Obiettivi

Uno degli obiettivi di questa revisione è quello di descrivere la posizione attuale della ricerca sul ruolo dello stress post-traumatico e dello stress psicologico nella transizione da dolore acuto

a cronico nel WAD, per chiarire se siano da considerare come fattori di rischio, fattori prognostici o di modulazione degli outcome. Si propone inoltre di individuare gli strumenti più adeguati per valutare la presenza e il livello di stress in pazienti con WAD sia acuto che cronico, sulla base dei loro limiti, vantaggi e proprietà psicometriche.

Lo studio si sviluppa secondo i criteri PCC (Popolazione, Concetto, Contesto). La Popolazione comprende individui che presentano WAD in fase acuta o cronica, in cui il dolore viene riferito come sintomo unico o associato. Il Concetto si riferisce agli studi che analizzano il fattore stress contestualmente al colpo di frusta, in particolare a quelli che esaminano la natura e la direzione della relazione causa-effetto tra stress e dolore. Si riferisce inoltre alle misure di outcome (oggettive o soggettive) utilizzate per valutare lo stress nel WAD, e alle loro caratteristiche (limiti, vantaggi, proprietà psicometriche). Viene presa in considerazione qualsiasi tipologia di studio, per includere tutta la letteratura disponibile sull'argomento.

Dalla ricerca sulle banche dati PubMed e The Cochrane Database for Systematic Reviews, condotta fino al 2 gennaio 2022, non risulta alcuna scoping review né revisione sistematica che abbia questo proposito. Gli obiettivi, i criteri di inclusione, i materiali e i metodi per questa scoping review sono stati specificati in anticipo e documentati nel protocollo, in accordo con le linee guida JBI Manual for Evidence Synthesis (45).

MATERIALI E METODI

2.1. Criteri di inclusione

In accordo con il rationale di questa ricerca e con i criteri di realizzazione della scoping review la qualità degli studi non è stata considerata, per includere tutta la letteratura disponibile sull'argomento. Per poter essere inclusi gli articoli dovevano essere scritti in lingua inglese o italiana; questo criterio tuttavia non è stato messo come limitazione nella ricerca per evitare che quelli in doppia lingua venissero eliminati automaticamente. Non è stata scelta alcuna limitazione nemmeno sull'anno di pubblicazione, per ottenere il maggior numero di risultati possibili sull'argomento. I criteri di inclusione sono descritti di seguito, sulla base del rationale PCC (Popolazione, Concetto, Contesto):

Popolazione: individui che hanno subito un colpo di frusta indipendentemente dalla dinamica dell'evento traumatico, che presentano WAD sia in fase acuta che cronica, in cui il dolore può essere riferito come unico sintomo o sintomo associato. Il WAD può essere di grado I, II o III,

nessuna limitazione invece riguardo il genere e l'età. Sono esclusi gli studi in cui la popolazione presenta WAD di grado IV e altri tipi di lesione oltre al WAD (trauma cranico, lesioni spinali o coinvolgimento di altre parti del corpo).

Concetto: vengono inclusi gli studi che prendono in esame lo stress post-traumatico e/o lo stress psicologico generale contestualmente al colpo di frusta e ai disturbi associati. Lo stress può essere valutato utilizzando misure di outcome sia oggettive sia soggettive, senza limitazioni temporali (per includere gli studi che rilevano la presenza di stress sia nell'immediato dopo l'evento traumatico, sia in un periodo più o meno lungo precedente o successivo all'evento). Sono eleggibili tutti gli articoli che analizzano le caratteristiche (limiti, vantaggi, proprietà psicometriche) delle misure di outcome dello stress nel WAD. Sono eleggibili gli studi che analizzano le caratteristiche della relazione causa-effetto tra stress e dolore, e che fanno riferimento allo stress come fattore prognostico, fattore di rischio o di modulazione del passaggio da WAD acuto a cronico.

Contesto: gli studi possono provenire da qualsiasi contesto geografico, socio-culturale e ambiente sanitario.

Sarà presa in considerazione qualsiasi tipologia di studio, indipendentemente dalla qualità metodologica dello stesso, per includere tutta la letteratura disponibile sull'argomento.

2.2. Strategia di ricerca

È stata condotta una ricerca preliminare nelle banche dati PubMed e Cochrane Library, utilizzando i termini “whiplash” AND “stress”, per analizzare le parole contenute nel titolo e nell'abstract e i descrittori degli articoli individuati. Successivamente è stata lanciata una nuova ricerca nelle banche dati PubMed, Cochrane Library, PEDro e Web of Science, utilizzando le parole chiave e i descrittori individuati. I dettagli della ricerca su PubMed sono indicati in Appendice (Tabella 1). Infine sono state esaminate le liste delle referenze degli articoli selezionati.

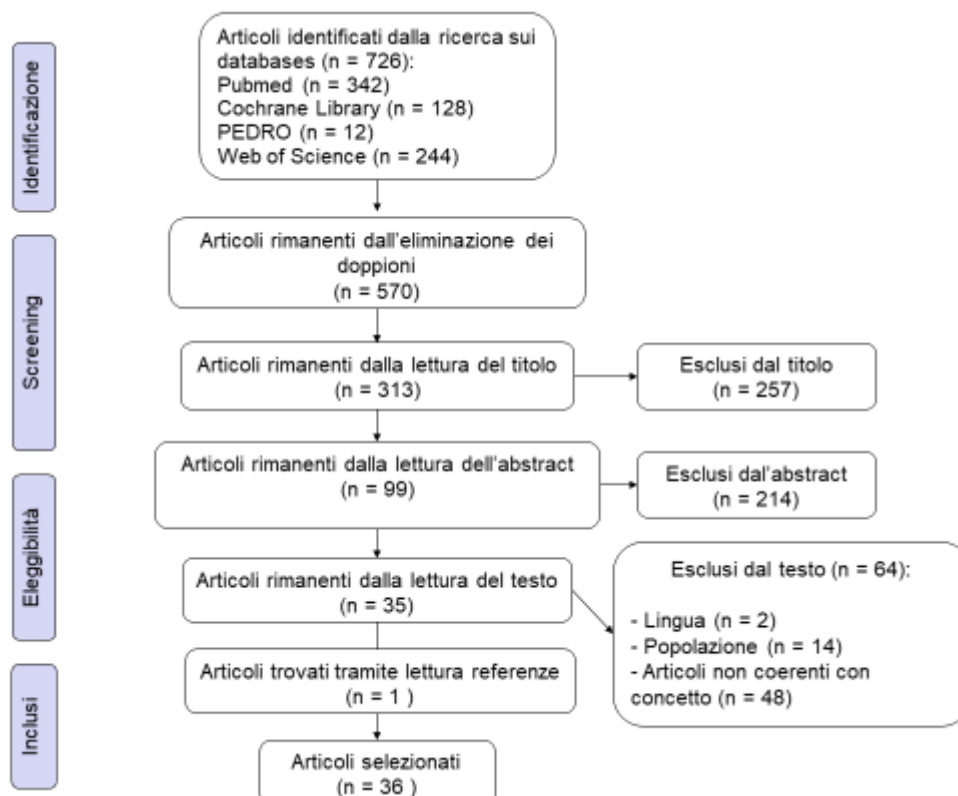
2.3. Selezione delle evidenze

A partire dal numero totale dei risultati prodotti dalla ricerca bibliografica, dapprima sono stati eliminati i dopponi poi, tramite la lettura dei titoli, sono stati eliminati quelli che chiaramente non rientravano nei criteri di inclusione. Gli articoli rimasti sono stati visionati mediante la lettura prima dell'abstract e poi del testo integrale.

RISULTATI

3.1. Selezione degli studi

La ricerca bibliografica su PubMed, Cochrane Library, PEDro e Web of Science ha identificato un totale di 726 articoli. Dopo l'eliminazione dei doppioni ne sono rimasti 570. Nella prima fase di screening sono stati selezionati 313 articoli, eliminando dalla sola lettura del titolo tutti gli articoli in cui appariva subito evidente la discordanza con i criteri di inclusione. Nella seconda fase di screening, la lettura dell'abstract ne ha selezionati 99. Di questi è stato visionato il testo integrale che ha portato all'inclusione di 35 articoli, eliminandone 64 per i seguenti motivi: 2 per il testo in lingua non inglese né italiana, 14 per la popolazione, 48 per discordanza con il Concetto della scoping review. Sono stati esclusi tutti quegli articoli che non indagavano esplicitamente lo stress ma fattori psicologici in generale, o che facevano riferimento esclusivamente ad ansia, depressione, tratti di personalità e catastrofizzazione. Infine dalla lettura delle referenze è stato individuato e incluso 1 altro articolo, per un totale di 36 articoli selezionati. Le ragioni dell'esclusione sono spiegate e presentate insieme al processo di selezione nella PRISMA flowchart, in accordo con il Preferred Items guidelines for Systematic Review and Meta-Analysis Reports for Scoping Review (PRISMA-ScR) (66).



PRISMA flowchart della selezione degli articoli (66).

3.2. Estrazione e presentazione dei dati

Gli studi selezionati sono stati sottoposti ad un'attenta estrazione e analisi dei dati, al fine di mettere in evidenza le informazioni più rilevanti in accordo con gli obiettivi della revisione.

Gli articoli sono stati divisi in due categorie:

- studi che analizzano le misure di outcome dello stress nel WAD (Tabella 2);
- studi che analizzano la relazione causa-effetto tra stress e dolore (Tabella 3).

La Tabella 2 riporta per ogni studio le seguenti caratteristiche: il primo autore e l'anno di pubblicazione; il disegno di studio; la popolazione (caratteristiche del WAD se in fase acuta o cronica, eventuali follow-up e numero di partecipanti); la misura di outcome dello stress nel WAD (sia scale self-reported sia biomarker che lo studio propone come possibile misura dello stress post-traumatico o dello stress generale, tra parentesi sono indicati eventuali altri strumenti utilizzati come controllo); l'obiettivo (in riferimento a ciò che si propone lo studio); i risultati chiave (riassumono solo i ritrovamenti principali riguardo alla misura di outcome dello stress che siano significativi ai fini della scoping review).

La Tabella 3 riporta per ogni studio le seguenti caratteristiche: il primo autore e l'anno di pubblicazione; il disegno di studio; la popolazione (caratteristiche del WAD se in fase acuta o cronica, grado, eventuali follow-up e numero di partecipanti); il fattore stress (PTSD, PTSD acuto, stress psicologico generale precedente o successivo all'incidente, altri fattori se presenti) e i relativi strumenti di misura; gli outcome clinici (considerati solo dolore e disabilità) in relazione ai quali viene definito il recupero e i relativi strumenti di misura; l'obiettivo dello studio; i risultati chiave (riassumono solo i ritrovamenti principali sulla relazione stress-dolore che siano significativi ai fini della scoping review: correlazioni, fattori predittivi, prognostici, di rischio, mediatori).

Nel processo di estrazione dai dati sono state considerate solo le informazioni coerenti con gli obiettivi della revisione. Molti studi analizzano anche altri fattori psicologici coinvolti nella cronicizzazione del WAD. In quei casi vengono riportati solo i dati relativi al fattore stress, ad eccezione dei casi in cui altri fattori abbiano mostrato un importante ruolo di mediazione nella relazione stress-dolore.

Tabella 2. *Studi che analizzano le misure di outcome dello stress nel WAD.*

Autori e anno	Disegno di studio	Popolazione	Misura di outcome dello stress/biomarker	Obiettivo	Risultati chiave
----------------------	--------------------------	--------------------	---	------------------	-------------------------

Bunzli et al. (2019) ¹⁰	Studio qualitativo	Adulti con WAD IES-R > 24 (n = 15)	IES-R	Indagare le interpretazioni degli items per stabilire se le risposte sono in relazione all'evento traumatico (MVC) o al dolore/disabilità del WAD.	Risposte incongruenti (non relative all'incidente) ad items non specifici di PTSD possono aumentare i livelli di PTSD.
Hansen et al. (2010) ²⁶	-	Campione 1: WAD cronico (n = 1710)	PTSD-8 (HTQ-IV)	Presentare un semplice e breve strumento di screening per PTSD: PTSD-8.	PTSD-8 ha buone proprietà psicometriche in tre campioni diversi di popolazione, tra cui pazienti con WAD.
Wallis et al. (1996) ⁶⁸	Studio di indagine	WAD cronico (n = 140)	SCL-90-R	Descrivere il dolore e il profilo psicologico di pazienti con WAD cronico e indagare l'utilità di SCL-90-R nella loro valutazione.	SCL-90-R è uno strumento conveniente da somministrare a questi pazienti.
Elliott et al. (2011) ²¹	-	WAD Follow-up 1-3-6 mesi (n = 44)	MFI (infiltrazioni muscolari di grasso) alla RMN (PDS)	Indagare lo sviluppo di MFI nel WAD e la sua relazione con riduzione del ROM e PTSD.	MFI sono associati alla cronicizzazione del WAD. L'intensità del dolore iniziale è predittiva di MFI ma con la mediazione del PTSD.
Shaked et al. (2020) ⁵²	Studio osservazionale prospettico	WAD acuto (n = 55)	Cortisolo (prelievo di sangue)	Indagare la relazione tra la concentrazione di cortisolo in acuto e la severità del WAD.	Basse concentrazioni di cortisolo sembrano essere associate alle forme di WAD più severe.
Sterling et al. (2013) ⁶⁴	Studio longitudinale prospettico	WAD acuto Follow-up 3 mesi (n = 44)	IL-1 β TNF- α CRP (PDS)	Indagare i cambiamenti dei biomarker infiammatori nel sangue dalla fase acuta (< 3 settimane) a cronica (> 3 mesi). Indagare la relazione tra i livelli dei biomarker e iperalgesia, infiltrazioni muscolari di grasso, fattori psicologici (PTSD, catastrofizzazione).	C'è differenza nei livelli dei biomarker infiammatori in chi recupera e chi cronicizza. Non è stata trovata alcuna relazione tra biomarker e PTSD/catastrofizzazione.
Walton et al. (2013) ⁷⁰	Studio di coorte prospettico	WAD e frattura distale di radio (n WAD = 6)	HnCWR (Hair normalized Cortisol Waking Response) (PCS)	Determinare la possibilità di utilizzare il cortisolo salivare normalizzato con i capelli come biomarker dello stress post trauma.	HnCWR può essere un biomarker dello stress nella fase acuta post trauma.

Tabella 3. Studi che analizzano la relazione stress-dolore.

Autori e anno	Disegno di studio	Popolazione	Obiettivo	Fattori psicologici (stress) e strumenti di misura	Outcome clinici e strumenti di misura	Risultati chiave (relazione stress-dolore)
Andersen et al. (2011) ²	Articolo di ricerca clinica	WAD cronico (n = 1709)	Confermare ipotesi che PTSD è associato con la severità del WAD; indagare relazione ansia da attaccamento.	PTSD (HTQ-IV) Somatizzazione (TSC-R)	Dolore, sintomi sensitivi e cognitivi (WSC)	PTSD (in particolare iperarousal) fattore predittivo per severità WAD (durata del dolore, disabilità, somatizzazione).

Andersen et al. (2016) ³	Studio di coorte longitudinale	WAD I-III subacuto (n = 198)	Indagare la relazione tra PTSS, catastrofizzazione, fear-avoidance, depressione e dolore.	PTSD (HTQ-IV) Depressione (HADS) Catastrofizzazione (PCS) Fear-avoidance (OMPSQ)	Dolore (NRS)	Identificate diverse traiettorie di recupero. PTSS e altri fattori sono associati allo sviluppo di dolore persistente. PC e fear-avoidance mediatori di PTSS e intensità del dolore.
Atherton et al. (2006) ⁶	Studio di coorte prospettico	WAD I-III Follow-up 1-3-12 mesi (n = 480)	Indagare contributo di salute pre-incidente, fattori psicologici, meccanici, e risposta psicologica al dolore persistente.	Stress psicologico generale (GHQ; MSPQ)	Dolore (VAS) Disabilità (NDI)	Elevati livelli di stress psicologico generale e somatizzazione aumentano il rischio di sintomi persistenti: fattori predittivi.
Buithenuis et al. (2006) ⁹	Studio longitudinale prospettico	WAD Follow-up 1-6-12 mesi (n = 240)	Indagare relazione PTSD e severità/durata WAD e se ha valore predittivo sul recupero.	PTSD (SRS-PTSD)	-	Associazione tra PTSD e severità WAD, in particolare iperarousal ha validità predittiva di persistenza e severità WAD a 6 e 12 mesi.
Campbell et al. (2018) ¹²	Revisione sistematica	Adulti con WAD	Valutare quali fattori psicologici sono prognostici per dolore e disabilità cronici nel WAD.	PTSD Stress psicologico generale precedente	Dolore Disabilità	PTSD fattore prognostico di WAD cronico (moderata evidenza) Stress psicologico generale precedente non correlato alla prognosi (moderata evidenza).
Carstensen et al. (2009) ¹⁴	Studio di coorte prospettico	WAD I-III (n = 740)	Esaminare relazione tra potenziali fattori di rischio (precedenti all'incidente) e scarso recupero a 12 mesi (dolore cervicale e capacità di lavoro).	Stress psicologico generale precedente - illness worrying (Whiteley-7) - somatisation (SCL-SOM) - obsessive compulsiveness (SCL-OC) - hostility (SCL-HOS) - mental illness (SCL-8) - depression (SCL-DEP6) - anxiety (SCL-ANX4)	Dolore (VAS)	Stress psicologico generale precedente predittivo di dolore cervicale.
Castro et al. (2001) ¹⁵	Studio sperimentale	Volontari (n = 51)	Analizzare il valore predittivo dei fattori psicologici nella presenza di sintomi (WAD) dopo un tamponamento placebo.	Analisi psicologica (FPI)	Dolore e altri sintomi (questionario)	20% ha presentato WAD. Alcuni profili psicologici aumentano il rischio di riportare sintomi in seguito al tamponamento placebo.

Drottning et al. (1995) ¹⁷	Studio prospettico	WAD acuto Follow-up 1 mese (n = 107)	Indagare se la risposta psicologica acuta nelle ore successive al colpo di frusta è predittiva della presenza di sintomi successivi.	Stress acuto (IES)	Dolore (VAS) altri sintomi (questionario)	La risposta psicologica acuta è un forte fattore predittivo del mantenimento del dolore a 1 mese
Dunne-Proctor et al. (2016) ¹⁹	Studio sperimentale misto	WAD cronico con (N = 33) e senza PTSD (n=39)	Esaminare le differenze riguardo a dolore, arousal e misure del dolore testate in laboratorio	PTSD (intervista clinica strutturata DSM IV TR)	Dolore (NRS), sensory pain threshold, pressure pain threshold Disabilità (NDI) Arousal: frequenza cardiaca e pressione (Lifeshirt 200 System)	No associazione: pz con WAD cronico e PTSD riportano maggiore dolore e disabilità, ma questo campione non ha raggiunto la significatività statistica.
Eather et al. (2019) ²⁰	Research paper	WAD acuto I-II-III (n = 99)	Verificare l'associazione tra PTSD e dolore, indagare la direzione della relazione stress/dolore, chiarificare il possibile ruolo di mediatore della paura del dolore.	PTSD (diario elettronico; IES-R)	Dolore (diario elettronico; VAS) Disabilità (NDI) Paura (TSK)	C'è associazione dolore-PTSD. Supporta il modello pain-driving PTSD. La relazione è mediata dalla paura del dolore, eccetto per l'iperarousal che è affetto direttamente dal dolore.
Kamper et al. (2008) ³¹	Revisione sistematica e metanalisi	WAD acuto	Valutare l'influenza di vari fattori prognostici nell'outcome.	Stress psicologico generale PTSD	Dolore e disabilità	Stress psicologico generale (ansia, depressione,...) sembra essere un fattore prognostico abbastanza consistente.
Karlsborg et al. (1997) ³²	Studio prospettico	WAD acuto Follow-up 1-7 mesi (n = 39)	Indagare se e quali segni clinici sono predittivi di outcome clinici nel WAD.	Stress (SCL-90-R) Stress non correlato all'incidente (intervista)	Dolore e altri sintomi (esame neurologico)	Eventi stressanti vicini all'incidente sono predittivi di maggiori sintomi a 7 mesi.
Kenardy et al. (2011) ³³	Revisione	WAD	Revisionare la letteratura riguardo i modelli teorici della relazione PTSD-dolore	PTSD	Dolore	PTSD ha un ruolo importante in pazienti con WAD e può impattare nel recupero.
Kongstedt et al. (2007) ³⁴	Studio prospettico	WAD acuto I-II-III Follow-up 3-6-12 mesi (n = 668)	Esaminare se la reazione da stress acuta dopo il colpo di frusta è predittiva di cronicizzazione.	PTS acuto (IES) Entro 10 giorni da incidente	Dolore (11 points box scales) Disabilità (Copenhagen Neck Functional Disability Scale)	Severo PTS acuto è un fattore di rischio per la cronicizzazione del WAD a 1 anno, ma non è l'unico fattore determinante e non ha raggiunto il valore predittivo.

Maujean et al. (2017) ⁴¹	Studio prospettico	WAD acuto I-II-III Follow-up 6 mesi (n = 146)	Valutare la struttura dei clusters di sintomi di PTSD; identificare quali sono più predittivi di disabilità nel lungo termine.	PTSD (PDS)	Disabilità (NDI)	I sintomi PTSD riportati da pz con WAD post MVC sono meglio rappresentati da un modello a 2 fattori (intrusione/evitamento e iperarousal/numbing). Il cluster iperarousal/numbing (con sintomi non specifici di PTSD) è predittivo di disabilità legata al dolore.
McLean et al. (2005) ⁴²	Revisione	WAD, fibromialgia e PTSD post MVC	Revisionare le evidenze riguardo le reazioni da stress post MVC e il loro ruolo nello sviluppo di WAD, fibromialgia e PTSD.	-	-	I processi neurobiologici centrali relativi alle reazioni da stress e alla processazione del dolore possono avere un ruolo importante nello sviluppo del dolore cronico e PTSD post MVC.
Pedler et al. (2016) ⁴⁴	Studio longitudinale	WAD acuto I-II-III Follow-up 12 sett (n = 103)	Esaminare la relazione tra evitamento della paura, ipersensibilità, sintomi da stress post traumatico e l'outcome disabilità legata al dolore. Determinare se la combinazione di questi fattori fornisce una stima migliore di dolore e disabilità rispetto al Fear Avoidance Model (FAM).	PTSD (PDS)	Dolore e disabilità (NDI)	Supporta l'aggiunta della disregolazione del sistema dello stress (PTSS) e dei cambiamenti neurobiologici al FAM come modello esplicativo di dolore e disabilità cronici nel WAD.
Ravn et al. (2018) ⁴⁹	Studio longitudinale incrociato	WAD acuto I-II-III Follow-up 3-6-12 mesi (n = 253)	Analizzare l'associazione tra dolore e PTSS come proposto dal modello di mantenimento reciproco; analizzare il valore predittivo dei clusters (intrusione, evitamento, iperarousal).	PTSS (PDS)	Dolore (VAS)	PTSS mantiene il dolore nei primi mesi dopo l'incidente, non il contrario. L'iperarousal media questo effetto, ciò non vale per intrusione ed evitamento. Il modello di mantenimento reciproco è supportato solo parzialmente.
Ravn et al. (2020) ⁵⁰	Studio esplorativo qualitativo	WAD e PTSD post MVC (n = 8)	Esplorare la relazione tra PTSD e dolore sperimentata da pz con WAD e PTSD post MVC tramite un'intervista semi-strutturata.	PTSD (CAPS-5)	Dolore	WAD e PTSD sono condizioni eterogenee e sovrapposte tra loro. Una varietà di altre circostanze aggiungono stress, amplificando e prolungando la risposta traumatica. Relazione sia bidirezionale sia unidirezionale PTSD-dolore: supporta in parte il modello di mantenimento reciproco.
Samoborec et al. (2018) ⁵¹	Revisione sistematica	Lesioni di lieve entità legate a mezzi di trasporto	Revisione dei fattori biopsicosociali relativi a scarso o non recupero.	PTSD, ansia, depressione Stress psicologico precedente all'incidente	-	PTSD associato con disabilità e dolore. Sia fattore predittivo sia di outcome. Stress psicologico precedente associato con scarso recupero.

Smith et al. (2014) ⁵⁴	Studio prospettico	WAD cronico grado II Follow-up 1-3 mesi (n = 53)	Determinare se la riduzione del dolore tramite neurotomia cervicale a radiofrequenza riduce significativamente anche stress, PTSD e catastrofizzazione.	Stress psicologico generale post-incidente (GHQ-28) PTSD (PDS)	Dolore (VAS) Disabilità (NDI)	La riduzione del dolore riduce significativamente stress psicologico generale e catastrofizzazione, ma non PTSD. Implicazioni nella relazione PTSD-dolore.
Sterling et al. (2003) ⁵⁸	Studio longitudinale prospettico	WAD acuto II-III Follow-up 1-2-3-6 mesi (n = 76)	Indagare le differenze nei fattori psicologici tra chi recupera e chi riporta sintomi persistenti, e indagare lo sviluppo nel tempo di questi cambiamenti.	Stress psicologico generale post-incidente (GHQ-28) PTSD (IES)	Dolore e disabilità (NDI)	Elevato stress psicologico in tutti i pz con WAD indipendentemente dal livello dei sintomi, che decresce parallelamente a dolore e disabilità in chi recupera. I pz con sintomi persistenti moderati/severi a 6 mesi continuano ad essere stressati e presentano PTSD.
Sterling et al. (2005) ⁵⁹	Studio longitudinale prospettico	WAD acuto II-III Follow-up 1-2-3-6 mesi (n = 76)	Determinare la capacità predittiva di misure fisiche e psicologiche iniziali su dolore e disabilità a 6 mesi.	Stress psicologico generale post-incidente (GHQ-28) PTSD (IES)	Dolore e disabilità (NDI)	Fattori sia fisici sia psicologici influiscono nel recupero: PTSD è l'unico fattore psicologico predittivo di scarso recupero; stress psicologico generale non ha raggiunto la significatività.
Sterling et al. (2006) ⁶⁰	Studio longitudinale prospettico	WAD acuto II-III Follow-up 2-3 anni (n = 65)	Indagare la capacità predittiva di misure fisiche e psicologiche nel lungo termine (2-3 anni).	Stress psicologico generale post-incidente (GHQ-28) PTSD (IES)	Dolore e disabilità (NDI)	PTSD rimane un fattore predittivo significativo di scarso recupero nel lungo termine.
Sterling et al. (2010) ⁶¹	-	WAD cronico grado II (n = 32)	Indagare il contributo di paura del dolore e PTSS (intrusione, evitamento, iperarousal) al dolore giornaliero e all'attività.	PTSS (IES-R; diario elettronico) Paura del dolore (TSK)	Dolore e disabilità (NDI; diario elettronico)	PTSS ha un ruolo nel dolore giornaliero nel WAD cronico. Sintomi relativi all'iperarousal sembrano correlati alla percezione del dolore, mediati dalla paura del dolore. Sintomi relativi all'evitamento sembrano correlati alla riduzione dell'attività.
Sterling et al. (2011) ⁶³	Studio prospettico	WAD acuto I-II-III Follow-up 3-6-12 mesi (n = 155)	Identificare i fattori predittivi l'appartenenza alle traiettorie di disabilità e PTSD e esplorare lo sviluppo reciproco.	PTSD (PDS)	Dolore e disabilità (NDI)	Il dolore iniziale è predittivo di appartenenza alle traiettorie di PTSD.
Turk et al. (2018) ⁶⁷	Revisione	WAD I-II	Analizzare i fattori che predispongono alla cronicizzazione (precedenti, concomitanti e successivi a MVC) da una prospettiva biopsicosociale	Stress emozionale PTSD	Disabilità	Gli studi non hanno dimostrato una validità predittiva di quasi nessuno dei fattori ipotizzati come contribuenti alla cronicizzazione, o hanno trovato solo modeste associazioni.

Williamson et al. (2008) ⁷¹	Revisione sistematica	WAD	Analizzare il valore prognostico dei fattori psicologici nello sviluppo del WAD cronico.	PTSD Stress psicologico generale Stress psicologico non correlato all'incidente	Dolore e disabilità	Limitata evidenza che PTSD sia associato al WAD cronico. No associazione tra stress psicologico generale e WAD cronico.
Williamson et al. (2015) ⁷²	Studio di coorte prospettico	WAD acuto I-II-III Follow-up 12 mesi (n = 430)	Identificare i fattori di rischio per la cronicizzazione.	PTSD (IES) Stress psicologico generale (GHQ-12)	Disabilità (NDI)	Lo stress psicologico generale presente precocemente dopo l'incidente è un fattore di rischio per la cronicizzazione.

MVA = Motor Vehicle Accident; IES-R = Impact of Event Scale-Revised; HTQ-IV = Harvard Trauma Questionnaire; TSC-R = Trauma Symptoms Checklist Revised; WSC = Whiplash Symptoms Checklist; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; PCS = Pain Catastrophizing Scale; OMPSQ = Orebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire; MSPQ = Modified Somatic Perception Questionnaire; SRS-PTSD = Self Rating Scale for PTSD; Whiteley-7 illness worrying; SCL-SOM somatization; SCL-OC obsessive-compulsiveness; SCL-HOS hostility; SCL-8 mental illness; SCL-DEP6 depression; SCL-ANX4 anxiety; FPI = Freiburger Personality Inventory; TSK = Tampa Scale of Kinesiofobia; SCL-90-R = Symptom CheckList-90-Revised; CAPS-5 = Clinician Administered PTSD Scale for DSM-V; PDS = Post-Traumatic Stress Diagnostic Scale; GHQ-28 = General Health Questionnaire-28.

3.3. Caratteristiche degli studi selezionati

Come mostrato nella Tabella 1, gli studi che indagano le misure di outcome dello stress nel WAD sono 7. Di questi, 3 analizzano le caratteristiche di misure di outcome soggettive (10;26;68). I questionari oggetto di analisi sono l'Impact of Event Scale-Revised (10), il PTSD-8 (26) e l'SCL-90-R (68). In ciascuno studio si valuta l'utilità dell'impiego di questi strumenti in modo specifico nella popolazione con WAD. Solo lo studio di Hansen et al. riporta le proprietà psicometriche della scala (PTSD-8), che verranno poi illustrate in seguito (26).

I restanti 4 studi conducono la ricerca su misurazioni oggettive dello stress nella popolazione con WAD (21;52;64;70). I potenziali biomarker dello stress oggetto di analisi sono il cortisolo (52;70), i biomarker infiammatori (IL-1 β , TNF- α , CRP) (64) e le infiltrazioni muscolari di grasso (MFI) (21).

Come mostrato nella Tabella 2, per quanto riguarda la relazione stress-dolore gli studi selezionati sono un totale di 29. Di questi, 24 analizzano il PTSD e 15 lo stress psicologico generale (precedente, successivo o non correlato al colpo di frusta). La definizione di stress psicologico generale è piuttosto eterogenea tra gli studi, così come gli strumenti di misura utilizzati. Per la valutazione del PTSD 2 studi hanno utilizzato l'Harvard Trauma Questionnaire (HTQ-IV) (2;3), 1 la Self Rating Scale for PTSD (SRS-PTSD) (9), 6 l'impact of Event Scale (IES) (17;34;58;59;60;72), 2 l'impact of Event Scale-Revised (IES-R) (20;61), 5 la Post-

Traumatic Stress Diagnostic Scale (PDS) (41;44;49;54;63), 1 la Clinician Administered PTSD Scale for DSM-V (CAPS-5) (50), 1 l'intervista clinica strutturata DSM-IV-TR (19). Per lo stress psicologico generale 4 il General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) (54;58;59;60), 2 il General Health Questionnaire-12 (GHQ-12) (6;72), 2 la Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) (14;32), 1 l'intervista (32), 1 la Freiburger Personality Inventory (FPI) (15).

Per quanto riguarda gli outcome clinici dolore e disabilità, gli strumenti di misura sono variabili ma i più utilizzati sono la Visual Analogue Scale (VAS) per il dolore e il Neck Disability Index (NDI) per la disabilità.

La popolazione è molto eterogenea: i soggetti presentano WAD acuto, subacuto o cronico, principalmente conseguente a incidenti automobilistici, ad eccezione di uno studio sperimentale (15) in cui la popolazione è costituita da volontari sani sottoposti ad un tamponamento placebo. Si è scelto di includerlo comunque per le possibili implicazioni utili ai fini della revisione.

A proposito del disegno di studio, molti sono studi longitudinali e/o prospettici con periodi di tempo di follow-up che variano da 1 mese a 12 mesi, fino a 2-3 anni dopo il colpo di frusta.

Per quanto riguarda la relazione stress-dolore 20 studi indagano se c'è associazione tra PTSD e dolore/disabilità persistente (2;3;9;12;17;19;20;31;33;34;41;49;51;58;59;60;61;63;67;71). Di questi, 4 non hanno trovato alcuna associazione (19;31;67;71), mentre tra quelli che l'hanno trovata 1 definisce il PTSD come fattore di rischio (34), 1 come fattore prognostico (12) e 7 come fattore predittivo (2;9;17;41;51;59;60). 7 studi fanno riferimento ai modelli interpretativi della comorbidità tra dolore cronico e PTSD (20;42;44;49;50;54;63).

12 studi indagano se c'è associazione tra lo stress psicologico generale e dolore/disabilità persistente (6;12;14;31;32;51;58;59;60;67;71;72). Di questi, 5 non hanno trovato alcuna associazione (12;59;60;67;71), mentre tra quelli che l'hanno trovata 1 definisce lo stress psicologico come fattore di rischio (72), 1 come fattore prognostico (31) e 3 come fattore predittivo (6;14;32).

3.4. Risultati degli studi

Misure di outcome soggettive dello stress

Tra gli studi selezionati, quelli che conducono un'analisi sugli strumenti di misura dello stress nel WAD sono pochi e molto eterogenei, per questo verranno presentati di seguito con una sintesi narrativa.

Lo studio qualitativo di Bunzli et al. (10) ha approfondito la validità della IES-R, una delle scale più utilizzate per misurare il PTSD. Ha indagato, in un campione molto piccolo di pazienti con WAD e IES-R >24, come gli item del questionario venissero interpretati, per stabilire se le risposte fossero in relazione all'evento traumatico o al dolore/disabilità derivante dal WAD. I risultati dicono che la maggior parte ha risposto "incongruentemente" a 5 item (2, 5, 15, 16, 18), attribuendo i sintomi descritti allo sperimentare dolore e disabilità, più che all'incidente. 3 di questi item appartengono alla sottoscala dell'iperarousal e 2 a quella dell'intrusione, e tutti rappresentano sintomi riconosciuti come non specifici di PTSD, poiché sono presenti spesso in altre condizioni come disordini d'ansia e dolore cronico. Questo studio evidenzia come alcune risposte alla IES-R potrebbero essere relative solo a dolore e disabilità, ma vengono interpretate erroneamente come PTSD.

Lo studio di Hansen et al. (26) è un tentativo di presentare uno strumento preciso, breve e semplice per lo screening del PTSD nei pazienti con WAD. La PTSD-8 deriva dalla Harvard Trauma Questionnaire (HTQ), che esclude i sintomi non specifici di PTSD, ma include tutti i tre cluster di sintomi in accordo con il DSM-IV. È stata validata in tre campioni di popolazione post trauma tra cui il WAD. Nel campione con WAD il miglior valore predittivo è stato raggiunto con il punteggio di 18, ma piuttosto di un punteggio cut-off prefissato, la miglior performance della scala si ottiene tramite una combinazione di sintomi, ovvero con almeno un sintomo di ogni sottoscala con un punteggio maggiore o uguale a 3. Con cut-off 18 le proprietà psicometriche sono: sensibilità 81%, specificità 83%, valore predittivo positivo 78%, valore predittivo negativo 85%. La test-retest reliability è buona, indicata dalla forte correlazione positiva tra i punteggi al tempo uno e due ($r = .82$, $p < .000$). La PTSD-8 ha una performance accettabile comparata a scale più lunghe che coprono tutti gli item del PTSD.

L'unico risultato per quanto riguarda la misura dello stress psicologico generale nel WAD è lo studio di Wallis et al. (68) che propongono la SCL-90-R per descrivere i sintomi psicologici di pazienti con dolore cronico. È una checklist di sintomi composta da 90 item, ognuno che descrive un sintomo fisico o psicologico. Dallo strumento derivano 9 sottoscale, che disegnano il profilo in termini di: somatizzazione (som), ossessivo compulsivo (obs), sensibilità interpersonale (int), depressione (dep), ansia (anx), ostilità (hos), ansia fobica (pho), ideazione paranoide (par) e psicotismo (psy). La Global Severity Index è una misura dello stress psicologico generale, ottenuta dai punteggi delle sottoscale insieme ad altri item del questionario. Questo studio ha trovato che il profilo del paziente con WAD è caratterizzato da alti livelli di somatizzazione, ossessivo-compulsivo e depressione, senza rientrare in alcun disordine di personalità, indicando che probabilmente lo stress psicologico è secondario al

dolore cronico. Conclude che la SCL-90-R è uno strumento utile, facile e accettabile da somministrare a pazienti con WAD.

Misure di outcome oggettive dello stress

Tra gli studi che hanno tentato di misurare lo stress con indicatori oggettivi, Shaked et al. (52) hanno ipotizzato che le concentrazioni di cortisolo (componente della risposta allo stress) siano rilevanti per lo sviluppo del WAD, trovando che la concentrazione media era significativamente minore in pazienti con WAD di grado peggiore. Le concentrazioni di cortisolo sono state misurate su campioni di siero; la clearance del cortisolo dal siero è rapida, un altro metodo avrebbe potuto produrre risultati diversi.

Walton et al. (70) hanno ipotizzato che la concentrazione di cortisolo al risveglio, rilevato tramite tampone salivare, può essere un biomarker utile dello stress nella fase acuta post trauma, specialmente se normalizzato con i livelli di cortisolo dei capelli dei 3 mesi precedenti (*HnCWR - Hair normalized Cortisol Waking Response*). Il cortisolo salivare è facilmente ottenibile e valutabile, ma c'è grande variabilità giornaliera interindividuale. Analizzando le concentrazioni di cortisolo in campioni di capelli si ha la possibilità di “guardare indietro” nel tempo per stimarne i livelli nel periodo precedente alla lesione, e quindi potenzialmente stimare anche lo stress fisico ed emozionale precedente. HnCWR, interpretato come la risposta del cortisolo al risveglio in confronto con la media dei 3 mesi precedenti, appare fortemente correlato con lo stress emozionale riportato alla Pain Catastrophizing Scale (PCS).

Lo studio di Sterling et al. (64) indaga i cambiamenti nel tempo dei livelli di biomarker infiammatori (IL-1 β , TNF- α e CRP) nel siero dalla fase acuta (<3 settimane) alla cronica (>3 mesi), al fine di determinare eventuali relazioni con iperalgesia, infiltrazioni muscolari di grasso degli estensori cervicali e fattori psicologici. I risultati mostrano differenze nei livelli di alcuni biomarker infiammatori tra quelli che recuperano e quelli che cronicizzano: a 3 mesi i livelli di CRP sono rimasti elevati solo in chi presentava WAD moderato/severo, ma solo una debole relazione è stata trovata tra CRP e catastrofizzazione e nessuna con il PTSD.

Elliott et al. (21), a partire dai ritrovamenti di infiltrazioni muscolari di grasso (*MFI - Muscular Fatty Infiltration*) visibili alla risonanza magnetica negli estensori cervicali in pazienti con WAD cronico, e dalla possibilità che siano associati con la persistenza del dolore, hanno trovato che la relazione tra l'elevato dolore iniziale e MFI è mediata dalla presenza di sintomi di PTSD a 4 settimane dalla lesione. Questo studio mostra una relazione tra i sintomi di PTSD (una variabile psicologica) e il dato oggettivo di degenerazione muscolare. MFI possono essere

correlate ad alterazioni del sistema neuroendocrino, suggerendo un collegamento neuropsicobiologico con lo scarso recupero.

Relazione stress e dolore

Di seguito vengono mostrati i risultati dei 29 studi sulla relazione stress-dolore. La scelta della sintesi narrativa deriva dalla grande eterogeneità tra le popolazioni oggetto di studio, gli strumenti di misura dello stress e gli obiettivi, e dalla difficoltà in alcuni casi nel valutare se la predittività di un fattore sia da considerarsi con valore prognostico o di rischio.

PTSD e WAD cronico

Due studi prospettici hanno indagato se la reazione da stress acuta post traumatica dopo il colpo di frusta nelle ore o nei giorni successivi fosse predittiva di cronicizzazione (17;34). In uno la risposta psicologica acuta sembra un forte predittore del mantenimento del dolore a 1 mese (17), mentre nell'altro un fattore di rischio per la cronicizzazione del WAD a 1 anno, ma non è l'unico fattore determinante e non ha raggiunto un valore sufficientemente forte da essere predittivo di prognosi (34). In altri due studi longitudinali prospettici il PTSD è l'unico fattore psicologico che, misurato in acuto (< 1 mese dal colpo di frusta), è risultato essere predittivo di dolore e disabilità a 6 mesi (59), ma anche nel lungo termine a 2-3 anni dall'evento (60). Dalle recenti revisioni sistematiche di Campbell et al. (12) e Samoborec et al. (51) c'è una moderata evidenza che il PTSD sia un fattore prognostico di WAD cronico (12). È inoltre associato a scarsa qualità della vita, disabilità e severità del dolore, ed è esso stesso un outcome, in relazione alla presenza e alla severità dei sintomi del WAD (51).

Lo studio di Andersen et al. (2) enfatizza l'importanza di valutare la sintomatologia dello stress post traumatico dopo un colpo di frusta. È stata trovata un'elevata comorbidità tra il WAD cronico e il PTSD. L'associazione tra PTSD e la severità del WAD (in termini di sintomi, durata del dolore, disabilità e somatizzazione) è stata confermata, e in particolare il cluster di sintomi dell'iperarousal è risultato il fattore predittivo più forte di dolore cronico. Questi risultati sull'iperarousal sono in accordo con Buitenhuis et al. (9), secondo cui il numero iniziale di sintomi di iperarousal è predittivo della persistenza e della severità del WAD a 6 e 12 mesi, diversamente dagli altri clusters; con Maujean et al. (41), secondo cui il cluster iperarousal/numbing (che comprende sintomi non specifici di PTSD) è predittivo di disabilità legata al dolore a 6 mesi; con Ravn et al. (49), secondo cui i PTSS alla baseline, in particolare l'iperarousal, sono predittivi di un aumento del dolore tra la baseline e i 3 mesi, e che a 6 mesi sono predittivi di aumento del dolore tra i 6 e i 12 mesi, al di là della stabilità del dolore nel

tempo. L'iperarousal dunque predice in modo significativo questo effetto, ciò non vale per intrusione ed evitamento (49). Inoltre i sintomi da iperarousal sembrano correlati alla percezione del dolore giornaliero nel WAD cronico, forse mediati dalla paura del dolore. L'arousal psicologico associato ai pensieri che ricordano l'incidente sembra avere un immediato impatto sulla percezione dolorosa tramite l'attivazione delle vie della paura, mentre sintomi relativi all'evitamento di pensieri, emozioni e situazioni che ricordano l'incidente sembrano impattare sulla riduzione dell'attività (61). Anche Andersen et al. (3) hanno trovato che la catastrofizzazione e la paura da evitamento sono mediatori dell'effetto del PTSD sul dolore.

Da tre revisioni, di cui una sistematica e una sistematica con metanalisi, i risultati invece sono inconclusivi: il PTSD non ha mostrato alcuna validità predittiva o al massimo solo modeste associazioni con gli outcome (31;67;71). In uno studio sperimentale (19) che ha confrontato individui con WAD cronico con e senza PTSD, gli individui con la comorbidità presentavano maggiore dolore, disabilità e scarsa qualità di vita, che tuttavia non è risultato statisticamente o clinicamente significativo. In questo studio il PTSD è stato valutato tramite la Structured Clinical Interview for DSM-IV TR, considerato il gold standard per la diagnosi, che esclude alcuni sintomi sovrapposti tra PTSD e WAD (problemi nel sonno, memoria e concentrazione).

Modelli interpretativi

Tra gli studi che hanno analizzato i modelli interpretativi della relazione tra stress e dolore, solo uno supporta il modello di mantenimento reciproco (63), mostrando che fattori simili sono predittivi del gruppo di appartenenza delle traiettorie sia di disabilità sia di PTSD, e suggerendo quindi un collegamento comune tra lo sviluppo del WAD e PTSD cronico dopo il colpo di frusta. Sembra dunque che il PTSD sia predittivo di dolore e disabilità persistente, ma che sussista anche la relazione inversa in cui il dolore iniziale è predittivo dell'appartenenza a traiettorie di sintomi di PTSD. Ravn et al. 2018 (49) non supportano invece questo modello, ritenendo che il PTSD mantenga il dolore nei primi mesi dopo l'incidente, ma che non sia vero il contrario. Risultati simili sono stati trovati da Ravn et al. 2020 (50), che hanno condotto uno studio esplorativo qualitativo sulle esperienze dei sintomi di PTSD e dolore e sulla loro relazione vissuta dai pazienti con WAD e PTSD. I dati non supportano uniformemente l'idea del mantenimento reciproco, ma suggeriscono un certo numero di relazioni bidirezionali, unidirezionali e anche nessuna relazione. Nella maggior parte dei casi i partecipanti hanno sperimentato una relazione unidirezionale dallo stress al dolore o viceversa. Uno studio supporta il modello in cui il dolore è primario (*pain-driving ptsd*), e suggerisce che la paura

correlata al dolore media l'associazione tra dolore e PTSD, eccetto per i sintomi da iperarousal che sono affetti direttamente dal dolore (20). Questa affermazione però è in contrasto con un altro studio volto a determinare se, riducendo il dolore con la neurotomia a radiofrequenza cervicale (cRFN), si riducono significativamente anche gli aspetti psicologici (stress, catastrofizzazione e PTSS) in individui con WAD cronico. A una diminuzione significativa di dolore, disabilità e stress psicologico non c'è stato un cambiamento significativo nella severità dei sintomi da stress post traumatico. Questi dati supportano l'ipotesi che nella fase cronica il PTSD influenza il dolore, ma non viceversa (54).

McLean et al. (42) propongono un modello in cui lo stress neurobiologico, inclusi i sistemi fisiologici e le strutture neuroanatomiche coinvolte nella risposta allo stress, sono centrali per spiegare lo sviluppo di WAD cronico e PTSD, anche tramite l'interazione dei fattori psicosociali. Le reazioni da stress post traumatico possono influenzare il dolore e i processi neurobiologici andando a modificare, per esempio, la modulazione discendente nella corteccia prefrontale, i meccanismi antinocicettivi nel corno dorsale o le citochine proinfiammatorie periferiche. La funzione anormale del sistema dello stress durante e dopo uno stressor può alterare i processi neurobiologici coinvolti nella risposta adattiva allo stress, aumentando il rischio di sviluppare sia dolore sia PTSD.

Pedler et al. (44) supportano invece l'aggiunta delle componenti neurobiologiche e dei sintomi da stress post traumatico al modello di evitamento della paura (FAM) per spiegare lo scarso recupero. A partire dal fatto che c'è evidenza conflittuale sul valore prognostico della FAM dopo il colpo di frusta, propongono una versione adattata che include le variabili di disregolazione del sistema dello stress e i cambiamenti neurobiologici, i quali possono contribuire al dolore diffuso e all'ipereccitabilità centrale.

Stress psicologico generale e WAD cronico

Sono stati trovati elevati livelli di stress psicologico in chi sperimenta un colpo di frusta indipendentemente dal livello di sintomi. Lo stress decresce in chi recupera parallelamente al miglioramento di dolore e disabilità (58). Nella revisione sistematica con metanalisi di Kamper et al. (31), gli indicatori di stress psicologico generale (come ansia e depressione) sono stati indagati in un certo numero di coorti con ritrovamenti abbastanza consistenti di valore prognostico. Il rischio di non recuperare in 12 mesi aumenta del 21% per ogni aumento di 1 punto sui 48 punti della scala della somatizzazione della SCL-90. In due studi di coorte prospettici lo stress psicologico generale precoce dopo il trauma, misurato utilizzando la General Health Questionnaire (GHQ), risulta essere sia un fattore di rischio di disabilità cronica

(72), sia un fattore predittivo della persistenza del dolore (6), contrariamente a quanto trovato da altri studi in cui non ha raggiunto la significatività predittiva, mostrando solo modeste associazioni (59;60;71;67).

Tra gli studi che hanno indagato il fattore stress psicologico in modo specifico nel periodo precedente all'incidente i risultati sono contraddittori: due, tra cui una revisione sistematica recente, hanno trovato che è un fattore di rischio di dolore cervicale considerevole a 12 mesi (14) e di scarso recupero (51), mentre un'altra revisione sistematica recente non ha mostrato alcuna associazione con il WAD cronico, supportata da un moderato livello di evidenza (12).

In uno studio sperimentale alcuni soggetti sono stati esposti ad una collisione placebo che non comportava quasi nessuno stress biomeccanico, in modo tale che fosse altamente probabile che i sintomi riportati fossero relativi non alla collisione ma ad altri fattori. Prima della collisione placebo è stata condotta un'analisi fisica e psicologica, per poi analizzare i dati psicologici e determinarne il valore predittivo per la presenza dei sintomi dopo l'esposizione. Circa il 20% hanno sviluppato WAD, suggerendo che alcuni profili psicologici pongono l'individuo ad un rischio maggiore per questo fenomeno (15).

Un altro studio ha trovato che lo stress non correlato con il colpo di frusta, come eventi significativi della vita positivi o negativi vicini all'incidente, è stato predittivo di sintomi maggiori a 7 mesi (32).

DISCUSSIONE

4.1. Riassunto delle evidenze

Questa scoping review ha tentato di riassumere le attuali evidenze presenti in letteratura sul ruolo dello stress post-traumatico e dello stress psicologico nella transizione da dolore acuto a cronico nei disordini associati al colpo di frusta, nel tentativo di descrivere i modelli interpretativi ipotizzati fino ad oggi sulla relazione causa-effetto, e chiarire se il fattore stress sia da considerare come fattore di rischio, fattore prognostico o di modulazione degli outcome. Un fattore prognostico è definito come qualsiasi caratteristica del paziente che è predittiva dell'outcome del paziente, ovvero che aumenta le probabilità che questo si verifichi (36). Un fattore di rischio è una caratteristica del paziente che precede l'outcome di interesse, e che aumenta il rischio di presentazione dello stesso tramite un'associazione statisticamente significativa tra il fattore e l'outcome (35). In questo caso molti studi hanno utilizzato il termine fattore predittivo ad indicare sia fattori prognostici sia fattori di rischio, alla luce del fatto che

l'outcome di interesse è la cronicizzazione del dolore, e che alla presenza di stress in acuto può essere attribuita sia una valenza prognostica sia una valenza di fattore di rischio, essendo una caratteristica che precede di fatto l'outcome di interesse. In letteratura i fattori prognostici sono generalmente distinti dai fattori di rischio, poiché ogni fattore causale è un predittore, anche se debole a volte, ma non tutti i predittori sono fattori causali (36). Per identificare questi fattori e approfondire il decorso della sintomatologia del WAD sono necessari studi longitudinali prospettici. Questo significa osservare un gruppo di persone con WAD e monitorare il loro recupero nel tempo; è necessario seguire i pazienti per un periodo di tempo sufficientemente lungo per determinare gli outcome di interesse (36). Molti degli studi inclusi sono longitudinali e/o prospettici, non tutti però hanno un follow up sufficientemente lungo, rendendo difficile comparare i risultati e trarre conclusioni. Lo studio di Drottning et al. (17) per esempio, ha trovato che la risposta psicologica acuta nelle ore successive al colpo di frusta è fortemente predittiva della presenza di sintomi successivi, ma il follow-up è arrivato al massimo a 1 mese. Anche i ritrovamenti di Karlsborg et al. (32) sul valore predittivo dello stress generale non correlato all'incidente si fermano a 7 mesi. Maujean et al. (41) supportano che i sintomi da iperarousal sono predittivi di disabilità nel lungo termine, ma il follow-up si ferma a 6 mesi. Anche Sterling et al. (60) sostengono che il PTSD sia l'unico fattore psicologico predittivo di scarso recupero con un follow-up a 6 mesi. Uno studio successivo conferma tuttavia questi ritrovamenti con follow-up a 2 e 3 anni. I restanti studi arrivano a 12 mesi (6;9;34;49;63;72). Riassumendo i ritrovamenti dei vari studi, i risultati sono equivoci e quindi, nel complesso, inconclusivi. Ci sono poi altri problemi metodologici che limitano quanto i risultati possano essere considerati affidabili e validi, come l'eterogeneità degli strumenti di misura dello stress e l'eccessivo affidamento su misure soggettive.

Riguardo la relazione PTSD-dolore, la maggior parte degli studi attribuisce una valenza predittiva del PTSD sulla cronicizzazione, senza che sia chiaro in molti casi se il disegno di studio sia orientato a delinearne il rischio o la prognosi. Per esempio lo studio di Drottning et al. (17) indaga se la risposta psicologica acuta nelle ore successive al colpo di frusta è predittiva della presenza di sintomi successivi, senza mai definire in modo esplicito se consideri lo stress acuto come un fattore di rischio per lo sviluppo di WAD o come fattore prognostico dell'evoluzione dei sintomi. Nello studio simile di Kongsted et al. (34) invece lo stress post-traumatico acuto viene definito come fattore di rischio. La revisione sistematica di Samoborec et al. (51) definisce il PTSD come fattore associato allo scarso recupero senza approfondire le caratteristiche dell'associazione, diversamente dalle revisioni di Williamson et al. (2008) e

Campbell et al. (12) che esplicitano l'indagine sul valore prognostico dell'associazione PTSD-dolore. Anche gli studi di Sterling et al. (60;61) parlano solo di capacità predittiva, quando probabilmente fanno riferimento alla capacità prognostica. Questo rende molto difficile confrontare i vari studi perché lascia spazio ad interpretazione. Nonostante questo, in generale i risultati sembrano in favore della valenza predittiva del PTSD sulla cronicizzazione del dolore, tuttavia devono essere considerati con cautela. Innanzitutto quattro studi, di cui alcuni recenti, non hanno trovato risultati significativi per questo fattore (19;31;67;71). Inoltre molti degli studi che hanno trovato un'associazione hanno misurato il PTSD utilizzando la IES (17;34;58;59;60;72), che non riflette la diagnosi clinica di PTSD in accordo con i criteri del DSM-V né del DSM-IV. I risultati possono riflettere dunque la presenza di alcuni sintomi del disturbo più che del disturbo in sé. Le caratteristiche e i limiti di questa scala verranno discussi e approfonditi in seguito. Si è visto poi che i sintomi da stress post traumatico possono essere moderati dal dolore cervicale, dalla catastrofizzazione o dalla paura (3;20;61). Nello studio di Andersen et al. (3), dall'analisi delle traiettorie di recupero è risultato che la catastrofizzazione e la paura da evitamento sono dei mediatori sia dell'intensità dei sintomi da stress post traumatico sia dell'intensità del dolore. Eather et al. (20) hanno trovato che la paura può assumere un ruolo di mediatore direttamente nella relazione tra dolore e PTSD, ad eccezione dell'insieme di sintomi da iperarousal, che invece sembrano essere affetti direttamente dal dolore. In un altro studio Sterling et al. (61) evidenziano come nel WAD cronico i sintomi relativi all'iperarousal sembrano influenzare la percezione del dolore giornaliero, ma solo con la mediazione della paura del dolore. Questi ritrovamenti suggeriscono che l'abilità prognostica del PTSD non è così lineare e può essere dipendente da altri fattori.

Tra quelli che hanno trovato associazione, molti evidenziano che i sintomi da iperarousal sono fortemente associati con lo scarso recupero (2;9;41;61). Il cluster dell'iperarousal consiste in sintomi che in letteratura sono stati identificati essere non specifici di PTSD (disturbi del sonno, difficoltà nella concentrazione, irritabilità, diminuito interesse nelle attività) poiché si sovrappongono con sintomi di altri disturbi d'ansia e dell'umore, e possono essere presenti anche in persone con dolore cervicale non associato ad alcun trauma (10). Quindi i sintomi di PTSD riportati da pazienti con WAD potrebbero essere relativi esclusivamente all'evento, ma anche al dolore cervicale e alla disabilità. Questa sovrapposizione può portare il clinico a diagnosticare PTSD in eccesso in pazienti con WAD, con le relative conseguenze di ricevere trattamenti inappropriati non necessari. Il fatto che sintomi non specifici sembrano essere maggiormente predittivi di disabilità persistente, suggerisce che in questa condizione i fattori relativi a dolore e disabilità potrebbero essere più importanti di quelli relativi al PTSD (41).

Questo ritrovamento ha importanti implicazioni nella modalità di valutazione dello stress post traumatico: da un lato si è visto che l'iperarousal è la sottoscala che ha mostrato maggiori correlazioni, ma dall'altro questi sintomi sono aspecifici e condivisi con altre condizioni. Quindi le sottoscale di sintomi di PTSD potrebbero avere una rilevanza maggiore per la prognosi rispetto al punteggio totale dei sintomi, resta da capire in che misura si debbano comprendere i sintomi non specifici per stimare la reale presenza del disturbo, e verrà discusso in seguito.

Per quanto riguarda lo stress psicologico generale, in letteratura si distingue lo stress precedente all'incidente, lo stress successivo e quello non correlato all'incidente. Il focus in molti studi è stato prevalentemente su singole specifiche dimensioni psicologiche, per esempio ansia, depressione o catastrofizzazione, piuttosto che su un insieme di fattori stressanti psicologici. Per questo motivo molti studi con potenziali risultati rilevanti sull'argomento sono stati esclusi, perché difficilmente comparabili tra loro ai fini della revisione.

Nel caso dello stress precedente l'indagine sulla possibilità che costituisca un fattore di rischio per lo scarso recupero ha mostrato risultati contraddittori: una revisione sistematica recente del 2018 (12) ha trovato scarsa correlazione, rimanendo coerente con i risultati della revisione precedente (71), al contrario un'altra revisione dello stesso anno riporta una certa correlazione (51). In generale i risultati sono inconcludenti. È ragionevole pensare che una storia precedente all'incidente positiva per problemi psicologici possa predisporre alcuni individui alla persistenza dello stress psicologico dopo l'incidente. In ogni caso, poiché le informazioni riguardo al funzionamento psicologico precedente sono spesso non disponibili, è difficile da verificare (67). Lo studio sperimentale di Castro et al. (15) su soggetti sani ha però mostrato che, all'analisi psicologica, i soggetti che hanno riportato sintomi immediatamente dopo la collisione placebo hanno ottenuto punteggi maggiori nella scala del disordine psicosomatico. I soggetti emotivamente più instabili, meno soddisfatti della vita e più preoccupati della loro salute potrebbero avere un rischio maggiore di riportare sintomi. L'ansia infatti può amplificare le sensazioni corporee, abbassando la soglia del dolore e rendendo le normali sensazioni percepite come anormali o più severe (15;19). Inoltre l'interpretazione della collisione come pericolosa può portare alla cronicizzazione in soggetti con profilo psicologico ad alto rischio. Anche nel caso dello stress psicologico generale successivo al colpo di frusta i risultati sono contraddittori. Sembra che elevati livelli di stress psicologico siano presenti in tutti quelli che sperimentano un colpo di frusta, indipendentemente dal livello di sintomi, e che lo stress decresce in chi recupera parallelamente al miglioramento di dolore e disabilità (54;58).

In accordo con la revisione di Turk et al. (67), in generale gli studi non hanno dimostrato la validità predittiva dei fattori ipotizzati come contribuenti alla cronicizzazione, o hanno trovato solo modeste associazioni.

Uno dei modelli più conosciuti sul dolore e PTSD propone il mantenimento reciproco, secondo cui il dolore viene interpretato come un ricordo del trauma che scatena iperarousal e comportamento evitante, ma vale anche il processo inverso in cui l'intrusione può scatenare iperarousal, che porta poi al dolore. WAD e PTSD non sono necessariamente disturbi distinti, ma hanno una vulnerabilità condivisa che mantiene reciprocamente l'un l'altro. Le caratteristiche condivise sono i sintomi di iperarousal, il comportamento evitante, la fragilità emotionale e le interpretazioni negative delle sensazioni somatiche (5;53). In altre popolazioni il mantenimento reciproco è stato riportato nei mesi iniziali dopo il trauma, ma la relazione cambia nel periodo cronico (>3 e 6 mesi) diventando unidirezionale con ritrovamenti misti sulla direzione di questa (48). Solo pochi studi hanno utilizzato analisi statistiche per esaminare le relazioni longitudinali reciproche nel WAD, e i ritrovamenti sono misti. Tra gli studi specifici sul WAD pochi sono a sostegno del modello di mantenimento reciproco (3;63). Sembra che i risultati maggiori supportino il modello *ptsd-driving pain* (49), ma lo studio recente di Eather et al. (20) è a sostegno del contrario (*pain-driving PTSD*). I tentativi di manipolare le variabili a conferma dell'uno o dell'altro modello hanno trovato che nel WAD cronico, alla diminuzione dei sintomi di PTSD con la terapia cognitivo-comportamentale focalizzata sul trauma, c'è stata una diminuzione della disabilità correlata al dolore ma non dell'intensità del dolore (18); similmente, alla diminuzione del dolore con la neurotomia cervicale a radiofrequenza non è corrisposta una diminuzione significativa del PTSD (54). Questi ritrovamenti sono limitati da campioni piccoli, tuttavia indicano che la natura della relazione tra dolore e PTSD rimane ancora irrisolta, e probabilmente non è semplificabile ad un modello unidirezionale, indipendentemente dal senso dello stesso, entrando in gioco potenziali mediatori come la catastrofizzazione e la paura da evitamento. La presenza di questi mediatori rimanda indirettamente al *Fear Avoidance Model* (3).

Questa scoping review ha tentato anche di delineare una panoramica generale sugli strumenti in grado di valutare la presenza e il livello di stress nei pazienti con WAD, esplorando la letteratura specifica per questa popolazione per capire quali sono attualmente utilizzati e quali sono i più adeguati sulla base dei loro limiti, vantaggi e proprietà psicometriche. A dispetto

della numerosità degli studi inclusi e della varietà di scale utilizzate per la valutazione del PTSD e dello stress psicologico generale, attualmente in letteratura sono davvero pochi quelli che hanno analizzato le proprietà psicometriche delle stesse in modo specifico nella popolazione con WAD.

La diagnosi di PTSD avviene solo tramite un'intervista clinica, ma sono stati sviluppati strumenti soggettivi per valutare in modo pratico il grado di risposta da stress post traumatico. L'Impact of Event Scale (IES) (29) è probabilmente lo strumento più utilizzato nel campo dello stress post-traumatico. Le linee guida australiane raccomandano di somministrare l'Impact of Events Scale (IES) tra le 3 e le 6 settimane dopo l'incidente per identificare i sintomi di PTSD (56). L'IES include i primi due cluster di sintomi (intrusione ed evitamento) ma non quello dell'iperarousal, oltre al fatto che contiene degli items che non riflettono la sintomatologia indicata dal DSM (7). Dai risultati di questa scoping review sembra che gli studi che utilizzano scale che non includono i sintomi da iperarousal, potenzialmente sottostimano un'importante caratteristica del disordine. Nel tentativo di renderla più rappresentativa dei criteri del DSM, è stata sviluppata nel 1997 l'Impact of Events Scale-Revised (IES-R) (16), che comprende tutte e tre le sottoscale (intrusione, evitamento e iperarousal), e che è stata sviluppata in modo che fosse comparabile con la IES (7). Punteggi > 24 sono considerati di importanza clinica (47), mentre per punteggi ≥ 33 è raccomandato il referral allo psicologo (56;16). Nonostante sia stata introdotta nel 1997, la IES ha continuato ad essere a lungo più utilizzata, come ritrovato tra gli studi. Le proprietà psicometriche della IES-R sono state valutate in precedenza in una popolazione di individui che hanno subito un incidente stradale, riportando discreta consistenza interna e validità discriminativa (sensibilità 74.4 e specificità 63.1) (7), ma non in modo specifico nella popolazione con WAD, ovvero nella popolazione che in seguito ad un incidente stradale ha subito un colpo di frusta e non altri tipi di lesioni. Lo studio di Bunzli et al. (10) informa sulla validità di costrutto della IES-R in persone con lesione da colpo di frusta successiva a incidente stradale, evidenziando che le risposte dei pazienti potrebbero essere relative solo a dolore e disabilità, ma poi essere interpretate come PTSD. Questo suggerisce che un semplice punteggio cut-off nella IES-R non è sufficiente per basare decisioni per il trattamento, ma è necessaria anche una valutazione qualitativa delle risposte. Un altro limite di questa scala è che gli item non sono direttamente collegati ai criteri diagnostici del DSM, rendendo difficile una valutazione diretta. Questo ritrovamento però è comune con altri strumenti di misura, e probabilmente è dovuto più alla validità della concettualizzazione del disturbo da parte del DSM più che alle proprietà psicometriche degli strumenti in sé. Servono studi qualitativi futuri che esplorino come gli individui con WAD rispondono a misure basate

sui nuovi criteri del DSM-V, per esempio la PTSD Checklist for DSM-V (PCL-5) (8), o dell'ICD-11.

Lo screening di routine del PTSD in questa popolazione è estremamente raccomandato. La mancanza di tempo spesso rende infattibile lo screening regolare. Idealmente questi strumenti dovrebbero essere brevi e semplici per essere utilizzabili anche da professionisti non specializzati nell'ambito traumatico. Attualmente l'unico strumento presente in letteratura validato in una popolazione con WAD è la PTSD-8. Ha numerosi vantaggi: è breve e semplice, esclude i sintomi non specifici di PTSD ma include allo stesso tempo tutti i tre cluster di sintomi in accordo con il DSM-IV, è utilizzabile da vari professionisti sanitari e mostra buone proprietà psicometriche. Il limite principale è che è una misura soggettiva, vale a dire che i dati raccolti si basano unicamente su quanto riportato dal paziente (26). Inoltre, dallo sviluppo della PTSD-8, il DSM e l'ICD hanno revisionato la descrizione della diagnosi di PTSD. Nel DSM-V è stata ampliata rispetto al DSM-IV, con l'inclusione di un quarto cluster di sintomi (alterazioni negative della cognizione e dell'umore), mentre nell'ICD-11 è stata ristretta, includendo solo sette sintomi dai tre clusters. Il PTSD-8 misura il PTSD più in accordo con la proposta dell'ICD-11, mentre è meno in linea con DSM-V (4). Ritornando alle precedenti considerazioni sulla necessità di trovare strumenti adeguati per misurare i sintomi da iperarousal, il PTSD-8 potrebbe venire incontro ai ritrovamenti di questa scoping review, poiché considera tutti e tre i clusters ma non comprende i sintomi non specifici di PTSD. È necessario condurre ulteriori ricerche a riguardo.

Per quanto riguarda la misura dello stress psicologico generale, la scala più utilizzata tra gli studi inclusi è il General Health Questionnaire (GHQ) di varie lunghezze, che valuta primariamente ansia e depressione, e misura lo stato psicologico al momento della valutazione comparandolo con quello "usuale" (precedente all'incidente) (24). La versione principale contiene 60 item, da cui derivano le versioni abbreviate: 12-item – GHQ-12 e 28-item – GHQ-28. La GHQ-12 può essere utilizzata come buon strumento di screening (24). I cut-off ottimali sono di circa 2/3 punti per la GHQ-12 e di 5/6 per la GHQ-28 (39). Sebbene la GHQ sia la più utilizzata, nessuno studio ha validato il suo utilizzo nella popolazione con WAD. Solo uno degli studi inclusi parla della SCL-90-R in modo specifico nella popolazione con WAD. Questo è uno strumento spesso utilizzato nella valutazione dei pazienti con dolore cronico e ne è raccomandato l'utilizzo come strumento di screening per lo stress psicologico generale (27). Wallis et al. (68) hanno trovato che è uno strumento utile, facile e accettabile da somministrare a pazienti con WAD. Il limite principale è che è una misura soggettiva.

C'è un chiaro bisogno di consistenza nella misura dei fattori psicologici dei pazienti con WAD. Molte misure psicologiche sono altamente correlate e c'è sovrapposizione tra i vari costrutti psicologici, che incide nell'interpretazione dei risultati. Alcuni strumenti non sono raccomandati per l'uso nella popolazione con dolore proprio per l'inclusione di sintomi somatici. I disturbi del sonno sono per esempio un sintomo associato con la depressione, ma può essere causato anche dal dolore; i pazienti potrebbero non essere in grado di distinguere tra malessere fisico e psicologico (12). C'è bisogno che la ricerca valuti il bisogno di omettere sintomi somatici. L'uso di questionari per valutare lo stress in pazienti con dolore cronico è un problema, poiché è altamente probabile che le risposte siano sovrastimate. Questo lascia molti studi con un problema di validità, causando potenzialmente bias nelle conclusioni.

Riassumendo, per misurare queste variabili c'è abbondanza di scale in letteratura, ma sono validate in altre popolazioni e quasi nessuna in individui con esiti da colpo di frusta, nonostante l'elevata prevalenza. Non essendoci attualmente un'adeguata conoscenza delle proprietà psicometriche, sono difficili da utilizzare e da interpretare nella pratica clinica.

Nel caso degli strumenti in grado di oggettivare la presenza di stress, la letteratura è ancora più scarsa. Nonostante l'ammontare di dati su cortisolo e PTSD, non è chiaro il meccanismo nello sviluppo della condizione e c'è ancora meno informazione riguardo la sua associazione con il WAD. Shaked et al. hanno tentato di chiarire il ruolo del cortisolo come componente della risposta allo stress nello sviluppo del WAD (52). A partire dal fatto che il WAD si trova sullo stesso spettro di altre condizioni come il PTSD e la fibromialgia e che il cortisolo sembra essere un punto di convergenza di questi disordini, potrebbe essere considerato, se non un contribuente nell'insorgenza di queste condizioni, almeno un biomarker che ne indica oggettivamente la presenza (69). Alcuni studi hanno tentato di approfondire il ruolo delle concentrazioni di cortisolo come potenziale indicatore oggettivo della presenza di stress nel WAD. Dall'analisi del cortisolo sierico, si è trovato che la concentrazione media era significativamente minore in pazienti con WAD di grado peggiore (52). Recenti evidenze indicano che in seguito a incidenti a bassa energia (colpo di frusta) avviene una soppressione dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene piuttosto che una sua iperattività, e che quindi un minor rilascio di cortisolo in risposta agli stressor porti alla cronicizzazione del WAD, a sintomi più severi (23;52) e a PTSD (30). Al contrario sembra che la risposta iniziale a incidenti ad elevata energia si espliciti con elevate concentrazioni di cortisolo; questo potrebbe correlarsi con quanto osservato in alcuni studi, ovvero che l'incidenza del WAD e la sua cronicizzazione in seguito a traumi ad elevata energia sia molto minore rispetto a quelli a bassa energia (52;70).

Questi ritrovamenti suggeriscono la possibilità che gli incidenti a bassa energia non scatenano un'adeguata risposta ormonale all'evento stressante.

Oltre al cortisolo sierico, un biomarker potenzialmente utile è il cortisolo prelevato tramite tampone salivare misurato nella fase acuta dopo il trauma, che può dare importanti informazioni sullo stress attuale e il recupero futuro, ma solo se normalizzato con il cortisolo dei capelli dei tre mesi precedenti (70). Tra i biomarker presi in considerazione dagli studi, il cortisolo è l'unico che sembra associarsi con lo stress e costituire uno strumento utile. I campioni tuttavia sono piccoli, c'è bisogno di ulteriori sperimentazioni, ma iniziano a rispondere ai bisogni di strumenti in grado di oggettivare certi rilevamenti. Questi ritrovamenti proiettano la ricerca futura nella valutazione precoce dello stress, nell'immediato dopo il trauma, nel tentativo di gestire lo stress per attenuare poi alcuni aspetti fisici della condizione. Oltre agli studi sul cortisolo è di un certo interesse anche il ritrovamento di Elliott et al. (21), secondo cui la relazione tra l'elevato dolore iniziale e le infiltrazioni muscolari di grasso negli estensori cervicali è mediata dalla presenza di sintomi di PTSD a 4 settimane dalla lesione, suggerendo un collegamento neuropsicobiologico con lo scarso recupero. L'attivazione del sistema nervoso simpatico, che può avvenire insieme ai sintomi di stress post traumatico, è programmata a livello centrale e può produrre cambiamenti negativi a livello muscolare se lo stress perdura a lungo (43). Questo studio sostiene un'associazione tra cambiamenti strutturali muscolari e la cronicizzazione del WAD, mostrando una relazione tra i sintomi di PTSD (una variabile psicologica) e il dato oggettivo di degenerazione muscolare. Nel WAD cronico dunque, l'osservazione della risonanza magnetica può guidare il clinico a ricostruire l'evoluzione del disturbo e ad approfondire la presenza di PTSD.

4.2. Limitazioni

Questa scoping review presenta alcune limitazioni. In primo luogo, la tipologia della revisione permette di includere articoli relativi a qualsiasi disegno di studio indipendentemente dalla qualità degli stessi, per questo motivo non è stata eseguita alcuna valutazione critica qualitativa degli articoli selezionati. In secondo luogo, c'è la possibilità che qualche fonte di evidenza sia rimasta esclusa, per esempio per il mancato ritrovamento soprattutto tra la gray literature. Inoltre, questa panoramica delle evidenze deriva da una ricerca dei risultati disponibili in letteratura fino al 2 gennaio 2022. Data la recente crescita di interesse per l'argomento, potrebbero profilarsi nuove evidenze.

CONCLUSIONI

In una condizione così eterogenea come il colpo di frusta, la capacità di predire quali pazienti svilupperanno sintomi cronici è importante per una gestione precoce ed efficace di questi pazienti. La letteratura recente suggerisce che l'approccio più promettente per la previsione del recupero dopo un colpo di frusta sia quello biopsicosociale, che considera la storia precedente all'incidente, le risorse disponibili (personali, familiari, sociali, sanitarie ed economiche) al momento dell'incidente e all'insorgenza del WAD, le caratteristiche biomeccaniche dell'incidente, la patofisiologia, i sintomi iniziali, le credenze e le aspettative individuali, i fattori legali e assicurativi, i sintomi da stress emozionale, le limitazioni funzionali e le interruzione del ruolo (67). Questa revisione presenta una panoramica aggiornata sulla capacità predittiva del fattore stress post traumatico e stress psicologico generale sul recupero dal colpo di frusta. Nonostante i risultati non siano sufficientemente significativi per gli obiettivi della revisione, poiché non sono in grado di stabilire se lo stress sia da considerare un fattore di rischio o un fattore prognostico, il suo valore predittivo ha mostrato una certa consistenza in alcuni studi e può essere considerato almeno come una bandiera per individuare pazienti potenzialmente a rischio di cronicizzazione. Non è chiaro se questo fattore possa essere modificato e se la sua modifica possa migliorare gli outcome, tuttavia la precoce identificazione di fattori predittivi di buono o scarso recupero può aiutare a indirizzare i pazienti a trattamenti specifici, per prevenire la cronicizzazione. In futuro è necessario indagare se la gestione precoce di PTSD e stress generale sia in grado di prevenire lo sviluppo del WAD cronico. Questa revisione non è stata in grado nemmeno di descrivere la relazione causa-effetto e la direzione della relazione stress-dolore, lasciando ancora aperta la questione se il rapporto sia unidirezionale o bidirezionale, ed evidenziando una complessità sottostante ancora da approfondire. Da questi ritrovamenti infatti scaturiscono importanti considerazioni, poiché sembrano entrare in gioco potenziali mediatori come la catastrofizzazione e la paura da evitamento, tutte variabili che dovranno essere considerate nella ricerca futura. La difficoltà di trarre conclusioni deriva anche dall'eterogeneità degli strumenti con cui è stato misurato lo stress, per questo nella ricerca deve diventare una priorità l'utilizzo di strumenti di misura dello stress che siano consistenti e validati nella popolazione con WAD, per migliorare l'interpretabilità e la comparabilità degli studi. Ad oggi, l'unico strumento validato in una popolazione con WAD è la PTSD-8 per valutare lo stress post traumatico, che presenta buone proprietà psicometriche. Per quanto riguarda la scala più utilizzata e raccomandata dalle linee guida (IES), da questa revisione risulta che all'IES sia da preferire l'IES-R, perché gli item

rispondono meglio ai criteri diagnostici del DSM-V, anche se non in maniera ottimale. Per questo servono nuovi studi qualitativi che esplorino come gli individui con WAD rispondono a misure basate sui nuovi criteri del DSM-V, per esempio la PTSD Checklist for DSM-V (PCL-5), o dell'ICD-11. Per valutare lo stress psicologico generale invece le scale più utilizzate sono risultate la GHQ e la SCL-90-R, tuttavia devono ancora essere validate nella popolazione con WAD. C'è bisogno dunque di incrementare gli studi sugli strumenti di misura, in parte per validare in questa popolazione quelli già in uso e conoscerne le proprietà psicometriche, in parte per cercarne di nuovi che siano in grado di oggettivare dati che finora sono quasi esclusivamente riportati dai pazienti. I primi tentativi con questo proposito hanno cercato nell'analisi del cortisolo informazioni sullo stato di stress attuale e sul corso del recupero. La ricerca a riguardo è ancora molto scarsa e le conclusioni che sono state tratte sono principalmente ipotesi, ma incoraggiano a proseguire con nuovi studi sperimentali.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. Washington DC: American Psychiatric Association Publishing, 2013.
2. Andersen TE, Elklit A, Vase L. The relationship between chronic whiplash-associated disorder and post-traumatic stress: attachment-anxiety may be a vulnerability factor. *European Journal of Psychotraumatology*. 2011 Jan 1;2(1):5633.
3. Andersen TE, Karstoft KI, Brink O, Elklit A. Pain-catastrophizing and fear-avoidance beliefs as mediators between post-traumatic stress symptoms and pain following whiplash injury—A prospective cohort study. *European Journal of Pain*. 2016 Sep;20(8):1241-52.
4. Andersen TE, Hansen M, Ravn SL, Seehuus R, Nielsen M, Vaegter HB. Validation of the PTSD-8 scale in chronic pain patients. *Pain Medicine*. 2018 Jul 1;19(7):1365-72.
5. Asmundson GJ, Coons MJ, Taylor S, Katz J. PTSD and the experience of pain: research and clinical implications of shared vulnerability and mutual maintenance models. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2002 Dec;47(10):930-7.
6. Atherton K, Wiles NJ, Lecky FE, Hawes SJ, Silman AJ, Macfarlane GJ, Jones GT. Predictors of persistent neck pain after whiplash injury. *Emerg Med J*. 2006 Mar;23(3):195-201.doi: 10.1136/emj.2005.027102.
7. Beck JG, Grant DM, Read JP, Clapp JD, Coffey SF, Miller LM, Palyo SA. The impact of event scale-revised: psychometric properties in a sample of motor vehicle accident survivors. *Journal of anxiety disorders*. 2008 Jan 1;22(2):187-98.
8. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and initial psychometric evaluation. *Journal of traumatic stress*. 2015 Dec;28(6):489-98.
9. Buitenhuis J, de Jong PJ, Jaspers JP, Groothoff JW. Relationship between posttraumatic stress disorder symptoms and the course of whiplash complaints. *Journal of psychosomatic research*. 2006 Nov 1;61(5):681-9.
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 Mar;35(3):229-237. doi: 10.1097/AJP.0000000000000665.

11. Calderaro M, Mastronardi V. *DSM-V: principali modifiche e panoramica sui disturbi della personalità, con particolare riferimento al disturbo borderline.* Rivista di Psicopatologia Forense, Medicina Legale, Criminologia 2019; volume 24:229
<https://www.pagepress.org/socialsciences/psico/article/download/229/189/>
12. 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 Aug;34(8):755-768. doi: 10.1097/AJP.0000000000000597.
13. Carroll LJ, Holm LW, Hogg-Johnson S, Côté P, Cassidy JD, Haldeman S, Nordin M, Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, Peloso PM, Guzman J. *Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD): results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders.* J Manipulative Physiol Ther. 2009 Feb;32(2 Suppl):S97-S107. doi: 10.1016/j.jmpt.2008.11.014.
14. Carstensen TB, Frostholt L, Ørnbøl E, Kongsted A, Kasch H, Jensen TS, Fink PK. *Smertetilstand og psykologisk distress før uheldet praedikterer gener efter whiplash-traume--sekundaerpublikation [Pre-collision pain and psychological distress predict poor outcome following acute whiplash trauma--secondary publication].* Ugeskr Laeger. 2009 Nov 16;171(47):3431-4. Danish.
15. 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;114(6):316-22. doi: 10.1007/s004140000193.
16. Creamer M, Bell R, Failla S. *Psychometric properties of the impact of event scale—revised.* Behaviour research and therapy. 2003 Dec 1;41(12):1489-96.
17. Drottning M, Staff PH, Levin L, Malt UF. *Acute emotional response to common whiplash predicts subsequent pain complaints: a prospective study of 107 subjects sustaining whiplash injury.* Nordic Journal of Psychiatry. 1995 Jan 1;49(4):293-300.
18. Dunne RL, Kenardy J, Sterling M. *A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for the treatment of PTSD in the context of chronic whiplash.* The Clinical journal of pain. 2012 Nov 1;28(9):755-65.
19. 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.* The Clinical journal of pain. 2016 Aug 1;32(8):645-53.

20. Eather A, Kenardy J, Healy KL, Haynes M, Sterling M. How are pain and traumatic stress symptoms related in acute whiplash-associated disorders? An investigation of the role of pain-related fear in a daily diary study. *Pain*. 2019 Sep 1;160(9):1954-66.
21. Elliott J, Pedler A, Kenardy J, Galloway G, Jull G, Sterling M. The temporal development of fatty infiltrates in the neck muscles following whiplash injury: an association with pain and posttraumatic stress. *PloS one*. 2011 Jun 16;6(6):e21194.
22. Feinberg RK, Hu J, Weaver MA, Fillingim RB, Swor RA, Peak DA, Jones JS, Rathlev NK, Lee DC, Domeier RM, Hendry PL. Stress-related psychological symptoms contribute to axial pain persistence after motor vehicle collision: path analysis results from a prospective longitudinal study. *Pain*. 2017 Apr;158(4):682.
23. Gaab J, Baumann S, Budnoik A, Gmünder H, Hottinger N, Ehlert U. Reduced reactivity and enhanced negative feedback sensitivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in chronic whiplash-associated disorder. *Pain*. 2005 Dec 15;119(1-3):219-24.
24. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, Ustun TB, Piccinelli M, Gureje O, Rutter C. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychological medicine*. 1997 Jan;27(1):191-7.
25. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther*. 2014 Dec;94(12):1816-25. doi: 10.2522/ptj.20130597.
26. Hansen M, Andersen TE, Armour C, Elklit A, Palic S, Mackrill T. PTSD-8: a short PTSD inventory. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*. 2010;6:101.
27. Hardt J, Gerbershagen HU, Franke P. The symptom check-list, SCL-90-R: its use and characteristics in chronic pain patients. *European Journal of Pain*. 2000 Jun 1;4(2):137-48.
28. Holm LW, Carroll LJ, Cassidy JD, Hogg-Johnson S, Côté P, Guzman J, Peloso P, Nordin M, Hurwitz E, van der Velde G, Carragee E, Haldeman S; Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The burden and determinants of neck pain in whiplash-associated disorders after traffic collisions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S52-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181643ece.
29. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. Impact of Event Scale: A measure of subjective stress. *Psychosomatic medicine*. 1979 May 1;41(3):209-18.

30. Jovanovic T, Phifer JE, Sicking K, Weiss T, Norrholm SD, Bradley B, Ressler KJ. Cortisol suppression by dexamethasone reduces exaggerated fear responses in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Nov 1;36(10):1540-52.
31. Kamper SJ, Rebbeck TJ, Maher CG, McAuley JH, Sterling M. Course and prognostic factors of whiplash: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2008 Sep 15;138(3):617-629. doi: 10.1016/j.pain.2008.02.019.
32. Karlsborg M, Smed A, Jespersen H, Stephensen S, Cortsen M, Jennum P, Herning M, Korfitsen E, Werdelin L. A prospective study of 39 patients with whiplash injury. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1997 Feb;95(2):65-72.
33. Kenardy J, Dunne R. Traumatic injury and traumatic stress. *Spine*. 2011 Dec 1;36:S233-7.
34. Kongsted A, Bendix T, Qerama E, Kasch H, Bach FW, Korsholm L, Jensen TS. Acute stress response and recovery after whiplash injuries. A one-year prospective study. *European journal of pain*. 2008 May 1;12(4):455-63.
35. Kraemer H, Kazdin A, Offord D, Kessler R. jensen, P., 8: Kupfer, D.(1997). Coming to terms with the terms of risk. *Archives of General Psychiatry*.;54:3374343.
36. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P, Guyatt GH, Browman G, Cook D, Gerstein H, Haynes B, Hayward R, Levine M. Users' guides to the medical literature: V. How to use an article about prognosis. *Jama*. 1994 Jul 20;272(3):234-7.
37. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med*. 2007 Feb;30(1):77-94. doi: 10.1007/s10865-006-9085-0.
38. Lemyre L, Lalande-Markon MP. Psychological Stress Measure (PSM-9): integration of an evidence-based approach to assessment, monitoring, and evaluation of stress in physical therapy practice. *Physiother Theory Pract*. 2009 Jul;25(5-6):453-62. doi: 10.1080/09593980902886321.
39. Makowska Z, Merecz D, Moscicka A, Kolasa W. The validity of general health questionnaires, GHQ-12 and GHQ-28, in mental health studies of working people. *International journal of occupational medicine and environmental health*. 2002 Jan 1;15(4):353-62.
40. Mayou RA, Ehlers A, Bryant B. Posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents: 3-year follow-up of a prospective longitudinal study. *Behaviour research and therapy*. 2002 Jun 1;40(6):665-75.

41. Maujean A, Gullo MJ, Andersen TE, Ravn SL, Sterling M. Post-traumatic stress symptom clusters in acute whiplash associated disorder and their prediction of chronic pain-related disability. *Pain reports*. 2017 Nov;2(6).
42. 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. *Psychosomatic medicine*. 2005 Sep 1;67(5):783-90.
43. Passatore M, Roatta S (2006) Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: whiplash associated disorders (WAD) as a model. *Eur J Appl Physiol* 98: 423–449.
44. Pedler A, Kamper SJ, Sterling M. Addition of posttraumatic stress and sensory hypersensitivity more accurately estimates disability and pain than fear avoidance measures alone after whiplash injury. *Pain*. 2016 Aug 1;157(8):1645-54.
45. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil, H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIM Manual for Evidence Synthesis*, JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>
46. Pink J, Petrou S, Williamson E, Williams M, Lamb SE. Economic and health-related quality of life outcomes of whiplash associated disorders. *Spine*. 2016 Sep 1;41(17):1378-86.
47. Rash CJ, Coffey SF, Baschnagel JS, Drobles DJ, Saladin ME. Psychometric properties of the IES-R in traumatized substance dependent individuals with and without PTSD. *Addictive behaviors*. 2008 Aug 1;33(8):1039-47.
48. Ravn SL, Hartvigsen J, Hansen M, Sterling M, Andersen TE. Do post-traumatic pain and post-traumatic stress symptomatology mutually maintain each other? A systematic review of cross-lagged studies. *Pain*. 2018 Nov 1;159(11):2159-69.
49. Ravn SL, Sterling M, Lahav Y, Andersen TE. Reciprocal associations of pain and post-traumatic stress symptoms after whiplash injury: A longitudinal, cross-lagged study. *European journal of pain*. 2018 May;22(5):926-34.
50. 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 Aug 1;21(8):1676-1689. doi: 10.1093/pm/pnz369.

51. Samoborec S, Ruseckaite R, Ayton D, Evans S. Biopsychosocial factors associated with non-recovery after a minor transport-related injury: a systematic review. *PLoS One*. 2018 Jun 12;13(6):e0198352.
52. Shaked D, Shaked G, Sebbag G, Czeiger D. Can cortisol levels predict the severity of acute whiplash-associated disorders?. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2020 Apr;46(2):357-62.
53. Sharp TJ, Harvey AG. Chronic pain and posttraumatic stress disorder: mutual maintenance? *Clin Psychol Rev* 2001;21:857–77.
54. Smith AD, Jull G, Schneider G, Frizzell B, Hooper RA, Dunne-Proctor R, Sterlin M. Cervical radiofrequency neurotomy reduces psychological features in individuals with chronic whiplash symptoms. *Pain Physician*. 2014 Jan 1;17(3):265-74.
55. Spitzer W, Skovron M, Salmi L, Cassidy JD, Duranceau J, Suissa S, Zeiss EL. Scientific monograph of Quebec Task Force on whiplash associated disorders: redefining 'whiplash' and its management. *Spine* 1995;20: 1S–73S.
56. State Insurance Regulatory Authority: Guidelines for the management of acute whiplash-associated disorders – for health professionals. Sydney: third edition 2014. <https://www.sira.nsw.gov.au/resources-library/motor-accident-resources/publications/for-professionals/whiplash-resources/SIRA08104-Whiplash-Guidelines-1117-396479.pdf>
57. Sterling M, Carroll LJ, Kasch H, Kamper SJ, Stemper B. Prognosis after whiplash injury: where to from here? Discussion paper 4. *Spine*. 2011 Dec 1;36:S330-4.
58. Sterling M, Kenardy J, Jull G, Vicenzino B. The development of psychological changes following whiplash injury. *Pain*. 2003 Dec 1;106(3):481-9.
59. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J, Darnell R. Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury. *Pain*. 2005 Mar 1;114(1-2):141-8.
60. Sterling M, Jull G, Kenardy J. Physical and psychological factors maintain long-term predictive capacity post-whiplash injury. *Pain*. 2006 May 1;122(1-2):102-8.
61. Sterling M, Chadwick BJ. Psychologic processes in daily life with chronic whiplash: relations of posttraumatic stress symptoms and fear-of-pain to hourly pain and uptime. *The Clinical journal of pain*. 2010 Sep 1;26(7):573-82.
62. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Compensation claim lodgement and health outcome developmental trajectories following whiplash injury: A prospective study. *Pain*. 2010 Jul;150(1):22-28. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.013.

63. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Similar factors predict disability and posttraumatic stress disorder trajectories after whiplash injury. *Pain*. 2011 Jun 1;152(6):1272-8.
64. Sterling M, Elliott JM, Cabot PJ. The course of serum inflammatory biomarkers following whiplash injury and their relationship to sensory and muscle measures: a longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2013 Oct 17;8(10):e77903.
65. Sudhaus S, Fricke B, Stachon A, Schneider S, Klein H, von Düring M, Hasenbring M. Salivary cortisol and psychological mechanisms in patients with acute versus chronic low back pain. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 May 1;34(4):513-22.
66. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, Moher D, Peters MDJ, Horsley T, Weeks L, Hempel S, Akl EA, Chang C, McGowan J, Stewart L, Hartling L, Aldcroft A, Wilson MG, Garritty C, Lewin S, Godfrey CM, Macdonald MT, Langlois EV, Soares-Weiser K, Moriarty J, Clifford T, Tunçalp Ö, Straus SE. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018 Oct 2;169(7):467-473. doi: 10.7326/M18-0850.
67. Turk DC, Robinson JP, Duckworth MP. The impact of psychosocial and contextual factors on individuals who sustain whiplash-associated disorders in motor vehicle collisions. *Psychological Injury and Law*. 2018 Sep;11(3):218-32.
68. Wallis BJ, Lord SM, Barnsley L, Bogduk N. Pain and psychologic symptoms of Australian patients with whiplash. *Spine*. 1996 Apr 1;21(7):804-10.
69. Walton DM, Elliott JM. An Integrated Model of Chronic Whiplash-Associated Disorder. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 Jul;47(7):462-471. doi: 10.2519/jospt.2017.7455. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28622487; PMCID: PMC7351370.
70. Walton DM, MacDermid JC, Russell E, Koren G, Van Uum S. Hair-normalized cortisol waking response as a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity following acute trauma: a proof-of-concept study with pilot results. *Pain research and treatment*. 2013;2013.
71. Williamson E, Williams M, Gates S, Lamb SE. A systematic literature review of psychological factors and the development of late whiplash syndrome. *PAIN®*. 2008 Mar 1;135(1-2):20-30.
72. Williamson E, Williams MA, Gates S, Lamb SE. Risk factors for chronic disability in a cohort of patients with acute whiplash associated disorders seeking physiotherapy treatment for persisting symptoms. *Physiotherapy*. 2015 Mar 1;101(1):34-43.

APPENDICE

Tabella 1. *Strategia di ricerca su PubMed.*

Ricerca 02/01/22	Domanda	Risultati
#1	((((((((((whiplash injuries[MeSH Terms]) OR ("whiplash injuries")) OR (whiplash)) OR ("whiplash injury")) OR ("whiplash associated disorder")) OR ("acute whiplash associated disorder")) OR ("chronic whiplash associated disorder")) OR (WAD)) OR ("late whiplash syndrome")) OR ("neck sprain")) OR ("neck strain"))	5,671
#2	((((((((((((((((((((((((((((((Stress Disorders, Traumatic[MeSH Terms]) OR ("Stress Disorders, Traumatic")) OR ("Traumatic Stress Disorder")) OR ("Post Traumatic Stress Disorder")) OR ("Post-Traumatic Stress Disorder")) OR ("Post-Traumatic Stress Disorders")) OR ("Post Traumatic Stress Disorders")) OR ("Posttraumatic Stress Disorder")) OR ("Posttraumatic Stress Disorders")) OR ("Acute Post Traumatic Stress Disorder")) OR ("Acute Post-Traumatic Stress Disorder")) OR ("Chronic Post-Traumatic Stress Disorder")) OR ("Chronic Post Traumatic Stress Disorder")) OR ("Post Traumatic Stress")) OR (PTSD)) OR ("Post Traumatic Stress Symptoms")) OR (stress)) OR ("psychological stress")) OR ("stress, psychological")) OR ("psychological distress")) OR ("psychosocial stress")) OR ("mental strain")) OR ("mental distress")) OR ("life stress")) OR ("psychologic stress")) OR (Stress, Psychological[MeSH Terms]))))	1,147,821
#3	((((((((((((((((((((((((((((((outcome measures[MeSH Terms]) OR ("outcome measures")) OR ("outcome measure")) OR ("patient reported outcome measures")) OR ("patient reported outcome measure")) OR (questionnaires)) OR (questionnaire)) OR ("stress biomarkers")) OR ("outcome assessment ")) OR ("outcome tool")) OR ("outcome instrument")) OR ("outcome studies")) OR ("outcome study")) OR (" psychometric properties")) OR (psychometrics)) OR (validity)) OR (reliability)) OR (prognosis[MeSH Terms])) OR (prognosis)) OR (prognoses)) OR ("prognostic factors")) OR ("prognostic factor")) OR (predictors)) OR ("risk factors")) OR ("risk factor")) OR (recovery)) OR (etiology)) OR (biomarker)	13,818,394

#4 (#1 AND #2 AND #3)	((((((((((((((whiplash injuries[MeSH Terms]) OR ("whiplash injuries")) OR (whiplash)) OR ("whiplash injury")) OR ("whiplash associated disorder")) OR ("acute whiplash associated disorder")) OR ("chronic whiplash associated disorder")) OR (WAD)) OR ("late whiplash syndrome")) OR ("neck sprain")) OR ("neck strain")) AND (((((((((((((((((((Stress Disorders, Traumatic[MeSH Terms]) OR ("Stress Disorders, Traumatic")) OR ("Traumatic Stress Disorder")) OR ("Post Traumatic Stress Disorder")) OR ("Post-Traumatic Stress Disorder")) OR ("Post-Traumatic Stress Disorders")) OR ("Post Traumatic Stress Disorders")) OR ("Posttraumatic Stress Disorder")) OR ("Posttraumatic Stress Disorders")) OR ("Acute Post Traumatic Stress Disorder")) OR ("Acute Post-Traumatic Stress Disorder")) OR ("Chronic Post-Traumatic Stress Disorder")) OR ("Chronic Post Traumatic Stress Disorder")) OR ("Post Traumatic Stress")) OR (PTSD)) OR ("Post Traumatic Stress Symptoms")) OR (stress)) OR ("psychological stress")) OR ("stress, psychological")) OR ("psychological distress")) OR ("psychosocial stress")) OR ("mental strain")) OR ("mental distress")) OR ("life stress")) OR ("psychologic stress")) OR (Stress, Psychological[MeSH Terms]))) AND (((((((((((((((((((outcome measures[MeSH Terms]) OR ("outcome measures")) OR ("outcome measure")) OR ("patient reported outcome measures")) OR ("patient reported outcome measure")) OR (questionnaires)) OR (questionnaire)) OR ("stress biomarkers")) OR ("outcome assessment ") OR ("outcome tool")) OR ("outcome instrument")) OR ("outcome studies")) OR ("outcome study")) OR (" psychometric properties")) OR (psychometrics)) OR (validity)) OR (reliability)) OR (prognosis[MeSH Terms])) OR (prognosis)) OR (prognoses)) OR ("prognostic factors")) OR ("prognostic factor")) OR (predictors)) OR ("risk factors")) OR ("risk factor")) OR (recovery)) OR (etiology)) OR (biomarker))	342
---	---	------------