



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. 2014/2015

Campus Universitario di Savona

REVISIONE DELLA LETTERATURA SULLA VALUTAZIONE DEI DISORDINI ASSOCIATI AL COLPO DI FRUSTA (WAD)

Candidato:

Federico FIORI

Relatore:

Andrea ZIMOLI

INDICE

ABSTRACT	Pag. 1
INTRODUZIONE	Pag. 2
MATERIALI E METODI	Pag. 5
RISULTATI	Pag. 7
I. Possibili presentazioni cliniche associate al colpo di frusta	Pag. 7
I.I <i>Disturbi motori e neuromuscolari</i>	Pag. 7
I.II <i>Disturbi sensorimotori e sensitivi</i>	Pag. 10
I.III <i>Disturbi psicologici</i>	Pag. 13
II. Meccanismi e processi patofisiologici coinvolti nell'insorgenza e nel mantenimento del dolore	Pag. 17
III. Fattori prognostici e aspetti predittivi in grado di prevedere il decorso clinico	Pag. 38
IV. Strumenti a disposizione del fisioterapista per valutare e classificare i pazienti con WAD	Pag. 45
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	Pag. 58
KEY POINTS	Pag. 66
BIBLIOGRAFIA	Pag. 67

ABSTRACT

Background: Il colpo di frusta rappresenta una condizione complessa caratterizzata da un ampio spettro di fattori fisici, psicologici, socioculturali e neurofisiologici che si possono verificare a diversi livelli e strutture in ogni singolo paziente. Il fisioterapista deve possedere conoscenze e abilità specifiche per affrontare al meglio la valutazione e la gestione di questa categoria di pazienti.

Obiettivi: Eseguire una revisione della letteratura che faccia chiarezza sui disturbi associati al colpo di frusta (motori, sensorimotori, psicologici), sui processi patofisiologici coinvolti nell'insorgenza e nel mantenimento del dolore, sui fattori di rischio che possiedono valide capacità predittive e sugli strumenti (test, scale di misura, questionari) a disposizione dei clinici.

Risorse Dati: La ricerca è stata condotta consultando i database elettronici: MEDLINE attraverso PubMed e PEDro. Sono stati inclusi articoli in lingua inglese e pubblicati negli ultimi 5 anni (dal 2011 ad oggi). La selezione è stata eseguita sulla base della lettura di titolo, abstract e del full text.

Risultati: Sono stati inclusi 18 articoli (10 studi osservazionali analitici e 8 articoli di ricerca secondaria). Gli studi di ricerca primaria sono eterogenei tra loro per quanto riguarda le misure di outcome utilizzate e per tipologia di studio (studi prospettici, retrospettivi e trasversali); L'unico aspetto omogeneo che accomuna tutti gli articoli inclusi, è rappresentato dal fatto che ciascuno di essi abbia utilizzato il sistema elaborato dalla Québec Task Force (QTF) per classificare e selezionare i soggetti.

Conclusioni: Dalla letteratura revisionata è emersa la chiara presenza di un quadro di sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD, sia in fase acuta che cronica; le disfunzioni si verificano a carico di diversi meccanismi coinvolti nella processazione del dolore. Essa potrebbe spiegare la discrepanza tra l'assenza di un danno periferico evidente e la persistenza del dolore nei soggetti con WAD cronici. E' risultato più indicato ricercare i fattori di rischio, che possiedono valide capacità prognostiche, all'interno di un contesto biopsicosociale ampio che consideri aspetti fisici, psicologici, socioculturali e centrali (neurofisiologici).

Sono necessari ulteriori studi primari di qualità metodologica maggiore affinché si possano trarre, con evidenza scientifica, conclusioni ancor più significative, rilevanti e definitive.

INTRODUZIONE

Il termine *Whiplash injury* è stato utilizzato per la prima volta nel 1928 quando H. E. Crowe lo impiegò in un convegno medico a San Francisco, per descrivere un meccanismo traumatico che coinvolgeva il collo, conseguentemente a diversi eventi [1]. Il termine *Whiplash Associated Disorders* (WAD) è stato introdotto nel 1995 dalla Québec Task Force (QTF), quando essa pubblicò la prima revisione sistematica sui danni provocati dal colpo di frusta; essi comprendevano un ampio spettro di sintomi e disordini di varia natura che potevano manifestarsi in seguito ad un evento traumatico [2].

Il colpo di frusta è stato definito dalla QTF come un *“meccanismo traumatico determinato da un brusco trasferimento di energia in accelerazione-decelerazione al rachide cervicale, che può provocare un danno a carico di diverse strutture muscolo-scheletriche e può condurre ad un’ampia varietà di manifestazioni cliniche, incluso Neck Pain ed altri sintomi associati”* [2].

Più spesso viene provocato da un impatto posteriore o laterale durante una collisione tra veicoli a motore, ma può verificarsi anche per altre cause [2].

Si tratta di una condizione comune, disabilitante e costosa, la cui incidenza varia tra i diversi paesi del mondo; ovunque è sostanzialmente aumentata negli ultimi 30 anni e i dati più recenti riportano che, ogni anno, più di 300 persone ogni 100.000 abitanti richiedono assistenza medica in pronto soccorso in Europa e Nord America [3].

Per quanto riguarda i costi diretti e indiretti, legati alle spese dedicate alle cure mediche e alla riduzione della produttività lavorativa dovuta all’assenteismo dal posto di lavoro, è stato stimato che si aggirino intorno a \$3,9 bilioni negli USA e €10 bilioni in Europa ogni anno [4].

Il colpo di frusta rappresenta una condizione muscolo-scheletrica controversa che più volte è stata oggetto di dibattito e confronto tra gli esperti; questo è dovuto, in parte, al fatto che spesso sono coinvolti aspetti di natura legale-assicurativa ed in parte all’incapacità di raggiungere e sostenere una diagnosi patoanatomica chiara e precisa [3]. Attualmente è largamente accettato che in seguito ad un colpo di frusta si verifichi, almeno inizialmente, un danno periferico a carico di diverse strutture del collo; tuttavia, la presenza di tale danno non è sufficiente per giustificare e spiegare tutti i possibili decorsi clinici e gli outcomes registrati nei pazienti [5].

Dunque risulta più importante e ragionevole, indagare e considerare tutti i possibili processi coinvolti durante l'esordio dei sintomi, ma soprattutto identificare quelli che potenzialmente possono contribuire al loro mantenimento e alla loro evoluzione nel tempo [5].

Negli ultimi anni, diversi gruppi di ricerca si sono dedicati a tale scopo cercando di fare luce sui possibili meccanismi patofisiologici implicati nei processi di cronicizzazione dei disturbi più frequentemente riscontrati, quali dolore e disabilità.

All'interno della revisione verranno affrontati questi argomenti, scoperti e descritti nei più recenti studi, cercando di descrivere i fenomeni e i meccanismi coinvolti nella patogenesi.

Nel 1995 la QTF ha proposto un sistema di classificazione dei WAD in 5 categorie a seconda del tipo e della severità dei segni e sintomi che si possono manifestare clinicamente durante la fase acuta [2]; tale classificazione è largamente utilizzata per definire il grado dei disturbi e consente di guidare clinici e ricercatori durante le fasi valutative [1]. Fin dalla sua pubblicazione ha ricevuto diverse critiche, ma ad oggi rimane il modello più diffuso e utilizzato, nonostante sia stato proposto un nuovo sistema classificativo che necessita però di una validazione condivisa [1,6].

E' sempre più evidente che il colpo di frusta rappresenti una condizione marcatamente complessa ed eterogenea che, nelle varie fasi del suo decorso, può portare a sviluppare disturbi motori, sensorimotori e psicologici [7]. I sintomi che ne conseguono sono parecchi e di varia natura, tuttavia quello predominante e presente pressoché in tutti i pazienti è il dolore cervicale [1];

Sebbene durante la fase diagnostica non sia possibile per il fisioterapista identificare lesioni tissutali periferiche specifiche, sono stati fatti molti passi avanti nel rilevare e misurare le possibili manifestazioni fisiche e psicologiche [7]; In questo elaborato verranno esposte le possibili presentazioni cliniche di interesse fisioterapico e indagato in quale modo e attraverso quali strumenti (test, scale di misura e questionari) il fisioterapista possa essere in grado di gestire e affrontare la valutazione clinica dei pazienti con WAD.

Dati recenti riportano che oltre il 50% dei soggetti che subiscono un colpo di frusta non raggiungerà mai un recupero completo e tra questi, oltre il 25% continuerà a presentare dolore e disabilità da moderata a severa anche ad un anno di distanza dall'evento traumatico [3]. E' stato studiato e dimostrato che il recupero, nei casi in cui si ottiene, avviene durante i primi 2-3 mesi dal trauma, mentre in seguito a tale periodo tende a

raggiungere un plateau e stabilizzarsi [8]; Quando i sintomi persistono oltre sei mesi, la condizione viene definita cronica [2].

Poiché il recupero avviene maggiormente in questo intervallo di tempo, è importante essere in grado di identificare precocemente quei soggetti, che più di altri, rischiano di andare incontro ad un recupero minore e di sviluppare disturbi cronici che si manterranno nel tempo. Per fare ciò è necessario indagare i fattori di rischio che possono contribuire al mantenimento dei disturbi psicofisici, identificando gli aspetti prognostico-predittivi più significativi che permettano, durante la pratica clinica, di riconoscere i soggetti più a rischio; in questo modo, ci sarebbe la possibilità di intervenire su di essi in modo specifico e tempestivo adottando un approccio che rispetti il modello biopsicosociale [8].

L'ultimo obiettivo di questa revisione è proprio quello di presentare i fattori predittivi che stanno emergendo negli ultimi anni e che sono potenzialmente in grado di prevedere il decorso della malattia. Questo con lo scopo di poterli sfruttare durante la pratica clinica per influenzare a nostro favore gli outcomes del paziente.

MATERIALI E METODI

Gli articoli scientifici sono stati ricercati nei seguenti database bibliografici: MEDLINE attraverso PubMed e PEDro.

La stringa di ricerca che è stata utilizzata in PubMed è la seguente: whiplash[ti] and ("associated disorder" or "recovery" or "evaluation" or "outcome" or "central") not ("treatments" or "exercise" or "rehabilitation").

Questa prima ricerca ha messo in evidenza 450 articoli, tra i quali sono stati selezionati solo quelli che rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- Data di pubblicazione: ultimi 5 anni (dal 2011 ad oggi)
- Tipologia del testo: full text
- Lingua: inglese

Applicando questi filtri sono rimasti a disposizione 96 articoli. Successivamente è stata condotta una selezione più approfondita attraverso una lettura degli abstract e, nei casi in cui la sola lettura dell'abstract non era sufficiente per garantire l'inclusione all'interno della revisione, è stata effettuata una lettura completa dell'articolo. Tale lettura ha portato all'esclusione di 79 articoli, poiché si trattava di studi relativi a trattamenti e strategie terapeutiche (26), studi condotti da un solo autore (9) o studi inerenti a whiplash ma non di interesse fisioterapico e non pertinenti con gli obiettivi della ricerca (44).

Dunque sono stati raccolti 17 articoli che hanno indagato le possibili presentazioni cliniche dei WAD (4 articoli, tra cui 2 revisioni che integrano aspetti già confermati prima degli ultimi cinque anni), i meccanismi patofisiologici potenzialmente coinvolti (8 articoli, tra cui 2 revisioni), gli aspetti prognostico-predittivi (3 revisioni) e le indicazioni per una ottimale valutazione fisioterapica dei pazienti che hanno subito un colpo di frusta (3 articoli, tra cui 1 revisione). Bisogna specificare che una revisione raccoglie sia i disturbi motori che si possono presentare tra i WAD, sia le loro capacità prognostico-predittive.

Attraverso PEDro è stata condotta una seconda ricerca associando le parole chiave contenute nella stringa precedente: "whiplash" AND "associated disorder", "whiplash" AND "recovery", "whiplash" AND "evaluation", "whiplash" AND "outcome", "whiplash" AND "central".

Tale procedimento ha messo in evidenza un'unica ulteriore ricerca di grande interesse e importanza, rappresentata dall'ultimo aggiornamento delle linee guida relative alla gestione dei WAD.

Riassumendo, si hanno a disposizione 10 studi di ricerca primaria (studi osservazionali analitici) e 8 articoli di ricerca secondaria (4 revisioni sistematiche, 2 revisioni sistematiche con meta-analisi, una revisione non sistematica e una linea guida). Gli studi di ricerca primaria sono risultati eterogenei tra loro per quanto riguarda questionari, scale di valutazione utilizzate e tipologia di studio (studi prospettici, retrospettivi e trasversali); invece risultano omogenei per il sistema classificativo utilizzato per valutare e selezionare i soggetti (sistema QTF 1995).

I procedimenti metodologici che hanno portato alla selezione definitiva degli articoli sono riassunti nella seguente flow chart (*Figura 1*).

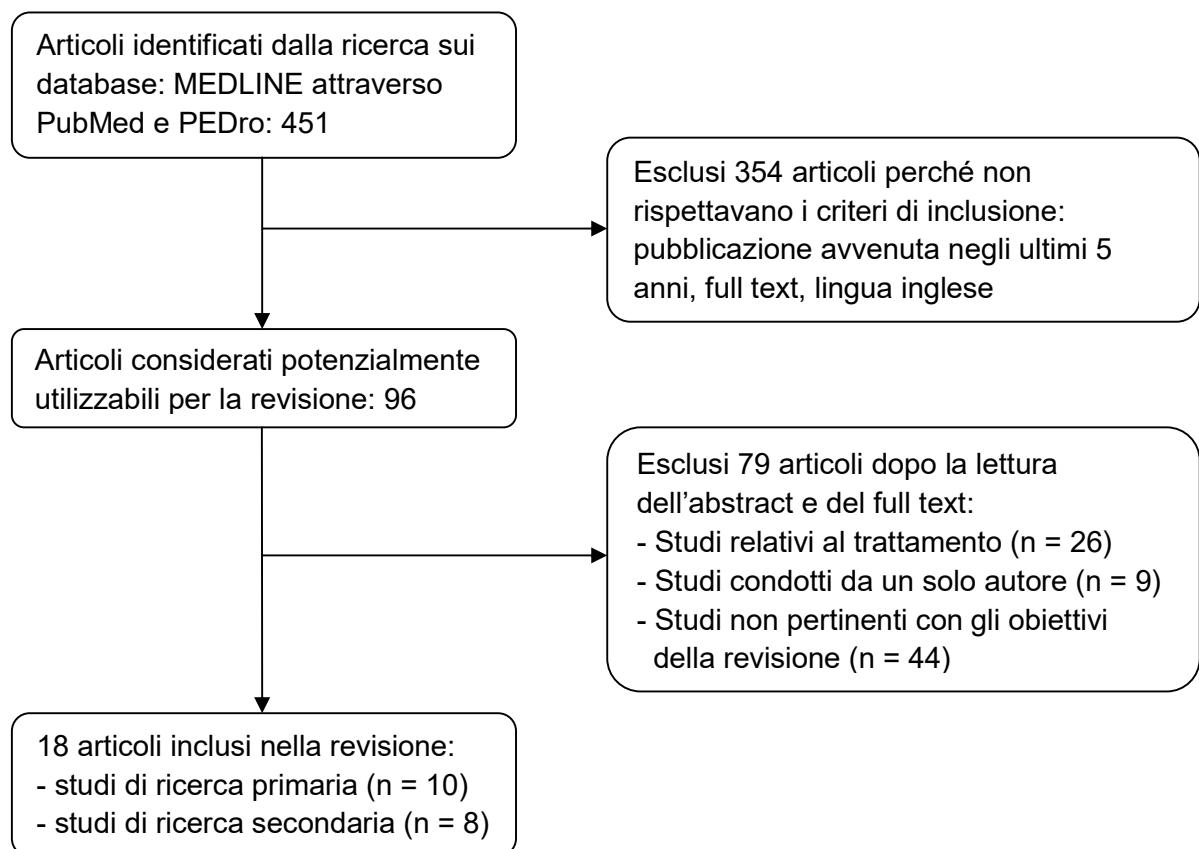


Figura 1. Strategia di ricerca e selezione degli articoli.

RISULTATI

I. POSSIBILI PRESENTAZIONI CLINICHE ASSOCIATE AL COLPO DI FRUSTA

Ad oggi possiamo affermare con certezza, in quanto ampiamente descritto e documentato, che il colpo di frusta e i disordini ad esso associati rappresentano una condizione clinica estremamente complessa ed eterogenea [1].

È importante sapere che fin dalle prime fasi il paziente può presentare i cosiddetti WAD, ossia disturbi di tipo motorio, sensitivo, sensorimotorio e psicologico che il fisioterapista deve conoscere ed essere in grado di valutare e misurare [7]. L'esordio dei sintomi si può verificare subito dopo l'evento traumatico, mentre in altri casi essi possono presentarsi nelle 12-15 ore successive; i sintomi documentati sono parecchi e di varia natura, tuttavia quello predominante e pressoché presente in tutti i pazienti è il dolore cervicale [1].

Poiché fin da subito si verificano infiammazione tissutale e stress fisici alle terminazioni nervose periferiche, il dolore può presentarsi precocemente e può essere percepito sia a livello cervicale sia in altre sedi distanti dalle strutture che hanno subito il trauma [7].

Oltre ad esso vengono riportati sintomi quali: rigidità, cefalea, dolore alle spalle e agli arti superiori, dolore toracico o lombare, parestesia o anestesia soprattutto agli arti superiori, dizziness, disturbi visivi e uditivi, dolore temporomandibolare e fatica; questi disturbi sono associati a disabilità, peggioramento della qualità della vita e carichi psicologici elevati [1].

I.I Disturbi motori e neuromuscolari

Il trauma subito ed il dolore percepito possono determinare cambiamenti delle proprietà anatomo-strutturali intramuscolari e delle funzioni neuromuscolari.

Il gruppo di ricerca composto da Elliott e coll. ha condotto negli ultimi anni una serie di studi che, attraverso esami strumentali di risonanza magnetica (RMN), hanno messo in evidenza alterazioni morfologiche a carico della muscolatura cervicale flessoria ed estensoria, quali proliferazione di tessuto adiposo e diminuzione della sezione trasversa

muscolare. Tali cambiamenti sono stati osservati prevalentemente nella muscolatura profonda cervicale (m. lungo del collo e del capo, m. grande e piccolo retto posteriore della testa, m. multifido, m. semispinale della testa e del collo, m. splenio del capo) caratterizzata da una maggiore quantità di fibre di tipo I (slow-oxidative) ed un'alta densità di fusi neuromuscolari [9,10].

Tali cambiamenti sono stati osservati solo nei soggetti che presentavano sintomi in seguito a colpo di frusta e non in soggetti affetti da dolore cervicale cronico di origine idiopatica né in soggetti sani. Per questo motivo, gli autori hanno ipotizzato che il meccanismo traumatico stesso fosse responsabile di tali cambiamenti strutturali (in particolare la proliferazione di tessuto adiposo). Sebbene l'evento traumatico possa rappresentare il fattore scatenante, è documentato e in parte descritto quanto ulteriori fattori fisiologici, psicologici e comportamentali contribuiscano ad alimentare e mantenere questi cambiamenti [9, 10].

Dagli ultimi due studi svolti dal gruppo di ricerca, è emerso che la proliferazione di tessuto adiposo si verifica già nel primo mese successivo al trauma, ma esclusivamente in quei soggetti che riportano fin da subito maggiori livelli di dolore, disabilità e stress post-traumatico, ossia gli stessi che raggiungeranno un recupero funzionale minore a distanza di sei mesi [9, 10].

Queste recenti scoperte aprono a nuovi scenari da investigare nel campo della ricerca scientifica, ma per quanto esse siano stimolanti in ambito dei possibili aspetti predittivi e possano rappresentare una dimostrazione anatomo-patologica del problema, ad oggi risulta ancora troppo difficile riuscire a sfruttarle nella pratica clinica quotidiana.

Al contrario, tra le manifestazioni cliniche di maggiore interesse fisioterapico e facilmente riscontrabili vi sono senza dubbio le alterazioni a carico del controllo neuromuscolare. Possiamo osservare ridotto ROM attivo cervicale (aROM), alterati pattern di reclutamento muscolare, aumentata co-attivazione dei muscoli flessori ed estensori, aumentata attivazione della muscolatura superficiale e compromissione dei meccanismi automatici di feed-forward e feed-back; tutti questi disturbi determinano una riduzione della forza e della resistenza muscolare, condizionando negativamente qualità, efficienza e precisione del movimento [7].

Adesso verranno elencate brevemente le disfunzioni motorie che sono state raccolte in una recente revisione sistematica pubblicata nel 2013 da Daenen e coll. [11]. Nella revisione sono stati inclusi 10 articoli (9 studi prospettici e 1 retrospettivo) che hanno indagato le possibili disfunzioni motorie presenti fin dalla fase acuta (entro sei settimane

dal trauma) in pazienti con almeno 18 anni che presentavano WAD di grado I, II o III (secondo il sistema QTF).

La riduzione dell'aROM si verificava tra la prima settimana e il primo mese successivo al trauma ed era stata osservata in tutti i pazienti, indipendentemente dai gradi di dolore e disabilità che riportavano inizialmente.

L'alterazione del senso di posizionamento e movimento cervicale si sviluppava durante il primo mese ed era presente nei pazienti che riportavano, fin da subito, sintomi moderati o severi misurati tramite il questionario Neck Disability Index (NDI > 30); tuttavia, uno degli studi più recenti non documentava nessuna correlazione significativa tra l'esordio e il decorso (a uno, tre, sei e dodici mesi) di questo tipo di disturbo con outcomes secondari, quali dolore e disabilità.

Durante il primo mese si verificava anche un'aumentata attivazione della muscolatura superficiale (m. sternocleidomastoideo), associata ad un minore reclutamento di quella profonda; questo comportamento era stato osservato in tutti i pazienti, indipendentemente dai livelli di dolore e disabilità che riportavano.

Infine, sempre nel primo mese ed in tutti i pazienti, era possibile osservare una modifica degli abituali pattern di reclutamento muscolare sia della muscolatura cervicale che di quella del cingolo scapolale (m. trapezio superiore e m. elevatore della scapola). In quest'ultimo caso però è stata fatta una distinzione temporale, in quanto durante la fase acuta si poteva apprezzare una riduzione dell'attività muscolare, mentre in fase cronica essa appariva eccessivamente aumentata; Inoltre questi cambiamenti erano stati osservati prevalentemente nei pazienti che inizialmente avevano fatto registrare maggiori atteggiamenti di chinesofobia e maggiori livelli di dolore.

Tutte queste alterazioni sono supportate da complessi aspetti neurofisiologici e cognitivo-comportamentali, che in letteratura vengono presentati e spiegati tramite modelli interpretativi riassuntivi per facilitarne la comprensione in pratica clinica ("fear avoidance model" e "pain adaptation model").

Dunque il fisioterapista deve sapere che queste disfunzioni compaiono molto precocemente e possono persistere a lungo (fino a 2-3 anni dal trauma), inoltre la riduzione della sintomatologia non è correlata necessariamente ad un recupero automatico di tali alterazioni; per questo motivo dovrà intervenire tempestivamente e valutare attentamente ogni singolo paziente sotto tutti gli aspetti fisici e psicologici che lo caratterizzano [11].

I.II Disturbi sensorimotori e sensitivi

Oltre al dolore e ai disturbi motori, sintomi quali dizziness, sensazione di instabilità, disturbi dell'equilibrio e disturbi visivi sono presenti in un'alta percentuale di pazienti (40-75%) che soffre di disturbi cronici legati al colpo di frusta [1].

Le afferenze sensitive provenienti dai numerosi nocicettori e meccanocettori cervicali, trasmettono informazioni nocicettive, termiche, pressorie, tattili e propriocettive verso il sistema nervoso centrale (SNC). Il tratto cervicale risulta in continua comunicazione con sistemi superiori deputati al controllo posturale e visivo, trovandosi interposto in una rete di riflessi vestibolari e oculari. Esso ricopre un ruolo importante nel controllo sensorimotorio sia a livello locale (coordinazione oculomotoria e senso di posizionamento e movimento del capo), che globale (equilibrio e senso di stabilità generale) [12].

Semplificando, si può riassumere che il trauma subito possa alterare la trasmissione delle afferenze sensitive, generando a livello centrale un “conflitto” durante l'integrazione degli input che convergono dai tre sistemi sensoriali (somato-sensoriale, visivo, vestibolare) e determinando disturbi del controllo sensori-motorio [1].

Nel 2013, Silva e coll. pubblicarono una revisione sistematica composta da 12 studi che indagavano la presenza di disturbi dell'equilibrio in soggetti affetti da Neck Pain Idiopatico (NPI) e soggetti con WAD, confrontandoli con soggetti sani [12].

Tra gli studi raccolti, otto analizzavano il controllo posturale in soggetti con WAD (acuto o cronico) e più precisamente: sei confrontavano soggetti con WAD e soggetti asintomatici, mentre solo due comparavano soggetti con WAD e soggetti con NPI o asintomatici. Gli studi esaminavano soggetti con WAD di grado I e II (sistema QTF) ed analizzavano il controllo dell'equilibrio utilizzando pedane di forza e misurando le oscillazioni del centro di pressione (CoP).

I sei studi che confrontavano soggetti con WAD e soggetti sani avevano evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi, dimostrando che i primi possedevano un peggior controllo dell'equilibrio (maggiori oscillazioni del CoP soprattutto in direzione antero-posteriore e nelle condizioni con occhi chiusi). Invece, i due studi che confrontavano soggetti con WAD e NPI avevano raccolto risultati contrastanti tra loro; infatti, uno non riportava nessuna differenza significativa tra i due

gruppi, mentre l'altro riportava differenze statisticamente significative a sfavore del gruppo WAD.

La revisione, come ammesso dagli stessi autori, presentava diversi limiti determinati dall'eterogeneità degli studi raccolti per quanto riguardava le condizioni in cui venivano studiati i soggetti (tipologia di appoggio, caratteristiche della superficie, esclusione o meno della vista) e i parametri usati per misurare il CoP (variazioni di ampiezza della base d'appoggio, entità delle oscillazioni, energia trasferita alla pedana, numero di tentativi falliti). Essi inoltre avevano osservato che alcuni studi non riportavano parecchie caratteristiche personali dei soggetti presi in esame quali peso, altezza e livelli individuali di dolore e disabilità (tutte variabili di grande importanza per il tipo di disturbo che era stato indagato).

A causa di questi limiti, Silva e coll. poterono riscontrare soltanto una tendenza dei soggetti con WAD e NPI a presentare, sia in fase acuta che cronica, maggiori disturbi dell'equilibrio rispetto ai soggetti sani, specialmente in coloro che riferivano anche dizziness cervicale e nelle condizioni in cui venivano escluse le afferenze visive. I dati raccolti non erano sufficienti per dimostrare una chiara correlazione tra i valori di dolore e disabilità riportati dai pazienti e l'entità del disturbo studiato; per questo motivo, gli autori ritenevano che esso fosse sostenuto e condizionato direttamente dalle afferenze propriocettive cervicali distorte e alterate.

Spesso i pazienti lamentano sintomi di dizziness ("vertigine cervicale") e disequilibrio, soprattutto coloro che mostrano dolore e disabilità protratti nel tempo; essi la descrivono come una vaga sensazione soggettiva di instabilità e sbandamento, quindi differente rispetto alla vertigine di origine vestibolare [7].

Un altro disturbo presente fin dalla fase acuta e ricollegabile ad input sensoriali falsati, è l'alterazione del senso di posizionamento cervicale, misurato attraverso prove di riposizionamento cervicale e rilevato soprattutto tra i soggetti che presentano anche dizziness cervicale [7].

In seguito a colpo di frusta, soprattutto nei pazienti che presentano disturbi cronici, possono verificarsi diverse alterazioni che interessano il controllo oculomotorio (eye follow, gaze stability, eye-head coordination) e i riflessi oculari; in clinica possiamo osservare riduzione del range di movimento del capo durante le prove di fissazione dello sguardo, diminuzione della velocità del gesto durante le prove di coordinazione testa-occhi e movimenti compensatori del capo durante movimenti isolati degli occhi [1].

E' ampiamente dimostrato che, fin dalla fase acuta, alcuni pazienti possono sviluppare disturbi sensitivi di vario tipo in risposta ad una serie di stimoli diversi tra loro (meccanici, termici, elettrici e vibratori) [7].

Questi disturbi sono stati descritti in una revisione non sistematica del 2011 [5] e comprendono: iperalgesia locale o generalizzata, ipoestesia locale o generalizzata e riflesso flessorio aumentato.

Una diminuzione della soglia del dolore a stimoli meccanici (pressione) e termici (freddo) che determina iperalgesia locale (rachide cervicale) e generalizzata (gomito e m. tibiale anteriore), è stata osservata nelle prime tre settimane dal trauma, ma solo nei pazienti che mostravano sintomi moderati o severi (NDI $\geq 30\%$) al follow-up a sei mesi. Al contrario invece, una diminuzione della soglia di attivazione del riflesso flessorio è stata osservata, sempre all'interno delle prime tre settimane, ma in tutti i gruppi di pazienti indipendentemente dalla gravità dei sintomi che riportavano a sei mesi; sebbene tale disturbo fosse presente in tutti i pazienti in fase acuta, esso tendeva a persistere solo in coloro che mostravano sintomi moderati o severi (NDI $\geq 30\%$) al follow-up a sei mesi.

Disturbi di ipoestesia locale (rachide cervicale) e generalizzata (superficie dorsale della mano e m. tibiale anteriore) in risposta a stimoli vibratori, elettrici e termici (freddo e caldo) sono stati osservati nel primo mese dopo il trauma nella maggior parte dei soggetti studiati, indipendentemente dalla severità dei sintomi iniziali. Tale disturbo permaneva fino ai follow-up a tre e sei mesi, solo nei pazienti che inizialmente venivano classificati ad "alto rischio di scarso recupero" (NDI > 30 e presenza di ipersensitività valutata attraverso stimoli pressori, termici e somministrando il test ULNT1), mentre si risolveva spontaneamente nei pazienti classificati inizialmente a "basso rischio" (NDI < 30 e assenza di ipersensitività).

La presenza di tutti questi disturbi sensitivi sia a livello locale che periferico e l'assenza di una chiara lesione tissutale nelle aree testate, per gli autori indicava un netto coinvolgimento del SNC ed un incremento dei processi nocicettivi centrali oltre che periferici fin da subito.

Inoltre, data la presenza di alterazioni sensitive opposte tra loro, si poteva dedurre che a livello del SNC fossero coinvolti sia processi eccitatori che inibitori, a dimostrazione del fatto che vi fossero in gioco diverse strutture e meccanismi.

Era stato ipotizzato che l'aumento del riflesso flessorio fosse dovuto a processi spinali, l'iperalgesia pressoria generalizzata e l' ipoestesia generalizzata fossero sostenute da

processi sovraspinali e dalla compromissione dei meccanismi di inibizione endogena discendente, infine che l'iperalgesia al freddo potesse dipendere da disfunzioni a carico del sistema nervoso simpatico.

Tutti questi aspetti patofisiologici verranno affrontati in modo dettagliato e preciso nel capitolo successivo.

I.III Disturbi psicologici

Ciò che contraddistingue i WAD da qualsiasi altra condizione dolorosa muscoloscheletrica è la stretta correlazione con un evento traumatico. Poiché l'esordio dei sintomi coincide e viene attribuito a tale evento, spesso il paziente è portato a sviluppare credenze errate sulla natura del suo problema e a maturare paure riguardo alle sue possibilità di recupero [1].

Ad oggi risulta evidente che svariati disturbi psicologici possono presentarsi fin dalla fase acuta, ricoprendo un ruolo importante nella percezione amplificata dei sintomi da parte del paziente e influenzando negativamente il decorso clinico [7]. Già nel primo mese il paziente può sviluppare quelli che vengono definiti “disturbi da stress acuto”, caratterizzati da ansia, evitamento di stimoli che risvegliano ricordi associati al trauma e arousal aumentato [7]. Se questi sintomi permangono per più di un mese, evolveranno in un quadro definito Disturbo Post-Traumatico da Stress (DPTS); si tratta di una condizione abbastanza comune in seguito ad un trauma e racchiude una serie di sofferenze psicologiche, quali comportamenti di evitamento, ipervigilanza, disturbi di attenzione e concentrazione, catastrofismo e disturbi del sonno [7].

Quando il dolore viene affrontato e interpretato con un atteggiamento catastrofico e pessimistico, si instaura un circolo vizioso descritto dal “fear-avoidance model” che porta a comportamenti di evitamento e ipervigilanza verosimilmente coinvolti nel mantenimento dello stato doloroso [1].

Dunque ciascun paziente, in base alle proprie credenze e alle proprie aspettative, metterà in atto una serie di adattamenti comportamentali, cognitivi ed emotivi, volti a fronteggiare gli stress interni ed esterni a cui sarà sottoposto. È evidente che l'identificazione in fase valutativa di tutti questi aspetti, costituisca un passaggio di fondamentale importanza per la gestione e la programmazione di un corretto trattamento [1].

Sebbene tutte le possibili manifestazioni cliniche che caratterizzano i WAD siano state riportate in modo separato fino a questo punto della ricerca, è chiaro che vi sia interazione e correlazione tra essi e i processi che ne stanno alla base [1,5].

In letteratura [5] viene riportata un'associazione moderata tra disturbi sensitivi e psicologici sia in fase acuta che in fase cronica, ad esempio tra iperalgesia meccanica e termica generalizzata e i valori relativi a stress psicologico (General Health Questionnaire, GHQ-28) e catastrofizzazione (Pain Catastrophing Scale, PCS); al contrario, non è stata osservata nessuna correlazione tra l'aumento del riflesso flessorio e i fattori psicologici. Questi dati indicano che i fattori psicologici possono ricoprire un ruolo importante nell'ipereccitabilità centrale, ma allo stesso tempo rivelano che essi non possono essere considerati gli unici responsabili di tale sensibilizzazione; questa seconda deduzione è particolarmente valida per i processi coinvolti nell'ipereccitabilità a livello spinale [5].

Altri studi ancora, hanno trovato una stretta correlazione tra i livelli di dolore e disabilità, i valori di DPTS e i disturbi sensitivi (iperalgesia meccanica e termica) registrati nei pazienti, sia in fase acuta che cronica [5].

Infine, un'ultima correlazione sorprendente tra fattori fisici e psicologici è emersa addirittura studiando i cambiamenti morfologici del muscolo, infatti essi sono stati osservati esclusivamente nei soggetti che presentavano maggiori livelli di dolore, disabilità e DPTS [5].

Da tutti questi dati emerge che i processi fisici e psicologici legati ai WAD, non solo coesistono ma sono anche interconnessi tra loro; inoltre alcuni di essi, come verrà analizzato più avanti, possiedono un'importante capacità predittiva che possiamo sfruttare a nostro favore per influenzare positivamente il decorso del paziente.

Primo Autore e Anno di pubblicazione	Tipo di studio	Grado di WAD	Obiettivo	Risultati	Misure di outcome
Elliott JM, 2015 [9]	Studio longitudinale prospettico	WAD II	<ul style="list-style-type: none"> Studiare in quale fase temporale si verifica la proliferazione di tessuto adiposo nei muscoli estensori cervicali profondi. Studiare se questo fenomeno differisce tra soggetti che raggiungono un recupero completo o sviluppano sintomi lievi a tre mesi (NDI < 28%) e coloro che continuano a presentare sintomi persistenti moderati/severi (NDI ≥ 30%). Indagare la possibile capacità predittiva di questo fenomeno sugli outcomes che il paziente presenterà a tre mesi dal trauma. 	<p>Inclusi 89 pazienti che avevano subito un colpo di frusta da meno di una settimana.</p> <p>La proliferazione di tessuto adiposo si verificava a partire dalla seconda settimana dal trauma.</p> <p>Questo fenomeno si verificava esclusivamente nei soggetti che sviluppavano sintomi moderati/severi (NDI ≥ 30%) a tre mesi. Essi non presentano nessuna differenza significativa ($p > 0,05$) dopo la prima settimana, rispetto ai soggetti con NDI < 28% a tre mesi; al contrario, presentavano differenze significative sia dopo due settimane, che dopo tre mesi ($p < 0,0001$).</p> <p>La proliferazione era correlata a maggiori livelli di dolore/disabilità iniziali e alla presenza di disturbo post-traumatico da stress (DPTS). I valori di dolore/disabilità e DPTS misurati dopo due settimane erano in grado di prevedere gli outcomes a tre mesi (dolore/disabilità e cambiamenti morfologici).</p>	Neck Disability Index (NDI), Visual Analogue Scale (VAS), Post-traumatic Stress Diagnostic Scale (PDS).
Elliott JM, 2011 [10]	Studio longitudinale prospettico	WAD II	<ul style="list-style-type: none"> Studiare in quale fase temporale si verifica la proliferazione di tessuto adiposo nei muscoli estensori cervicali profondi. Studiare se questo fenomeno differisce tra soggetti che raggiungono un recupero completo o sviluppano sintomi lievi a sei mesi (NDI < 28%) e coloro che continuano a presentare sintomi persistenti moderati/severi (NDI ≥ 30%). Investigare se esiste correlazione tra i livelli di dolore iniziale e tale proliferazione a sei mesi; analizzare se tale relazione è mediata dalla perdita di aROM oppure da sintomi di DPTS. 	<p>Inclusi 55 pazienti che avevano subito un colpo di frusta da un mese.</p> <p>La proliferazione di tessuto adiposo si verificava approssimativamente dopo un mese dal trauma, ma esclusivamente nei soggetti che riportavano fin da subito maggiori livelli di dolore, disabilità e DPTS.</p> <p>Questo fenomeno era presente nei soggetti che raggiungevano un recupero funzionale minore (NDI ≥ 30%) a distanza di sei mesi; al contrario, era assente nei soggetti che mostravano, a sei mesi, sintomi lievi o che avevano recuperato completamente (NDI < 28%).</p> <p>Gli autori trovarono una relazione tra i livelli di dolore iniziale e la proliferazione di tessuto adiposo; inoltre scoprirono che essa era mediata dalla presenza di DPTS, ma non dalla presenza di aROM ridotto.</p>	Neck Disability Index (NDI), Visual Analogue Scale (VAS), Post-traumatic Stress Diagnostic Scale (PDS), ROM attivo (aROM).

Daenen L, 2013 [11]	Revisione Sistematica	WAD I-II-III	<p>Individuare i disturbi motori che si possono manifestare durante la fase acuta (entro sei settimane dall'evento traumatico) ed il loro decorso.</p>	<p>Selezionati e analizzati 10 articoli.</p> <p>La riduzione dell'aROM si verificava tra la prima settimana ed il primo mese in tutti i pazienti, indipendentemente dai livelli di dolore/disabilità registrati inizialmente; questo disturbo poteva persistere da 3-6 mesi fino a 2-3 anni nei pazienti con NDI iniziale > 30.</p> <p>L'alterazione del senso di posizionamento e movimento cervicale si sviluppava nel primo mese, ma esclusivamente nei pazienti che mostravano, fin da subito, sintomi moderati/severi (NDI > 30); questi disturbi potevano persistere da 3-6 mesi fino a 2-3 anni.</p> <p>L'aumentata attivazione dei muscoli superficiali si verificava nel primo mese in tutti i pazienti, indipendentemente dai livelli di dolore/disabilità. L'alterazione dei pattern di reclutamento (dei muscoli cervicali e scapolari), caratterizzata da una diminuzione dell'attività muscolare in fase acuta e un eccessivo reclutamento in fase cronica, si verifica prevalentemente nei pazienti con maggiori livelli di dolore (NDI > 30) e atteggiamenti di chinesofobia iniziali. Gli autori osservarono che la riduzione della sintomatologia non era correlata necessariamente ad un recupero automatico di tali alterazioni.</p>	<p>ROM attivo (aROM), Joint Position Error (JPE), Cranio Cervical Flexion Test (CCFT), Neck Disability Index (NDI), Numerical Rating Scale (NRS), Copenhagen Neck Functional Disability Scale.</p>
Silva AG, 2013 [12]	Revisione Sistematica	WAD I-II	<p>Investigare e confrontare la presenza di disturbi dell'equilibrio tra soggetti affetti da Neck Pain Idiopatico (NPI), soggetti con WAD (acuti e cronici) e soggetti sani.</p>	<p>Selezionati e analizzati 8 articoli che esaminavano questo disturbo nei soggetti con WAD.</p> <p>Sei studi avevano confrontato i risultati ottenuti tra soggetti con WAD e sani: tutti osservarono che i soggetti con WAD (soprattutto coloro che soffrivano di dizziness cervicale) presentavano, sia in fase acuta che cronica, maggiori disturbi dell'equilibrio (soprattutto oscillazioni antero-posteriori e nelle condizioni ad occhi chiusi).</p> <p>Due studi avevano confrontato i risultati ottenuti tra soggetti con WAD e NPI ed hanno trovato risultati contrastanti: uno non aveva trovato differenze significative tra i due gruppi, mentre l'altro aveva trovato differenze significative a sfavore del gruppo WAD. La bassa qualità metodologica degli studi selezionati, non aveva permesso di trarre conclusioni consistenti e definitive; Inoltre, i dati non erano sufficienti per dimostrare una chiara correlazione tra i valori di dolore/disabilità e l'entità del disturbo.</p>	<p>Neck Disability Index (NDI), Visual Analogue Scale (VAS), Test funzionali per il controllo dell'equilibrio (tramite pedane di forza).</p>

Tabella 1. Articoli relativi alle possibili presentazioni cliniche associate al colpo di frusta.

II. MECCANISMI E PROCESSI PATOFISIOLOGICI COINVOLTI NELL'INSORGENZA E NEL MANTENIMENTO DEL DOLORE

Ad oggi gli esperti ritengono che in seguito ad un colpo di frusta si verifichi, almeno inizialmente, un danno ai tessuti periferici a livello del collo; tuttavia risulta ancora difficile risalire alle specifiche strutture coinvolte [7]. Indipendentemente dalle strutture interessate, in seguito al trauma si verifica una risposta infiammatoria che scatena una cascata di eventi chimici a livello periferico, nel midollo spinale e nei centri sovraspinali, coinvolgendo strutture e aree che ricoprono un ruolo fondamentale nella regolazione dei processi nocicettivi [5]. Questa risposta dell'organismo può portare a modificazioni strutturali e funzionali sia a livello periferico che centrale, in grado di amplificare l'esperienza dolorosa della persona [1,5].

Inizialmente in seguito ad un colpo di frusta si può verificare una sensibilizzazione delle afferenze nervose periferiche (sensibilizzazione periferica primaria), ossia una risposta fisiologica protettiva volta a favorire la guarigione tissutale che comporta una percezione aumentata del dolore nelle aree da esse innervate. In alcuni casi tali cambiamenti possono permanere anche dopo la risoluzione della causa primaria scatenante, determinando una condizione di ipereccitabilità dei neuroni centrali che prende il nome di sensibilizzazione centrale (SC). Essa può determinare alterazioni dei processi cerebrali coinvolti nell'elaborazione sensoriale, malfunzionamento dei meccanismi di inibizione endogena discendente del dolore, aumento dell'attività dei circuiti facilitatori del dolore, accentuazione del fenomeno della sommazione temporale e il potenziamento sinaptico a lungo termine dei neuroni della corteccia cingolata anteriore [1,5].

Poiché in presenza di tale sensibilizzazione può non essere necessario alcuno stimolo o lesione tissutale perché il soggetto sperimenti dolore, questo meccanismo potrebbe spiegare la discrepanza tra l'assenza di un danno periferico evidente e la persistenza del dolore nei soggetti con WAD cronici [5].

In questo capitolo verranno presentati i lavori scientifici più recenti che hanno indagato i meccanismi di processazione del dolore coinvolti durante l'esordio dei sintomi e nella fase di transizione verso una condizione cronica.

Nel 2013, Van Oosterwijck e coll. [13] hanno pubblicato una revisione sistematica nella quale sono state racchiuse le evidenze scientifiche della presenza di sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD in fase cronica.

Inizialmente gli autori decisero di includere esclusivamente gli articoli che esaminavano i soggetti con WAD cronici (presenti da almeno tre mesi), mentre in un secondo momento scelsero di includere anche gli studi che esaminavano i soggetti in fase acuta e subacuta. In questo modo avrebbero potuto ottenere un quadro più preciso del ruolo ricoperto dalla sensibilizzazione centrale nella transizione dalla fase acuta a quella cronica.

Sono stati selezionati 22 articoli (15 per WAD cronici, uno per WAD subacuti e 6 per WAD acuti) che hanno indagato i processi eziologici tramite diverse tipologie di studi (11 studi caso-controllo, 8 studi prospettici e 4 studi sperimentali). Tutti gli studi avevano selezionato e classificato i soggetti tramite il sistema della QTF (erano stati inclusi soggetti con WAD I-II-III), ma alla stessa tempo non si erano dimostrati omogenei tra loro in merito alla classificazione temporale usata per stabilire la cronicità dei sintomi (la maggior parte aveva stabilito tale limite di tempo a tre e sei mesi dal trauma).

La presenza di SC era stata indagata testando la reattività dell'organismo a diverse forme di stimoli, ma nuovamente gli studi risultavano eterogenei tra loro sia per le tipologie di stimoli sfruttati (meccanici, chimici, termici, elettrici) che per le modalità con le quali venivano somministrati.

16 studi avevano indagato le possibili alterazioni della soglia del dolore dei tessuti profondi agli stimoli meccanici, utilizzando un algometro a pressione.

3 studi avevano valutato la sensitività cutanea agli stimoli meccanici, utilizzando i filamenti di Von Frey o la rotella dentata di Wartenberg.

6 studi avevano testato la sensitività meccanica dei tessuti nervosi somministrando il test neurodinamico ULNT1.

3 studi avevano misurato la soglia minima di percezione della vibrazione attraverso un vibrometro applicato a livello delle aree della mano innervate dalle radici di C6-C7-C8.

12 studi avevano indagato la soglia del dolore agli stimoli termici (caldo e freddo), somministrandoli a livello locale e periferico (aree della mano innervate da C6-C7-C8) tramite termodi applicati sulla cute.

10 studi avevano indagato il coinvolgimento di meccanismi centrali evocando il riflesso flessorio attraverso la stimolazione elettrica e analizzando le risposte registrate tramite elettromiografia.

Gli stimoli elettrici venivano somministrati singolarmente o in modo ripetuto (con l'intento di indagare il fenomeno della sommazione temporale) nell'arto inferiore in corrispondenza del nervo surale, per valutare il grado di eccitabilità dei neuroni spinali bypassando i recettori periferici.

4 studi avevano indagato tali meccanismi somministrando, a livello della muscolatura cervicale, infiltrazioni di soluzione ipertonica o anestetico locale.

Infine due studi avevano misurato il riflesso vasocostrittore simpatico tramite un flussimetro laser doppler, per valutare l'eventuale coinvolgimento del sistema nervoso simpatico.

La riduzione della soglia di evocazione del dolore a livello dell'area coinvolta nel trauma indicava la presenza di iperalgesia primaria; al contrario quando tale soglia risultava ridotta a livello di strutture distanti dall'area della lesione primaria, suggeriva la presenza di iperalgesia generalizzata, ossia una manifestazione clinica tipica della SC.

Dagli studi era emerso che l'area cervicale non rappresentava l'unica fonte di input nocicettivi, infatti trovarono che diverse aree del corpo diventavano più sensibili e rispondevano in modo sproporzionato a stimoli innocui (tattili, pressori, termici, vibratori ed elettrici), sia quando essi venivano somministrati nelle aree lesionate o sane. Erano presenti risposte differenti e a volte contrarie tra loro, infatti vennero documentate sia iperalgesia che ipoestesia; la coesistenza di disfunzioni contrapposte tra loro indicava che nei pazienti con WAD erano coinvolti sia processi centrali facilitatori che inibitori. Secondo gli autori, alla luce di questi dati risultava chiaro che il SNC poteva ricoprire un ruolo importante nella genesi e nel mantenimento della sintomatologia. Essi intuirono che le disfunzioni si sarebbero potute verificare a carico di diverse strutture e meccanismi centrali ed avrebbero potuto provocare un aumento della sommazione temporale del dolore, ipersensitività dei neuroni spinali, malfunzionamento dell'inibizione endogena discendente e disregolazione del sistema nervoso simpatico. Sebbene gran parte degli articoli raccolti confermavano la presenza di un quadro di sensibilizzazione centrale, essi non possedevano ancora sufficienti informazioni per indicare con precisione i meccanismi patofisiologici che ne stavano alla base; dunque invitarono i ricercatori ad indagarli in futuro tramite studi di maggiore qualità, in grado di discriminari e distinguerli tra loro.

Inoltre, a causa dell'eterogeneità degli studi, non era stato possibile stabilire quando fosse iniziata la SC poiché, in alcuni di essi era stata osservata già nella prima settimana, mentre in altri veniva documentata fra i tre e i sei mesi. Di conseguenza, gli

studi successivi avrebbero dovuto chiarire anche questo aspetto temporale in modo da stabilire se tale fenomeno potesse condizionare significativamente la transizione verso la cronicità dei sintomi e la mancata guarigione.

Negli ultimi anni il gruppo di ricerca belga composto da Daenen e coll. si è dedicato con grande costanza allo studio delle possibili disfunzioni centrali ed ha cercato di affrontare gli aspetti critici esposti nella revisione appena presentata.

La stringa di ricerca ha messo in evidenza sei articoli scientifici elaborati da Daenen e coll. che adesso verranno presentati in ordine cronologico [14,15,16,17,18,19].

Gli studi hanno preso in esame un unico campione di soggetti (n=96) che è stato suddiviso in modo controllato non randomizzato in tre gruppi: soggetti sani (n=31), soggetti con WAD cronici (n=35) e soggetti con WAD acuti (n=30).

Entrambi i gruppi WAD erano composti da soggetti che presentavano esclusivamente WAD I-II-III secondo il sistema di classificazione della QTF; i pazienti del gruppo con WAD acuti avevano subito un colpo di frusta entro e non oltre il mese precedente (limite temporale stabilito dagli autori), mentre i pazienti del gruppo con WAD cronici avevano subito un colpo di frusta da almeno tre mesi (limite temporale stabilito dagli autori).

Ciascun gruppo fu sottoposto a tre prove sperimentali, nelle quali gli autori indagavano differenti meccanismi patofisiologici potenzialmente coinvolti nel quadro clinico di sensibilizzazione centrale.

Nel primo studio del 2012 [14], gli autori partivano dall'ipotesi che i pazienti con WAD cronici fossero maggiormente predisposti ad avvertire i propri sintomi nel momento in cui il loro SNC si trovava costretto a elaborare informazioni sensorimotorie incongruenti tra loro. Partendo da questa ipotesi avevano effettuato un primo studio per valutare se, inducendo tramite le afferenze visive un conflitto sensorimotorio tra output motori e input sensitivi, ottenevano una maggiore evocazione dei sintomi nei soggetti con WAD cronici rispetto al gruppo dei soggetti sani.

Lo studio coinvolse tutti i 35 soggetti con WAD cronici (26 donne e 9 uomini con età media di 43,8 anni) e tutti i 31 soggetti sani (24 donne e 7 uomini con età media di 43,1 anni).

Prima di iniziare l'esperimento, i soggetti con WAD cronici venivano invitati a compilare il questionario NDI per registrare il loro grado di dolore e disabilità. Entrambi i gruppi furono sottoposti ad un test di coordinazione che dovevano eseguire con ambedue gli arti superiori in un setting di studio standardizzato; poiché si trattava dello stesso setting

che gli autori utilizzarono anche nello studio successivo, adesso verrà brevemente descritto.

I soggetti si trovavano seduti su una sedia, davanti alla quale era posto un pannello che presentava una superficie specchiata da un lato e una superficie oscurata non riflettente dall'altro; il pannello era posizionato di fronte ad essi esattamente in corrispondenza della linea mediana del corpo, come se rappresentasse un prolungamento del piano sagittale mediano. La posizione di partenza che veniva assunta all'inizio di ogni prova, prevedeva che il soggetto tenesse entrambi gli arti superiori flessi a 90° sul piano sagittale con gomiti estesi (ognuno nel proprio lato rispetto al pannello) e con la testa in posizione neutra.

Veniva richiesto di eseguire con entrambi gli arti superiori semplici gesti motori, che potevano essere congruenti tra loro (elevazione ed estensione simultanea di entrambi gli arti sul piano sagittale) o incongruenti (elevazione di un arto contemporaneamente all'estensione dell'altro). Durante l'esecuzione di ogni task motorio venivano invitati a sporgersi con la testa, per osservare il lato specchiato del pannello oppure il lato oscurato a seconda della richiesta dell'operatore.

Al termine di ogni prova riassumevano la posizione di partenza e veniva domandato loro se avevano avvertito sensazioni spiacevoli, descrivendole e indicandone l'intensità su una scala numerica da 0 a 10 (Numerical Rating Scale - NRS).

Per escludere che i sintomi fossero presenti già nella posizione di partenza prima di eseguire il test, i pazienti eseguivano due prove preliminari per verificarne l'eventuale presenza e intensità; in queste prove di controllo dovevano muovere gli arti superiori in modo congruente e incongruente senza guardare né la superficie specchiata né quella oscurata (gesti congruenti/fase di controllo CC, gesti incongruenti/fase di controllo IC). Dunque ciascuno eseguiva quattro prove, escluse quelle di controllo: gesti congruenti/superficie oscurata (CO), gesti congruenti/superficie specchiata (CS), gesti incongruenti/superficie oscurata (IO), gesti incongruenti/superficie specchiata (IS).

Durante queste quattro prove, tutti i soggetti del gruppo WAD avevano sperimentato sensazioni e sintomi quali: dolore (60%), costrizione (37%), perdita del controllo (34%), dizziness (31%), senso di stranezza (29%), disagio (20%), senso di cambiamento di peso (20%), stanchezza (17%), formicolio (11%), percezione di perdita o aggiunta di un arto (9%). Invece durante le prove di controllo, 27 soggetti (77%) avevano lamentato dolore, disagio e costrizione.

Tali disturbi si manifestavano soprattutto durante le prove CO, IO, IS e con differenze significative di frequenza e intensità rispetto ai valori registrati nelle prove preliminari di controllo ($p < 0,05$); invece non vi erano differenze significative di frequenza e intensità tra le quattro prove svolte ($p > 0,05$).

Nel gruppo dei sani, 18 soggetti (58%) avevano sperimentato sintomi durante le quattro prove, soprattutto a carico dell'arto nascosto dal pannello, quali: perdita del controllo (32%), senso di stranezza (29%), senso di cambiamento di peso (10%), disagio (6%), percezione di perdita o aggiunta di un arto (3%); tuttavia veniva sottolineato che nessuno aveva lamentato e segnalato la comparsa di dolore. Durante le prove di controllo nessuno di essi aveva riportato alcun tipo di sintomo.

Tra questi 18 soggetti, ben 17 avevano sperimentato tali disturbi durante la prova IS, che rappresentava dunque il test con il maggior grado di incongruenza sensorimotoria ($p = 0,003$).

Non vi erano differenze significative di frequenza e intensità dei sintomi tra i pochi soggetti che lamentavano sensazioni distorte durante le prove in cui vi era congruenza del gesto ($p > 0,05$), mentre differenze significative erano state osservate nelle le prove in cui vi era incongruenza (con valori più elevati nelle prove IS, $p < 0,05$).

Gli autori eseguirono una comparazione statistica tra i dati raccolti nei due gruppi e osservarono una differenza significativa in tutte le prove svolte ($p < 0,05$) che penalizzava i soggetti del gruppo WAD.

Essi partirono dal presupposto che il cervello, tramite input visivi e propriocettivi, veniva continuamente informato riguardo ai movimenti eseguiti dal corpo e simultaneamente confrontava gli schemi motori programmati e quelli realmente svolti. Durante l'esperimento erano riusciti a ricreare un conflitto sensorimotorio sia tra input sensitivi (vista e propriocezione) che tra input sensitivi e output motori, inducendo il SNC a produrre segnali di allerta o veri e propri sintomi.

I risultati indicavano che nessun soggetto sano riferiva dolore, mentre il 58% di essi presentava una maggiore "vulnerabilità" soprattutto nella prova con il maggiore tasso di incongruenza sensorimotoria (IS); al contrario, tutti i pazienti con WAD cronici lamentavano dolore o altri disturbi indipendentemente dal grado di difficoltà della prova svolta, infatti con essi era sufficiente ridurre o disturbare gli input visivi.

Secondo gli autori, questo studio aveva messo in evidenza un'alterazione della capacità del cervello di integrare correttamente le informazioni sensorimotorie e quindi aveva dimostrato un chiaro coinvolgimento del SNC; Essi supponevano che, in seguito al

colpo di frusta, il SNC faceva maggiore affidamento agli input visivi; inoltre ipotizzavano che a livello cerebrale si verificava una riorganizzazione corticale, caratterizzata da una sovrapposizione delle aree recettoriali che provocava un'alterazione della percezione dello schema corporeo.

Nello stesso anno effettuarono un secondo studio [15] per valutare se la disfunzione osservata nei soggetti con WAD cronici fosse presente anche in fase acuta e poter poi analizzare eventuali similitudini o differenze tra i due gruppi.

In questo studio osservazionale trasversale vennero coinvolti tutti i 30 soggetti con WAD acuti (14 donne e 16 uomini con età media di 43,3 anni).

Essi furono valutati tramite il questionario NDI e sottoposti allo stesso test di coordinazione utilizzato nello studio precedente; gli autori procedendo in questo modo avrebbero potuto indagare lo stesso fenomeno osservato in precedenza e comparare i risultati ottenuti dai tre gruppi (WAD acuti, WAD cronici, sani).

Il valore medio del NDI nei pazienti con WAD acuti era 32,30, mentre nei pazienti con WAD cronici era 44,36.

Tra i 35 soggetti con WAD cronici, ben 34 presentavano dolore e disabilità moderata/severa (NDI > 30), mentre solo uno aveva riportato livelli moderati/lievi (NDI 10-28). Tra i 30 soggetti con WAD acuti, 17 presentavano dolore e disabilità moderata/severa (NDI > 30) e 12 mostravano livelli moderati/lievi (NDI 10-28).

Durante l'esecuzione delle prove, 28 soggetti (93%) avevano riferito sensazioni e sintomi quali: dolore (43%), costrizione (37%), senso di stranezza (37%), stanchezza (27%), senso di cambiamento del peso (20%), perdita del controllo (17%), percezione di perdita o aggiunta di un arto (10%), dizziness (7%), formicolio (7%), nausea (7%), disagio (3%). Tali disturbi si manifestavano in tutte le quattro prove svolte indipendentemente dalla loro difficoltà; non erano state osservate differenze significative relative alla loro frequenza e intensità neppure quando i valori registrati nelle diverse prove venivano comparati tra loro ($p > 0,05$).

Durante l'esecuzione delle prove di controllo, 21 soggetti (70%) lamentavano sintomi quali: dolore (43%), costrizione (27%), stanchezza (13%).

Vi era differenza significativa riguardo alla frequenza dei sintomi soltanto tra la prova IS e IC ($p < 0,05$), mentre non era stata osservata nessuna differenza significativa quando i valori delle altre prove venivano comparati con quelli registrati nelle prove di controllo

($p > 0,05$). Al contrario, vi era differenza significativa tra i valori dell'intensità dei sintomi registrati in tutte le quattro prove e i valori delle prove di controllo ($p < 0,05$).

Successivamente venne eseguita una comparazione statistica tra i dati relativi ai sintomi raccolti in questo studio e i dati raccolti nel primo studio. Gli autori osservarono differenze significative tra i valori dei soggetti sani e i valori di entrambi i gruppi WAD, registrati sia nelle prove con gesti congruenti che nelle prove con gesti incongruenti ($p < 0,001$); invece non trovarono nessuna differenza significativa tra i dati registrati nei soggetti con WAD acuti e quelli dei soggetti con WAD cronici ($p > 0,05$).

Attraverso questi risultati, erano riusciti a dimostrare che le alterazioni dei processi sensorimotori a livello del SNC erano presenti anche nei pazienti con WAD acuti; inoltre, così come per i soggetti con WAD cronici, era stato sufficiente ridurre e confondere gli input visivi per indurre un conflitto sensoriale ed evocare i sintomi. Secondo Daenen e coll. si verificavano, fin dalla fase acuta, cambiamenti della rappresentazione somatotopica a livello della corteccia somatosensoriale, che risultava maggiormente vulnerabile e predisposta a commettere errori quando si trovava nella condizione di dovere integrare input sensitivi e output motori in conflitto tra loro.

Nel 2013 pubblicarono un terzo articolo (relativo ad uno studio che avevano condotto l'anno precedente) che aveva lo scopo di valutare un altro meccanismo potenzialmente coinvolto nei processi di sensibilizzazione centrale [16]; essi decisero di studiare l'efficacia dei meccanismi di inibizione endogena discendente del dolore nei soggetti con WAD cronici, indagando il funzionamento del sistema di controllo inibitorio nocicettivo diffuso (DNIC). Si tratta di un sistema modulatorio endogeno discendente controllato da strutture del tronco encefalico, la materia grigia periacqueduttale (PAG) e il nucleo rostroventromediale (RVM), che viene attivato da input nocicettivi e regola la loro trasmissione tramite un'inibizione dei neuroni ad ampio range dinamico (WDR) situati a livello del corno posteriore del midollo spinale.

Il funzionamento di questi meccanismi era stato studiato sfruttando il cosiddetto paradigma della modulazione condizionata del dolore (MCD), secondo il quale "il dolore inibisce il dolore"; ciò significa che il dolore viene inibito da uno "stimolo doloroso terapeutico" applicato in un'area distante rispetto all'area sintomatica originale.

Gli autori ipotizzarono che se i meccanismi inibitori discendenti fossero stati integri, la somministrazione di uno stimolo doloroso in un'area non dolente avrebbe determinato un alleviamento del dolore originale. Per verificare tale ipotesi decisero di indagare l'effetto della MCD comparando l'entità della sommazione temporale (ST) provocata da

uno stimolo doloroso, prima e durante la somministrazione di un secondo stimolo doloroso.

Lo studio coinvolse tutti i 35 soggetti con WAD cronici (26 donne e 9 uomini con età media di 43,8 anni) e tutti i 31 soggetti sani (24 donne e 7 uomini con età media di 43,1 anni).

Prima di iniziare l'esperimento, i soggetti con WAD cronici avevano dovuto compilare una serie di questionari in grado di quantificare dolore, disabilità e disturbi psicologici: Neck Disability Index (NDI), Beck Depression Inventory (BDI), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ), Impact of Event Scale (IES). I soggetti sani avevano dovuto compilare gli stessi questionari ad eccezione del NDI e della IES.

Innanzitutto, gli autori avevano stabilito la soglia di evocazione del dolore pressorio di ciascun soggetto, misurandola a livello del trapezio superiore destro e del quadricipite destro tramite un algometro a pressione. Successivamente avevano indotto il fenomeno della ST a livello di queste due aree muscolari, tramite la somministrazione di dieci stimolazioni pressorie consecutive, tutte della stessa pressione dimostratasi sufficiente per raggiungere la soglia. I soggetti dovevano indicare, attraverso una scala numerica da 0 a 10 (NRS), l'intensità del dolore che avvertiva durante il primo, il quinto e il decimo stimolo somministrato; prima da passare alla fase successiva del test, veniva concesso loro un riposo di cinque minuti.

Nella seconda fase dell'esperimento veniva somministrato un secondo "stimolo doloroso terapeutico", gonfiando un bracciale occludente avvolto intorno al braccio sinistro dei soggetti fino a quando essi dichiaravano di avvertire la prima sensazione di dolore. A questo punto veniva mantenuta costante la pressione del bracciale e contemporaneamente veniva testata nuovamente la ST ripetendo le dieci stimolazioni consecutive che avevano somministrato in precedenza (sempre nelle stesse aree muscolari); infine, i soggetti venivano ancora una volta invitati ad indicare l'intensità del dolore provato durante il primo, il quinto e il decimo stimolo.

Gli autori analizzarono i dati raccolti all'interno di ciascun gruppo prima e durante l'applicazione del secondo stimolo doloroso, compararono i valori raccolti nei due gruppi e valutarono se i fattori psicologici avessero influenzato i risultati ottenuti.

Prima che venisse somministrato il secondo stimolo era stato osservato, in entrambi i gruppi e in entrambe le aree testate, un aumento significativo ($p < 0,01$) dell'intensità del dolore avvertito tra la prima e la decima stimolazione; in questa prima fase

dell'esperimento non era stata trovata nessuna differenza significativa tra i due gruppi ($p > 0,05$).

Durante la somministrazione del secondo stimolo doloroso, l'intensità del dolore indotto dalla ST tra la prima e la decima stimolazione aumentava in entrambe le aree in modo significativo ($p < 0,001$) nei soggetti con WAD cronici; invece il gruppo dei soggetti sani non mostrava nessuna differenza significativa ($p > 0,05$) tra l'intensità registrata alla prima e alla decima stimolazione, né a livello del trapezio superiore né del quadricipite.

Poi gli autori compararono i valori registrati nei due gruppi durante la somministrazione del secondo stimolo e trovarono una differenza significativa ($p < 0,0001$).

Quando compararono i valori riportati dai soggetti sani prima e durante la somministrazione del secondo stimolo, osservarono una riduzione significativa ($p < 0,001$) dell'effetto della ST in entrambe le aree testate; al contrario, quando compararono i valori registrati nei soggetti con WAD, osservarono risultati molto simili tra loro ($p > 0,5$). Dunque, in entrambe le aree testate, la MCD si era dimostrata significativamente meno efficiente nei soggetti con WAD cronici rispetto ai soggetti sani ($p < 0,001$).

Infine analizzarono se i fattori cognitivi ed emotivi avevano condizionato i risultati ottenuti. I punteggi ottenuti dai questionari BDI, PCS, PVAQ e IES prima di iniziare il test erano significativamente diversi tra i due gruppi ($p < 0,05$), a sfavore del gruppo WAD. Tuttavia, quando gli autori analizzarono l'effetto di queste possibili variabili di disturbo, trovarono che nessuna di esse aveva influenzato in modo significativo l'effetto della ST sia prima che durante la somministrazione del secondo stimolo ($p > 0,05$).

Essi ritenevano che l'attenuazione dell'effetto della ST tra la prima e la seconda parte del test nei soggetti sani indicava un efficiente funzionamento della MCD; al contrario, nei soggetti con WAD cronici era come se la somministrazione del secondo stimolo non avesse influenzato in nessun modo l'intensità del dolore percepito. Questi dati indicavano una minore efficienza della MCD nei soggetti con WAD cronici, dimostrando una minore efficacia dei meccanismi di inibizione endogena discendente. L'inefficienza dei suddetti meccanismi costituiva un'ulteriore evidenza della presenza di sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD cronici.

Poiché l'esperienza dolorosa rappresentava un fenomeno multidimensionale che poteva essere influenzato da diversi fattori psicologici e socioculturali, gli autori decisero di verificare se tali aspetti avessero influenzato i meccanismi endogeni discendenti; contrariamente a quanto si aspettavano, non trovarono nessuna correlazione tra i fattori

psicologici e i parametri misurati, a dimostrazione che tali meccanismi non erano stati condizionati da depressione, pensieri catastrofici, stress o comportamenti di ipervigilanza. Quest'ultima scoperta poteva far pensare che i fattori psicologici, nonostante ricoprissero un ruolo importante, non erano gli unici a determinare alterazioni della modulazione del dolore in questa tipologia di paziente; inoltre portava ad ipotizzare che essi erano coinvolti nei processi di elaborazione sovraspinali, invece che nei processi spinali.

Nel 2014 pubblicarono un quarto articolo, anch'esso relativo ad uno studio che avevano condotto nel 2012 insieme agli studi precedenti [17].

Dopo i risultati ottenuti nello studio precedente decisero di indagare se le alterazioni a carico dei meccanismi inibitori endogeni discendenti, in particolare l'inefficienza della MCD, fossero presenti fin dalla fase acuta in seguito ad un colpo di frusta.

In letteratura era documentato che specifiche aree cerebrali, in particolare la corteccia cingolata anteriore, erano coinvolte sia nella modulazione discendente del dolore sia nell'integrazione delle informazioni somatosensoriali. Gli autori, partendo da questo presupposto, ripresero i dati ottenuti dai tre studi che avevano condotto fino a quel momento e decisero di investigare se i cambiamenti della modulazione endogena del dolore fossero associati ad alterazioni dei processi sensorimotori; essi ipotizzarono che questi due meccanismi potessero rappresentare due componenti differenti di un unico sofisticato sistema orchestrato dal cervello.

In questo studio vennero coinvolti tutti i 30 soggetti con WAD acuti (14 donne e 16 uomini con età media di 43,3 anni).

Prima di essere sottoposti al test avevano dovuto compilare gli stessi questionari che erano già stati utilizzati per quantificare dolore, disabilità e disturbi psicologici: NDI, BDI, PCS, PVAQ, IES. Successivamente parteciparono allo stesso esperimento che indagava l'efficienza dei meccanismi inibitori discendenti, già descritto nello studio precedente. Gli autori, procedendo in questo modo, avrebbero potuto indagare lo stesso fenomeno osservato in precedenza e comparare i risultati ottenuti dai tre gruppi (WAD acuti, WAD cronici, sani).

I tre gruppi erano comparabili tra loro in relazione all'età media dei soggetti che ne facevano parte ($p > 0,05$); il gruppo dei soggetti con WAD cronici e quello dei sani erano comparabili tra loro anche in relazione alla distribuzione del sesso dei partecipanti ($p > 0,05$), mentre sotto questo aspetto il gruppo dei soggetti con WAD acuti mostrava una distribuzione differente rispetto agli altri due gruppi ($p < 0,05$).

Prima che venisse somministrato il secondo stimolo, i soggetti con WAD acuti avevano riportato un aumento significativo ($p < 0,0001$) dell'intensità del dolore avvertito tra la prima e la decima stimolazione, in entrambe le aree testate; in questa prima fase dell'esperimento non era stata osservata nessuna differenza significativa tra questo gruppo e gli altri due gruppi ($p > 0,5$).

Nei soggetti con WAD acuti, durante la somministrazione del secondo stimolo doloroso, l'intensità del dolore indotto dalla ST tra la prima e la decima stimolazione aumentava in entrambe le aree in modo significativo ($p < 0,0001$).

Questo incremento era significativamente maggiore nel gruppo dei soggetti con WAD acuti se veniva comparato con il gruppo dei sani ($p < 0,0001$); invece, se veniva comparato con il gruppo dei soggetti con WAD cronici, mostrava una minima differenza significativa a livello del trapezio superiore ($p = 0,050$) e del quadricipite ($p = 0,041$) a sfavore di quest'ultimo gruppo (in questa fase dell'esperimento i soggetti con WAD cronici avevano fatto registrare un incremento del dolore percepito leggermente superiore rispetto ai soggetti con WAD acuti).

I soggetti con WAD acuti mostravano una riduzione dell'effetto della ST in entrambe le aree testate nel momento in cui veniva indotta la MCD ($p = 0,012$ e $p = 0,006$ rispettivamente a livello di trapezio superiore e quadricipite); tale riduzione era significativamente più marcata nei soggetti sani se comparata con i soggetti con WAD acuti ($p = 0,004$ e $p = 0,02$ rispettivamente a livello di trapezio superiore e quadricipite).

La differenza dell'effetto della MCD tra i due gruppi con WAD non era significativa a livello del trapezio superiore ($p = 0,098$), mentre il suo effetto a livello del quadricipite era significativamente maggiore nei soggetti con WAD acuti rispetto ai soggetti con WAD cronici ($p = 0,041$).

I punteggi ottenuti dai pazienti con WAD acuti nei questionari NDI, BDI, PCS e PVAQ erano significativamente più alti, quindi peggiori, rispetto al gruppo dei sani ($p < 0,05$). I punteggi ottenuti dai soggetti con WAD cronici nei questionari BDI e NDI erano significativamente più alti rispetto al gruppo dei soggetti con WAD acuti ($p < 0,05$), mentre non vi era nessuna differenza significativa tra i punteggi ottenuti da questi due gruppi nei questionari PCS, PVAQ e IES ($p > 0,05$). Quando gli autori analizzarono l'effetto di queste possibili variabili di disturbo nei soggetti con WAD acuti, trovarono che nessuna di esse aveva influenzato in modo significativo l'effetto della ST sia prima che durante la somministrazione del secondo stimolo ($p > 0,05$).

Infine compararono, in entrambi i gruppi con WAD, i dati relativi alla frequenza con cui si presentavano i disturbi legati all'alterata integrazione sensorimotoria con i dati relativi all'efficienza del meccanismo di MCD; contrariamente a quanto ipotizzarono inizialmente, non trovarono nessuna correlazione significativa nella frequenza con cui si manifestavano i due meccanismi ($p > 0,01$).

I dati raccolti indicavano una minore efficienza della MCD nei soggetti con WAD acuti rispetto ai soggetti sani, dimostrando che i cambiamenti a carico dei meccanismi di inibizione endogena discendente si verificavano precocemente in seguito ad un colpo di frusta (entro il primo mese).

L'inefficienza dei suddetti meccanismi costituiva un'ulteriore evidenza della presenza di sensibilizzazione centrale anche nei pazienti con WAD acuti.

La modulazione discendente, seppur meno efficiente, era presente nei soggetti con WAD acuti; nei soggetti con WAD cronici invece, il suo effetto non venne per nulla rilevato. Nonostante questa minima differenza, i due gruppi con WAD non mostravano nessuna differenza significativa sotto questo aspetto.

Anche in questo studio non era stata trovata nessuna correlazione tra i parametri misurati e i fattori psicologici potenzialmente disturbanti quali catastrofizzazione, ipervigilanza, depressione e disturbo post-traumatico da stress.

Come già riportato in precedenza, non era stata trovata nessuna correlazione tra le disfunzioni dei due meccanismi centrali studiati, né nei soggetti con WAD acuti né nei soggetti con WAD cronici. Secondo gli autori, questo risultato indicava che alla base della processazione del dolore a livello centrale vi erano differenti meccanismi coinvolti e non necessariamente collegati e interconnessi tra loro; inoltre era probabile che i meccanismi studiati fino a quel momento fossero soltanto alcuni rispetto a tutti quelli che intervenivano nella sensibilizzazione centrale.

Infine, ancora una volta a sorpresa rispetto a quanto avevano ipotizzato, osservarono che le disfunzioni centrali osservate in fase acuta erano presenti in tutti i soggetti indipendentemente dai livelli di dolore e disabilità. Essi conclusero affermando che per riconoscere quali sottogruppi erano più predisposti a presentare tali disturbi nel tempo, erano necessari studi longitudinali su campioni più ampi.

Nel 2013 De Kooning e coll. pubblicarono, insieme allo stesso gruppo di ricerca che aveva realizzato gli studi presentati fino a questo punto dell'elaborato, un articolo relativo ad uno studio che avevano condotto nel 2012 [18].

Essi decisero di indagare se, tra i meccanismi che partecipavano alla modulazione del dolore in seguito al colpo di frusta, vi fosse anche l'intervento del Sistema Nervoso Autonomo (SNA) ed in particolare della sua branca simpatica (SNS). Gli autori volevano scoprire se, nei soggetti con WAD cronici, vi fosse una risposta del SNA agli stimoli dolorosi diversa rispetto ai soggetti sani, se la risposta autonomica fosse correlata alle disfunzioni dei meccanismi inibitori discendenti e se essa fosse influenzata dal Disturbo Post-Traumatico da Stress (DPTS).

In questo studio caso-controllo vennero inclusi 31 soggetti sani (24 donne e 7 uomini con età media di 43,4 anni) e 35 soggetti del gruppo che presentava WAD cronici; tuttavia gli autori, a causa di difficoltà da loro definite "tecniche", raccolsero soltanto i dati di 30 soggetti che appartenevano al gruppo WAD (24 donne e 6 uomini con età media di 43,6 anni).

Prima di partecipare all'esperimento, entrambi i gruppi avevano dovuto compilare gli stessi questionari già utilizzati negli studi precedenti che quantificavano dolore, disabilità e disturbi psicologici: NDI, BDI, PCS, PVAQ, IES (ad eccezione della IES che era stata somministrata esclusivamente ai soggetti del gruppo WAD).

Successivamente erano stati sottoposti all'esperimento che sfruttava la MCD per indagare l'efficienza dei meccanismi inibitori discendenti (già presentato e descritto nei due studi precedenti); gli autori, durante l'intero svolgimento del test, registravano e monitoravano in continuazione l'attività e le risposte del SNA, secondo le modalità che adesso verranno brevemente descritte.

Tramite un dispositivo di biofeedback avevano monitorato la conduttanza cutanea e i parametri cardiovascolari; gli elettrodi che misuravano i cambiamenti della conduttanza cutanea erano stati applicati al secondo e al quarto dito della mano destra, mentre il fotopletismografo che monitorava la variabilità della frequenza cardiaca era stato posizionato sul quinto dito della stessa mano.

In condizione di riposo non era stata osservata nessuna differenza significativa tra i due gruppi in relazione ai parametri vegetativi misurati ($p > 0,05$).

In seguito alla somministrazione di stimoli dolorifici, entrambi i gruppi facevano registrare un aumento significativo della conduttanza cutanea ($p < 0,001$) e una diminuzione significativa dei parametri cardiovascolari ($p < 0,05$); questi dati testimoniavano che vi era una risposta del SNS agli stimoli dolorifici, ma allo stesso tempo che tale risposta era simile tra i due gruppi.

I valori delle soglie dolorifiche agli stimoli pressori, misurati in ciascun gruppo, non avevano alcun rapporto con nessuno dei parametri vegetativi misurati ($p > 0,01$); analogamente, non era stata trovata nessuna associazione significativa tra i parametri autonomici e i dati della MCD misurati in entrambi i gruppi ($p > 0,01$).

Per analizzare il possibile effetto del DPTS, i soggetti del gruppo WAD vennero suddivisi in due sottogruppi a seconda dei punteggi che avevano fatto registrare al questionario IES: 10 pazienti presentavano DPTS moderato o severo ($IES \geq 26$), mentre 20 pazienti presentavano DPTS lieve o assente ($IES < 26$).

Gli autori non avevano osservato nessuna differenza riguardo ai punteggi del NDI e la distribuzione dei pazienti nei due sottogruppi, ipotizzando dunque che la presenza del DPTS non dipendesse dai livelli di dolore e disabilità.

Al contrario, osservarono che i pazienti che avevano fatto registrare un maggiore cambiamento dei parametri cardiovascolari erano distribuiti prevalentemente nel sottogruppo che mostrava DPTS moderato o severo.

Questi risultati dimostravano che i soggetti con WAD cronici non mettevano in atto una maggiore attivazione del SNS in risposta a stimoli dolorosi, infatti l'attività del SNA era paragonabile a quella dei soggetti sani, sia in condizioni di riposo che in seguito ad uno stress nocicettivo; inoltre dimostravano che non vi era nessuna relazione tra l'attivazione del SNS e il malfunzionamento dei meccanismi inibitori endogeni discendenti.

I pazienti del sottogruppo con DPTS moderato o severo avevano fatto registrare una ridotta attivazione del SNS in risposta agli stimoli dolorosi, facendo ipotizzare un possibile effetto di questo disturbo psicologico sulle risposte del SNA; tuttavia gli autori non possedevano dati sufficienti per avanzare conclusioni definitive riguardo a quest'ultimo fenomeno.

Nel 2015 De Kooning e coll. pubblicarono un secondo articolo nel quale indagavano gli stessi aspetti esplorati nello studio precedente, ma nei soggetti che presentavano WAD acuti; essi volevano studiare il comportamento del SNA in questa fase della malattia e comparare i nuovi risultati con quelli ottenuti dagli altri due gruppi (WAD cronici e sani) [19].

In questo studio caso-controllo vennero inclusi 30 soggetti del gruppo che presentava WAD acuti; tuttavia gli autori, per lo stesso motivo dello studio precedente, raccolsero soltanto i dati di 17 soggetti (7 donne e 10 uomini con età media di 41,4 anni).

Prima di essere sottoposti al test avevano dovuto compilare la solita batteria di questionari: NDI, BDI, PCS, PVAQ, IES. Successivamente parteciparono allo stesso esperimento descritto nello studio precedente, che indagava contemporaneamente l'efficienza dei meccanismi inibitori discendenti e l'attività del SNA in risposta a stimoli nocicettivi.

In questo momento gli autori possedevano tutti i dati registrati nei tre gruppi (WAD acuti, WAD cronici e sani) ed erano in grado di analizzarli e compararli tra loro. I tre gruppi erano comparabili tra loro in relazione all'età media dei soggetti che ne facevano parte ($p > 0,05$); il gruppo dei soggetti con WAD cronici e quello dei sani erano comparabili tra loro anche in relazione alla distribuzione del sesso dei partecipanti ($p > 0,05$), mentre sotto questo aspetto il gruppo dei soggetti con WAD acuti mostrava una distruzione differente rispetto agli altri due gruppi ($p < 0,05$).

I punteggi ottenuti dai soggetti dei due gruppi con WAD nei questionari NDI, BDI, PCS e PVAQ erano significativamente più alti, quindi peggiori, rispetto al gruppo dei sani ($p < 0,05$). I punteggi ottenuti dai soggetti con WAD acuti nel questionario NDI erano migliori rispetto al gruppo dei soggetti con WAD cronici ($p = 0,007$), mentre non vi era nessuna differenza significativa tra i punteggi ottenuti da questi due gruppi nei questionari BDI, PCS e PVAQ ($p > 0,05$).

In condizione di riposo il valore della soglia di evocazione del dolore agli stimoli pressori non presentava differenze fra i tre gruppi, in nessuna delle due aree testate ($p > 0,05$); inoltre non vi era nessuna differenza significativa fra i tre gruppi, neppure in relazione ai parametri vegetativi registrati ($p > 0,05$).

Nella fase dell'esperimento in cui veniva indotta la MCD, i soggetti con WAD acuti mostravano una riduzione dell'effetto di quest'ultima a livello del quadricipite rispetto ai sani, ma un maggiore effetto rispetto ai soggetti con WAD cronici; invece a livello del trapezio superiore non vi era nessuna differenza significativa fra i tre gruppi ($p > 0,05$).

Durante la somministrazione di stimoli dolorifici, tutti i gruppi facevano registrare un aumento significativo della conduttanza cutanea ($p < 0,001$) ed una diminuzione significativa dei parametri cardiovascolari ($p < 0,05$); questi dati testimoniavano che vi era una risposta vegetativa agli stimoli dolorifici, ma allo stesso tempo che tale risposta era simile tra tutti i gruppi.

I valori delle soglie dolorifiche agli stimoli pressori misurati nei due gruppi WAD non erano correlati con nessuno dei parametri vegetativi misurati ($p > 0,01$); analogamente

non era stata trovata nessuna associazione significativa tra i parametri autonomici e i dati della MCD misurati in entrambi i gruppi ($p > 0,01$).

Infine, tra i due gruppi WAD non è stata trovata alcuna associazione significativa neppure tra i punteggi ottenuti nei questionari NDI e IES e i parametri vegetativi registrati ($p > 0,01$).

Gli autori avevano scoperto che in condizione di riposo i pazienti con WAD (sia acuti che cronici) non presentavano alcuna disfunzione a carico del SNA; anche in seguito a stimoli nocicettivi, la risposta vegetativa dei pazienti con WAD era simile alla risposta dei soggetti sani, ad eccezione della conduttanza cutanea che risultava aumentata nei pazienti con WAD acuti rispetto agli altri due gruppi. La conduttanza cutanea era l'unico parametro vegetativo per il quale fu osservata una risposta differente fra i gruppi, ma gli autori non furono in grado di stabilire se questo risultato fosse clinicamente rilevante, riconoscendo la necessità di ulteriori studi.

Essi non trovarono nessuna associazione tra la presenza di DPTS e i parametri vegetativi misurati nei pazienti con WAD acuti; tuttavia non poterono trarre alcuna conclusione definitiva poiché in questo gruppo soltanto due soggetti presentavano DPTS moderato o severo.

Poiché il loro studio precedente (così come altri studi svolti da altri autori negli anni passati) aveva trovato moderate evidenze a sostegno di questa associazione, ipotizzarono che essa potesse essere presente esclusivamente nei soggetti che presentavano DPTS moderato o severo; infatti nel gruppo con WAD cronici vi era una percentuale maggiore di soggetti con DPTS moderato o severo (33,3%, IES ≥ 26) rispetto al gruppo con WAD acuti (11,8%, IES < 26).

Secondo gli autori era evidente che in seguito al colpo di frusta, sia in fase acuta che cronica, l'attività del SNA non influenzava in alcun modo la modulazione endogena discendente e la soglia di evocazione del dolore; per questo motivo ritenevano che le funzioni vegetative non contribuivano al mantenimento del dolore in questa categoria di pazienti.

Essi osservarono che questi risultati erano in disaccordo con le ipotesi avanzate da altri autori negli anni precedenti, i quali sostenevano che in seguito all'evento traumatico si verificava una risposta fisiologica da parte di più sistemi (nervoso-endocrino-immunitario); più precisamente, era stato ipotizzato che vi fosse una maggiore attivazione del SNS, la quale avrebbe contribuito ad alimentare il fenomeno della sensibilizzazione centrale.

Questo studio, come ammesso dagli stessi autori, presentava il limite di avere studiato il comportamento del SNA esclusivamente in risposta a stress nocicettivi e di aver registrato i parametri cardiovascolari con uno strumento sensibile ad artefatti da movimento; per questa ragione, gli studi futuri avrebbero dovuto indagare la reattività del SNA attraverso una scala più ampia di agenti stressanti, includere un campione più ampio e registrare l'attività cardiaca tramite elettrocardiogramma.

Primo Autore e Anno di pubblicazione	Tipo di studio	Grado di WAD	Obiettivo	Risultati	Misure di outcome
Sterling M, 2011 [5]	Revisione non Sistematica	WAD I-II-III	Riassumere le conoscenze relative ai processi eziologici potenzialmente coinvolti nell'esordio e nel mantenimento dei WAD. Identificare le priorità per le ricerche future.	In letteratura era documentata l'esistenza di diversi processi eziologici che potevano ricoprire un ruolo nell'esordio e nel mantenimento dei sintomi: processi nocicettivi accentuati, iper-attivazione del sistema integrato, fattori psicologici, fattori socioculturali e cambiamenti morfologici della muscolatura cervicale. C'erano prove iniziali a sostegno che i processi fisiologici e psicologici coesistevano e interagivano tra loro; tuttavia, la relazione e l'interazione fra questi processi non era chiara e doveva ancora essere studiata.	
Van Oosterwijk J, 2013 [13]	Revisione Sistematica	WAD I-II-III	Raccogliere le evidenze scientifiche che dimostrano la presenza di sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD (acuti e cronici).	La letteratura revisionata (22 studi) aveva documentato un chiaro coinvolgimento del SNC nella genesi e nel mantenimento della sintomatologia. L'ipersensibilizzazione centrale si poteva verificare a carico di diverse strutture e meccanismi, tuttavia non era ancora possibile indicare con precisione i meccanismi patofisiologici che ne stavano alla base.	Test Sensitivi Quantitativi (QST): soglia di evocazione del dolore a stimoli meccanici, chimici, termici, elettrici, neurali (ULNT1).
Daenen L, 2012 [14]	Studio osservazionale trasversale	WAD I-II-III	Valutare attraverso un test di coordinazione sensorimotoria se, inducendo tramite le afferenze visive un conflitto sensorimotorio tra output motori e input sensitivi, si verifica una maggiore evocazione dei sintomi nei soggetti con WAD cronici rispetto al gruppo dei soggetti sani.	Inclusi 35 soggetti con WAD cronici (superiori a tre mesi dal trauma) e 31 soggetti sani. Nessun soggetto sano riferiva dolore, mentre tutti i soggetti con WAD cronici lamentavano dolore o altri disturbi/sensazioni indipendentemente dal grado di difficoltà della prova svolta durante il test di coordinazione. Era presente una differenza significativa ($p < 0,05$) in relazione alla frequenza e all'intensità dei sintomi riportati dai due gruppi, in ognuna delle prove svolte, a sfavore del gruppo con WAD cronici. Era emersa un'alterazione della capacità del cervello di integrare correttamente informazioni sensorimotorie incongruenti tra loro, segno di un chiaro coinvolgimento del SNC. Gli autori ipotizzarono che a livello cerebrale si verificava una riorganizzazione corticale, che provocava un'alterazione della percezione dello schema corporeo.	Neck Disability Index (NDI), Numerical Rating Scale (NRS).
Daenen L, 2012 [15]	Studio osservazionale trasversale	WAD I-II-III	Valutare attraverso un test di coordinazione sensorimotoria se, inducendo tramite le afferenze visive un conflitto sensorimotorio tra output motori e input sensitivi, si verifica una maggiore evocazione dei sintomi nei soggetti con WAD acuti. Confrontare i risultati ottenuti da questo gruppo e dai due gruppi dello studio precedente [14].	Inclusi 30 soggetti con WAD acuti (inferiori ad un mese dal trauma). 28 soggetti (93%) lamentavano dolore o altri disturbi/sensazioni, indipendentemente dal grado di difficoltà della prova svolta. Erano presenti differenze significative ($p < 0,001$) tra i valori della frequenza e dell'intensità dei sintomi lamentati da entrambi i gruppi WAD e quelli riportati dai soggetti sani, in tutte le prove svolte; al contrario, non era emersa nessuna differenza significativa ($p > 0,05$) tra i valori registrati nei soggetti con WAD acuti e nei soggetti con WAD cronici. Secondo gli autori, era evidente che le alterazioni dei processi sensorimotori a livello del SNC fossero presenti anche nei pazienti con WAD in fase acuta, non solo nei pazienti con WAD cronici. Non era stato possibile individuare quale sottogruppo di pazienti fosse maggiormente predisposto a presentare questo disturbo.	Neck Disability Index (NDI), Numerical Rating Scale (NRS).

Daenen L, 2013 [16]	Studio osservazionale trasversale	WAD I-II-III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studiare l'efficacia dei meccanismi di inibizione endogena discendente del dolore nei soggetti con WAD cronici; indagare il funzionamento del sistema di controllo inibitorio nocicettivo diffuso (DNIC), sfruttando il cosiddetto paradigma della modulazione condizionata del dolore (MCD). ▪ Verificare se aspetti psicologici e socioculturali influenzano e condizionano i meccanismi endogeni discendenti. 	<p>Inclusi 35 soggetti con WAD cronici (superiori a tre mesi dal trauma) e 31 soggetti sani.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Era emersa una minore efficienza della MCD nei soggetti con WAD cronici rispetto ai soggetti sani ($p < 0,001$), segno di una minore efficacia dei meccanismi di inibizione endogena discendente. Questa disfunzione costituiva un'ulteriore evidenza della presenza di sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD cronici. ▪ Non era stata trovata nessuna correlazione tra i fattori psicologici e i parametri misurati, a dimostrazione che tali meccanismi non erano stati condizionati da disturbi quali depressione, pensieri catastrofici, stress o comportamenti di ipervigilanza. <p>Neck Disability Index (NDI), Numerical Rating Scale (NRS), Beck Depression Inventory (BDI), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ), Impact of Event Scale (IES); Test Sensitivi Quantitativi (QST): soglia di evocazione del dolore a stimoli meccanici.</p>
Daenen L, 2014 [17]	Studio osservazionale trasversale	WAD I-II-III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indagare se le alterazioni a carico dei meccanismi inibitori endogeni discendenti, in particolare l'inefficienza della MCD, sono presenti fin dalla fase acuta. ▪ Confrontare i risultati ottenuti da questo gruppo e dai due gruppi dello studio precedente [16]. ▪ Investigare se tale disfunzione sia associata ad alterazioni dei processi sensorimotori nel SNC. ▪ Verificare se aspetti psicologici e socioculturali influenzano e condizionano i meccanismi endogeni discendenti. 	<p>Inclusi 30 soggetti con WAD acuti (inferiori ad un mese dal trauma).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Era emersa una minore efficienza della MCD nei soggetti con WAD acuti rispetto ai soggetti sani ($p < 0,001$), a dimostrazione che i cambiamenti a carico dei meccanismi di inibizione endogena discendente si verificavano precocemente. ▪ I due gruppi con WAD non mostravano nessuna differenza significativa ($p > 0,05$) tra loro in relazione all'entità con la quale si manifestava questo disturbo. In fase acuta, tale disturbo era presente in tutti i soggetti indipendentemente dai livelli di dolore e disabilità iniziali; al contrario, in fase cronica erano necessari ulteriori studi per determinare le caratteristiche dei soggetti (in termini di dolore/disabilità) che continuavano a presentare il disturbo. ▪ Gli autori non trovarono nessuna correlazione significativa ($p > 0,01$) nella frequenza con cui si manifestavano i disturbi legati all'alterata integrazione sensorimotoria e i disturbi relativi all'inefficienza del meccanismo di MCD, né nei soggetti con WAD acuti né nei soggetti con WAD cronici. Essi ipotizzarono che alla base della processazione del dolore a livello centrale vi erano differenti meccanismi coinvolti e non necessariamente collegati e interconnessi tra loro. ▪ Non era stata trovata nessuna correlazione tra i parametri misurati e i fattori psicologici (catastrofizzazione, ipervigilanza, depressione e disturbo post-traumatico da stress). <p>Neck Disability Index (NDI), Numerical Rating Scale (NRS), Beck Depression Inventory (BDI), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ), Impact of Event Scale (IES); Test Sensitivi Quantitativi (QST): soglia di evocazione del dolore a stimoli meccanici.</p>

De Kooning M, 2013 [18]	Studio caso-controllo	WAD I-II-III	<ul style="list-style-type: none"> Indagare se, tra i meccanismi che partecipano alla modulazione del dolore in seguito al colpo di frusta, ci sia anche l'intervento del sistema nervoso autonomo (SNA) ed in particolare della sua branca simpatica (SNS). Studiare se, nei soggetti con WAD cronici, sia presente una risposta del SNA agli stimoli dolorosi diversa rispetto ai soggetti sani e se essa sia influenzata dal Disturbo Post-Traumatico da Stress (DPTS). 	<p>Inclusi 35 soggetti con WAD cronici (superiori a tre mesi dal trauma) e 31 soggetti sani.</p> <ul style="list-style-type: none"> In condizione di riposo non era stata osservata nessuna differenza significativa tra i due gruppi in relazione ai parametri vegetativi misurati ($p > 0,05$). In seguito alla somministrazione di stimoli dolorosi, entrambi i gruppi facevano registrare un aumento significativo della conduttanza cutanea ($p < 0,001$) e una diminuzione significativa dei parametri cardiovascolari ($p < 0,05$); questi dati indicavano che vi era una risposta del SNS agli stimoli dolorosi, ma allo stesso tempo che tale risposta era simile tra i due gruppi. I soggetti con WAD cronici non mettevano in atto una maggiore attivazione del SNS in risposta a stimoli dolorosi, né in condizioni di riposo né in seguito ad uno stress nocicettivo. I pazienti che presentavano DPTS moderato o severo ($IES \geq 26$) avevano fatto registrare una ridotta attivazione del SNS in risposta agli stimoli dolorosi, facendo ipotizzare un suo possibile effetto sulle risposte del SNA; tuttavia, gli autori non possedevano dati sufficienti per avanzare conclusioni definitive riguardo a quest'ultima ipotesi. 	Neck Disability Index (NDI), Numerical Rating Scale (NRS), Beck Depression Inventory (BDI), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ), Impact of Event Scale (IES), conduttanza cutanea e parametri cardiovascolari (biofeedback); Test Sensitivi Quantitativi (QST): soglia di evocazione del dolore a stimoli meccanici.
De Kooning M, 2015 [19]	Studio caso-controllo	WAD I-II-III	<ul style="list-style-type: none"> Studiare se, nei soggetti con WAD acuti, sia presente una risposta del SNA agli stimoli dolorosi diversa rispetto ai soggetti sani, se tale risposta sia correlata alle disfunzioni dei meccanismi inibitori discendenti e se sia influenzata dal DPTS. Confrontare i risultati ottenuti da questo gruppo e dai due gruppi dello studio precedente [18]. 	<p>Inclusi 30 soggetti con WAD acuti (inferiori ad un mese dal trauma).</p> <ul style="list-style-type: none"> Durante la somministrazione di stimoli dolorosi, in tutti i gruppi si verificava un aumento significativo della conduttanza cutanea ($p < 0,001$) ed una diminuzione significativa dei parametri cardiovascolari ($p < 0,05$); vi era una risposta vegetativa agli stimoli dolorosi, ma allo stesso tempo tale risposta era simile tra tutti i gruppi. I pazienti con WAD (acuti/cronici), sia in condizione di riposo che in seguito a stimoli nocicettivi, non presentavano alcuna disfunzione a carico del SNA. Non era stata trovata nessuna associazione significativa ($p > 0,01$) tra i parametri vegetativi e i disturbi relativi all'inefficienza della MCD (né nei soggetti con WAD acuti né nei soggetti con WAD cronici), a dimostrazione che non vi era nessuna relazione tra l'attività del SNS e il malfunzionamento dei meccanismi inibitori endogeni discendenti. Secondo gli autori, le funzioni vegetative non contribuivano al mantenimento del dolore nei pazienti con WAD. Non era emersa nessuna associazione tra la presenza di DPTS e i parametri vegetativi misurati nei pazienti con WAD acuti (in contrasto con lo studio precedente); tuttavia, gli autori non potevano avanzare alcuna conclusione definitiva poiché il gruppo con WAD acuti racchiudeva soltanto due soggetti che presentavano DPTS moderato o severo ($IES \geq 26$). 	Neck Disability Index (NDI), Numerical Rating Scale (NRS), Beck Depression Inventory (BDI), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ), Impact of Event Scale (IES), conduttanza cutanea e parametri cardiovascolari (biofeedback); Test Sensitivi Quantitativi (QST): soglia di evocazione del dolore a stimoli meccanici.

Tabella 2. Articoli relativi ai meccanismi e ai processi patofisiologici coinvolti nell'insorgenza e nel mantenimento del dolore.

III. FATTORI PROGNOSTICI E ASPETTI PREDITTIVI IN GRADO DI PREVEDERE IL DECORSO CLINICO

I dati più recenti riportano che il dolore e la disabilità tendono a migliorare nei primi tre mesi successivi al trauma; tuttavia soltanto il 50% dei soggetti recupererà completamente, mentre circa il 25% continuerà a sperimentare dolore e disabilità moderati o severi ed un altro 25% riporterà dolore e disabilità lievi [8]. I soggetti che continueranno a riportare sintomi nel tempo sono coloro che determinano maggiormente le spese e i costi diretti e indiretti associati al colpo di frusta. L'identificazione precoce di questi soggetti consentirebbe di influenzare positivamente la gestione delle risorse economiche e favorirebbe lo sviluppo di strategie terapeutiche specifiche per ognuno di essi [3].

Nel 1995 la QTF aveva stabilito che questi aspetti costituivano un'area di fondamentale importanza che necessitava di essere investigata e studiata urgentemente [2]. A partire da allora, il numero degli studi longitudinali appartenenti a quest'ambito di ricerca è cresciuto in modo esponenziale ed ha portato alla pubblicazione di diverse revisioni sistematiche [3].

Lo scopo di questo capitolo non è quello di elaborare un'ulteriore revisione degli studi attualmente disponibili, ma piuttosto quello di presentare una panoramica delle scoperte contenute nelle revisioni sistematiche più recenti esponendo i fattori prognostici indicativi sia di un decorso favorevole che di un decorso sfavorevole; la stringa di ricerca ha messo in evidenza tre revisioni sistematiche che hanno affrontato questi aspetti.

Nel 2013 Walton e coll. [20] hanno pubblicato una revisione sistematica con meta-analisi, che consentiva di aggiornare una revisione che gli stessi autori avevano elaborato nel 2009; essa aveva lo scopo di identificare i fattori di rischio che possedevano valide capacità prognostiche.

Quest'ultima revisione conteneva studi prospettici, nei quali venivano inclusi esclusivamente soggetti di età superiore a 18 anni che avevano subito un colpo di frusta nelle tre settimane precedenti; era necessario che essi fossero stati seguiti per un periodo di almeno sei mesi (in modo da verificare la persistenza dei WAD) e fossero stati valutati tramite strumenti di outcome che misuravano i livelli di dolore e disabilità.

Gli autori, poiché osservarono che in letteratura non vi era standardizzazione in merito alle modalità con le quali veniva stabilito il “recupero” dei pazienti, decisero di includere esclusivamente gli studi che consideravano il dolore e la disabilità tra le varie misure di outcome utilizzate, dato che esse rappresentavano i sintomi cardinali del colpo di frusta. La ricerca aveva portato ad includere 9 articoli che si sommavano ai 14 della revisione precedente, aumentando la dimensione del campione da 3193 a 4314 soggetti.

L’analisi dei nuovi studi aveva permesso di individuare 13 variabili (alcune nuove ed altre già osservate nella revisione precedente) che potevano rappresentare dei potenziali fattori di rischio; esse erano state suddivise in quattro categorie, a seconda degli aspetti a cui facevano riferimento: dati anagrafici dei pazienti, parametri dell’incidente, stato di salute pregresso o sintomi attuali.

I fattori di rischio che appartenevano alla prima categoria erano il sesso femminile, l’età più avanzata ($> 50-55$ anni) ed un livello di educazione pari alla scuola superiore; le variabili che avevano valori significativi erano il livello di educazione (OR: 2,00; 95% CI: 1,60-2,51) e il sesso femminile (OR: 1,64; 95% CI: 1,27-2,12).

La seconda categoria comprendeva fattori quali l’impatto di origine posteriore e la classificazione dell’incidente di grado severo da parte del soggetto stesso; nessuna di esse aveva mostrato associazione significativa con il rischio di sviluppare disturbi persistenti.

I possibili fattori di rischio appartenenti alla terza categoria erano la presenza di dolore cervicale e di cefalea precedentemente al trauma; soltanto la presenza pregressa di dolore cervicale aveva valore significativo (OR: 1,59; 95% CI: 1,03-2,46).

Infine, i fattori relativi ai sintomi lamentati fin da subito in seguito al trauma comprendevano la presenza di cefalea, dolore cervicale di alta intensità (> 55 su 100 oppure ≥ 6 su 10 misurata tramite scala VAS), Neck Disability Index (NDI) con punteggio elevato (≥ 15 su 50), dolore lombare (indipendentemente dall’intensità), WAD II-III rispetto a WAD 0-I (sistema QTF), WAD III rispetto a WAD II (sistema QTF); tutte queste variabili erano associate in modo significativo al rischio di sviluppare disturbi cronici, nell’ordine con i seguenti valori: OR: 2,70; 95% CI: 2,16-3,39, OR: 5,61; 95% CI: 3,74-8,43, OR: 2,65; 95% CI: 1,59-4,39, OR: 1,83; 95% CI: 1,25-2,67, OR: 1,96; 95% CI: 1,41-2,74, OR: 2,41; 95% CI: 1,62-3,59.

Questa seconda revisione aveva messo in evidenza 13 possibili fattori di rischio: 10 di essi erano già presenti nella revisione precedente, mentre gli altri 3 erano emersi nella nuova revisione (dolore lombare, NDI con punteggio elevato e il grado di severità

dell'incidente). Di questi ultimi tre fattori scoperti, esclusivamente i primi due erano apparsi statisticamente significativi.

La prima revisione aveva messo in evidenza 3 fattori di rischio di valore significativo che non vennero rilevati in questa seconda ricerca e che dunque non erano stati oggetto di nessun aggiornamento; essi erano l'assenza della cintura di sicurezza durante l'impatto (OR: 1,97; 95% CI: 1,17-3,32), la presenza di qualsiasi dolore cervicale fin da subito (OR: 2,87; 95% CI: 1,51-5,46) e la presenza di un alto livello di catastrofizzazione (OR: 3,77; 95% CI: 1,33-10,74).

In totale le due revisioni avevano identificato 28 variabili, 12 delle quali possedevano una capacità predittiva significativa in relazione ai minori progressi, in termini di dolore e disabilità, che il paziente avrebbe fatto registrare dopo almeno sei mesi dal trauma ed ai follow-up successivi.

Riassumendo, tali fattori di rischio erano: dolore cervicale di alta intensità (> 55 su 100 oppure ≥ 6 su 10), NDI con punteggio elevato (≥ 15 su 50), cefalea fin da subito, dolore cervicale fin da subito, dolore lombare fin da subito, dolore cervicale pregresso, assenza della cintura di sicurezza al momento dell'impatto, livello di educazione pari alla scuola superiore, sesso femminile, atteggiamento catastrofico, WAD II-III rispetto a WAD 0-I, WAD III rispetto a WAD II.

Tra le variabili significative, quelle che più di altre risultavano non essere affette da bias di pubblicazione erano: dolore cervicale di alta intensità (Fail-Safe N: 405), NDI con punteggio elevato (Fail-Safe N: 39), sesso femminile (Fail-Safe N: 109), cefalea successiva al trauma (Fail-Safe N: 64), livello di educazione scolastica (Fail-Safe N: 48) e WAD II-III (Fail-Safe N: 35).

Questi risultati suggerivano agli autori che alla base dello sviluppo di sintomi persistenti vi erano aspetti appartenenti ad un modello biopsicosociale, che racchiudevano sia fattori di rischio non modificabili che modificabili. Gli studi futuri avrebbero dovuto indagare i possibili interventi in grado di modificare tali fattori; la loro identificazione avrebbe permesso ai fisioterapisti, sia di formulare prognosi più attendibili che di elaborare piani di trattamento sempre più mirati e personalizzati.

Walton e coll. invitavano i clinici ad interpretare con cautela i fattori di rischio proposti, poiché buona parte di essi derivavano da studi primari di qualità moderata o bassa e necessitavano di essere studiati in nuovi campioni; al contrario, i fattori che provenivano da studi primari di più alta qualità e che si erano dimostrati più affidabili (in termini di effect size, consistenza e intervalli di confidenza) erano gli elevati livelli di intensità del

dolore e del NDI. Essi precisarono che per nessun fattore rilevato era stato possibile stabilire un rapporto di causa-effetto con la persistenza dei disturbi; ciò significava che, sebbene ogni singolo fattore di rischio innalzava la possibilità che i problemi si mantenessero nel tempo, non era ancora possibile stabilire se la rimozione del singolo fattore avesse potuto ridurre il rischio di cronicizzazione dei sintomi.

Infine sottolinearono che la revisione aveva analizzato i singoli fattori di rischio separatamente tra loro, mentre sarebbe stato importante che gli studi successivi avessero indagato l'effetto dato dall'interazione tra più fattori; questo perché durante la pratica clinica accadeva spesso che i pazienti presentassero più fattori di rischio contemporaneamente. Sebbene le evidenze disponibili fino a quel momento non permettevano di prevedere l'effetto di fattori di rischio multipli sommati tra loro, era lecito aspettarsi che tale condizione avesse aumentato la probabilità di andare incontro ad una prognosi più sfavorevole.

Nel 2012, Spearing e coll. [21] hanno pubblicato una revisione sistematica nella quale cercavano di stabilire se gli aspetti di natura legale e assicurativa, spesso presenti in seguito al colpo di frusta, potessero influenzare negativamente la prognosi e lo stato di salute dei pazienti.

Negli ultimi anni sempre più ricercatori hanno avvertito la necessità di esplorare il valore di questi aspetti, giustificati dal fatto che il colpo di frusta rappresenta una condizione muscoloscheletrica controversa; questa particolarità è determinata innanzitutto dall'assenza di un test gold standard che permetta di quantificare il danno e in secondo luogo dal fatto che il sintomo più comune sia il dolore, ossia una variabile soggettiva.

Nella revisione sono stati raccolti 11 studi longitudinali svolti su soggetti di età superiore a 17 anni che presentavano WAD di grado I-II-III e di qualsiasi durata; essi confrontavano i risultati raggiunti, in termini di dolore e disabilità, da soggetti coinvolti in contesti che potevano prevedere un risarcimento economico e soggetti che invece non erano esposti a questa condizione.

Gli autori hanno valutato la qualità degli studi selezionati relativamente al rischio di bias (di selezione, di attrito, di misurazione), alla presenza di fattori confondenti, all'uniformità dei sistemi di risarcimento e alla capacità di definire il rapporto di causalità tra le variabili studiate.

Gli studi presentavano 16 risultati che facevano riferimento ad alcune possibili variabili presenti all'interno di un quadro legale ed assicurativo; certe variabili sono state indagate in più studi, mentre altre esclusivamente in alcuni di essi.

Quattro studi avevano esaminato l'effetto del "coinvolgimento di figure legali" e due di essi trovarono un'associazione statisticamente significativa ($p < 0,05$) con gli outcomes. Quattro studi avevano esaminato l'effetto della presenza di una "causa giudiziaria" e uno di essi rilevò un'associazione statisticamente significativa ($p < 0,05$).

La presenza di una "richiesta di risarcimento" era associata in modo statisticamente significativo ($p < 0,05$) con outcomes peggiori, in quattro dei sei studi che l'avevano esaminata.

Infine la presenza di una "esperienza di richiesta di risarcimento pregressa" mostrava un'associazione significativa ($p < 0,05$) in entrambi gli studi in cui venne esaminata.

Riassumendo, 9 risultati su 16 mostravano un'associazione statisticamente significativa tra il coinvolgimento di aspetti legali ed economici e la presenza di uno stato di salute peggiore. Gli autori osservarono che la qualità metodologica degli studi che avevano trovato associazioni significative (7 studi), era simile alla qualità posseduta dagli studi che non avevano trovato alcuna correlazione (4 studi).

Essi precisarono che il rapporto di causalità tra gli eventi studiati (fattori di rischio e outcomes) era stato discusso soltanto in due studi, mentre in tutti gli altri non venne né indagato né discusso; di conseguenza gli studi futuri avrebbero dovuto analizzare dettagliatamente questo aspetto. Poiché il nesso di causalità tra gli eventi non era stato studiato a fondo, la relazione tra essi risultava ancora poco chiara; per questo motivo, l'elaborazione e l'analisi statistica dei dati aveva consentito agli autori di raccogliere soltanto risultati parziali e inconsistenti.

Secondo Spearing e coll., sebbene la maggior parte degli studi avesse messo in evidenza un'associazione statisticamente significativa, non era possibile stabilire se e con quale grado i fattori di rischio di natura legale-assicurativa potessero incidere negativamente sullo stato di salute dei pazienti.

La terza ed ultima revisione sistematica che viene esposta, è stata pubblicata nel 2013 da Daenen e coll. [11] ed in parte è già stata presentata nel primo capitolo in riferimento alle disfunzioni motorie e neuromuscolari che possono manifestarsi durante la fase acuta [11].

In questo capitolo viene presentata una seconda parte della revisione in cui gli autori hanno cercato di determinare se tali disfunzioni possedessero valide capacità predittive sul decorso e sulla cronicizzazione dei sintomi.

Le capacità predittive della ridotta mobilità attiva cervicale (aROM), dell'alterato senso di posizionamento cervicale e dell'aumentata attivazione della muscolatura superficiale

sono state indagate su soggetti di almeno 18 anni che presentavano WAD di grado I, II o III (sistema QTF) durante la fase acuta (entro sei settimane dal trauma).

La capacità predittiva della riduzione dell'aROM era stata valutata in quattro studi che avevano preso in esame due diverse coorti di soggetti. Due studi osservarono che tale disturbo era in grado di prevedere l'handicap (inteso come ore di assenza dal lavoro) che si sarebbe manifestato nei 12 mesi successivi al trauma (con sensibilità del 73% e specificità del 91%), mentre non osservarono nessuna correlazione tra esso e i livelli di dolore e disabilità (misurati rispettivamente con scala NRS e Copenhagen Neck Disability Scale) presenti al follow-up a 12 mesi. Gli altri due studi avevano osservato un'associazione con i maggiori livelli di dolore e disabilità (misurati con questionario NDI) che i soggetti presentavano al follow-up a 6 mesi, ma nessuna associazione con i valori registrati dopo 2-3 anni.

Le capacità predittive dell'alterato senso di posizionamento cervicale e dell'aumentata attivazione della muscolatura superficiale erano state valutate in un unico studio, il quale non osservò nessuna associazione tra essi e gli outcome (dolore e disabilità) misurati a 6 mesi dal trauma (con questionario NDI).

Gli autori sottolinearono che gli studi analizzati si erano dimostrati eterogenei tra loro riguardo ai disturbi motori che indagavano, agli strumenti di misura che utilizzavano ed ai gradi di WAD che presentavano i soggetti delle diverse coorti. Inoltre notarono che gli studi che presentavano una certa correlazione con i livelli di handicap possedevano una qualità metodologica più bassa; questo perché essi non esponevano in modo chiaro la motivazione e le caratteristiche anagrafiche dei soggetti che avevano abbandonato gli studi, le tipologie di trattamento proposte e per il fatto che avevano utilizzato strumenti di misura non validati.

Daenen e coll. giunsero alla conclusione che le disfunzioni motorie presenti in fase acuta possedevano una capacità predittiva molto limitata ed erano certi che esse, se considerate isolatamente, non avevano la capacità di spiegare e prevedere i complessi quadri clinici che si potevano sviluppare in seguito ad un colpo di frusta; di conseguenza ritenevano che fosse più indicato ricercare i fattori di rischio, caratterizzati da valide capacità predittive, all'interno di un contesto biopsicosociale più ampio, che considerasse anche gli aspetti psicologici e centrali tipici dei WAD.

Primo Autore e Anno di pubblicazione	Tipo di studio	Grado di WAD	Obiettivo	Risultati	Misure di outcome
Walton DM, 2013 [20]	Revisione Sistematica con meta-analisi	WAD I-II-III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Raccogliere le evidenze scientifiche relative ai fattori di rischio che possiedono valide capacità prognostiche e predittive. ▪ Aggiornare una revisione pubblicata dagli stessi autori nel 2009, che aveva gli stessi obiettivi. 	<p>Inclusi 9 articoli che si sommavano ai 14 della prima revisione (esaminato un campione di 4314 soggetti che avevano subito il trauma nelle tre settimane precedenti).</p> <p>Erano state identificate 28 variabili, 12 delle quali possedevano capacità predittiva significativa in relazione ai minori progressi (in termini di dolore/disabilità) che i pazienti facevano registrare dopo almeno sei mesi dal trauma. I fattori di rischio con capacità predittiva significativa erano: dolore cervicale di alta intensità (> 55 su 100 oppure ≥ 6 su 10) [OR: 5,61; 95% CI: 3,74-8,43], NDI con punteggio elevato (≥ 15 su 50) [OR: 2,65; 95% CI: 1,59-4,39], cefalea fin da subito [OR: 2,70; 95% CI: 2,16-3,39], dolore cervicale fin da subito [OR: 2,87; 95% CI: 1,51-5,46], dolore lombare fin da subito [OR: 1,83; 95% CI: 1,25-2,67], dolore cervicale pregresso [OR: 1,59; 95% CI: 1,03-2,46], assenza della cintura di sicurezza [OR: 1,97; 95% CI: 1,17-3,32], livello di educazione pari alla scuola superiore [OR: 2,00; 95% CI: 1,60-2,51], sesso femminile [OR: 1,64; 95% CI: 1,27-2,12], atteggiamento catastrofico [OR: 3,77; 95% CI: 1,33-10,74], WAD II-III rispetto a WAD 0-I [OR: 1,96; 95% CI: 1,41-2,74], WAD III rispetto a WAD II [OR: 2,41; 95% CI: 1,62-3,59]. I fattori che provenivano da studi primari di maggiore qualità e che si erano dimostrati più affidabili erano i livelli iniziali di intensità del dolore e del NDI. Gli autori avevano analizzato i singoli fattori di rischio separatamente tra loro, quindi non conoscevano l'effetto dato dall'interazione tra più fattori presenti contemporaneamente.</p>	Neck Disability Index (NDI), Numerical Rating Scale (NRS), Coping Strategies Questionnaire (sottoscala per catastrofizzazione CSQ)
Spearing NM, 2012 [21]	Revisione Sistematica	WAD I-II-III	Revisionare la letteratura per stabilire se gli aspetti di natura "legale/assicurativa" possano influenzare negativamente la prognosi e lo stato di salute dei pazienti.	<p>Selezionati e analizzati 13 studi che avevano esaminato soggetti con WAD, sia acuti che cronici.</p> <p>7 studi su 13 avevano trovato un'associazione statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra il coinvolgimento di aspetti legali ed economici ("coinvolgimento di figure legali", "causa giudiziaria", "richiesta di risarcimento", "esperienza di richiesta di risarcimento pregressa") e la presenza di uno stato di salute peggiore. Poiché solo due di essi avevano analizzato adeguatamente il nesso di causalità tra gli eventi, la relazione tra essi risultava ancora poco chiara. I risultati raccolti erano parziali e inconsistenti, perciò erano necessari ulteriori studi che analizzassero questo aspetto per confermare quanto trovato.</p>	Neck Disability Index (NDI), Visual Analogue Scale (VAS), ROM attivo, Canadian Back Institute Questionnaire (CBIQ), Neck Pain Outcome Score (NPOS), Post-traumatic Stress Diagnostic Scale (PDS).
Daenen L, 2013 [11]	Revisione Sistematica	WAD I-II-III	Revisionare la letteratura per studiare se le disfunzioni motorie presenti in fase acuta (meno di sei mesi dal trauma) possiedono valide capacità predittive sul decorso e la cronicizzazione dei sintomi.	<p>Selezionati e analizzati 4 articoli.</p> <p>Le disfunzioni motorie (ridotto aROM, alterato senso di posizionamento cervicale, aumentata attivazione della muscolatura superficiale) possedevano capacità predittiva molto limitata. Ridotto aROM era correlato con maggiori livelli di dolore/disabilità a sei mesi, ma non a 12 mesi e 2-3 anni. Alterato senso di posizionamento cervicale e aumentata attivazione della muscolatura superficiale non erano correlati con i livelli di dolore/disabilità presenti a sei mesi. Era necessario ricercare i fattori di rischio con capacità predittive in un contesto biopsicosociale più ampio.</p>	ROM attivo, Joint Position Error (JPE), Crano Cervical Flexion Test (CCFT), Neck Disability Index (NDI), Numerical Rating Scale (NRS), Copenhagen Neck Functional Disability Scale, "handicap" (ore di assenza dal lavoro)

Tabella 3. Articoli relativi ai fattori prognostici e predittivi in grado di prevedere il decorso clinico.

IV. STRUMENTI A DISPOSIZIONE DEL FISIOTERAPISTA PER VALUTARE E CLASSIFICARE I PAZIENTI CON WAD

Una delle principali difficoltà che caratterizzano la fase diagnostica e valutativa dei WAD è rappresentata dal fatto che, sostanzialmente, il termine colpo di frusta descrive semplicemente un meccanismo traumatico [2]. Durante la fase valutativa, il fisioterapista deve essere in grado di distinguere i soggetti con WAD da altre popolazioni (ad esempio soggetti con cervicalgia aspecifica), classificare i pazienti in base ai segni e ai sintomi che presentano, misurare adeguatamente i disturbi ed infine identificare sia gli individui che avranno una prognosi favorevole sia coloro che continueranno a presentare disturbi protratti nel tempo [2].

Nel 1995 la QTF ha proposto un sistema di classificazione dei WAD in 5 categorie, a seconda del tipo e della severità dei segni e sintomi che si potevano manifestare clinicamente durante la fase acuta [2]; tale classificazione, sebbene si basasse esclusivamente sulla presenza di segni e sintomi fisici, consentiva di definire il grado dei disturbi e permetteva ai clinici e ai ricercatori di utilizzare un linguaggio comune [1] (*figura 2*).

Grado WAD	Segni e sintomi
Grado 0	Nessun disturbo al collo Nessun segno clinico
Grado I	<i>Sintomi cervicali</i> : dolore e/o rigidità Nessun segno clinico
Grado II	<i>Sintomi cervicali</i> : dolore e/o rigidità <i>Segni muscolo-scheletrici</i> : riduzione del ROM e dolorabilità localizzata
Grado III	<i>Sintomi cervicali</i> : dolore e/o rigidità <i>Segni muscolo-scheletrici</i> : riduzione del ROM e dolorabilità localizzata <i>Segni neurologici</i> : riduzione o assenza dei riflessi osteotendinei, riduzione della forza muscolare, riduzione della sensibilità
Grado IV	Presenza di frattura o dislocazione

Figura 2. Classificazione WAD secondo il sistema QTF.

Fin dalla sua pubblicazione ricevette diverse critiche, poiché non considerava tutti i possibili disturbi di natura psicologica e sensoriale che si potevano manifestare [1]. Di conseguenza, i soggetti che appartenevano alla stessa categoria, spesso presentavano caratteristiche eterogenee tra loro (riguardo ai livelli di dolore e disabilità che presentavano) e accadeva che la maggior parte di essi veniva raggruppato nella categoria con WAD di grado II; inoltre, tramite questo sistema di classificazione, non era possibile avanzare ipotesi relative alla prognosi che spettava ai soggetti di ciascuna categoria [1].

A causa di questi limiti, diversi autori proposero nuovi modelli classificativi che consideravano la natura biopsicosociale dei WAD e che possedevano moderate capacità predittive; essi erano parzialmente in grado identificare dei sottogruppi omogenei di soggetti, in relazione ai disturbi che presentavano (motori, psicologici e centrali) e alla prognosi che sarebbe spettata loro [1,6]. Ad oggi questi nuovi modelli risultano ancora complessi da applicare e necessitano di ulteriori studi che ne certifichino la validità interna ed esterna, prima che possano essere utilizzati durante la pratica clinica [1].

Come riportano le linee guida australiane del 2014 [22], ad oggi il sistema di classificazione della QTF, nonostante i suoi limiti, rimane il modello più diffuso e utilizzato (da clinici e ricercatori) al quale bisogna fare riferimento.

Esse ricordano che la diagnosi di colpo di frusta viene formulata semplicemente attraverso l'anamnesi, durante la quale il paziente deve riferire una serie di sintomi correlati e comparsi in seguito ad un evento traumatico.

Quest'ultimo aggiornamento delle linee guida offre un supporto ad ogni fisioterapista che si trova a dover gestire un paziente durante i primi tre mesi successivi al colpo di frusta. Durante la valutazione iniziale viene raccomandato di classificare il soggetto secondo il sistema della QTF e di stabilire, tramite la Canadian C-Spine rule, se risulta necessario eseguire un'indagine radiografica per escludere la presenza di danni strutturali seri. Dopo avere escluso la presenza di red-flags, viene indicato di procedere con la misurazione dei disturbi emersi durante la raccolta anamnestica e l'esame fisico; successivamente viene consigliato di eseguire una serie di rivalutazioni a distanza di sette giorni, tre settimane, sei settimane e tre mesi.

È fortemente consigliato che i livelli di dolore e disabilità vengano misurati per primi sia perché rappresentano i disturbi predominanti, ma soprattutto perché possiedono valide capacità predittive; per la valutazione di queste due variabili viene suggerito l'utilizzo

della scala VAS e del questionario NDI, poiché entrambi possiedono adeguate proprietà clinimetriche.

Risulta importante saper riconoscere e valutare i disturbi psicologici, poiché essi potrebbero influenzare negativamente il recupero e la prognosi; è fondamentale che il fisioterapista indagini la presenza di disturbi post-traumatici da stress e a tale scopo è raccomandato l'utilizzo del questionario IES (Impact of Event Scale).

Inoltre se dall'anamnesi dovessero emergere altri disturbi psicologici, anch'essi dovranno essere valutati in modo adeguato; in questo caso la scelta dei questionari proposti dalle linee guida risulta essere meno rigida. Per indagare la chinesofobia è possibile scegliere tra il Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) e il Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK), i comportamenti di catastrofizzazione del dolore possono essere valutati tramite il Pain Catastrophising Scale (PCS), le strategie di coping adottate si possono valutare con il Coping Strategies Questionnaire o il Chronic Pain Coping Inventory (CPCI), infine le aspettative di recupero da parte del paziente possono essere raccolte semplicemente ponendo il quesito al paziente stesso.

Esse infine non impongono nessuna modalità specifica in relazione alla misurazione dei disturbi motori e sensorimotori, tuttavia i test funzionali maggiormente descritti in letteratura per valutare questo tipo di impairment sono il Cranio-Cervical Flexion Test (CCFT), lo Scapular Holding Test e il Joint Position Error (JPE); sebbene tali disturbi non possiedano valide capacità predittive, non significa che essi non debbano essere considerati durante la valutazione clinica.

In base a quanto sta emergendo negli ultimi anni, risulta di grande interesse e attualità la valutazione dei fenomeni di sensibilizzazione a carico del SNC.

La stringa di ricerca ha messo in evidenza una revisione sistematica con meta-analisi pubblicata da Stone e coll. nel 2013 [23], che indagava le modalità con le quali era possibile rilevare e misurare la presenza di SC nei soggetti con WAD cronici.

Nella revisione sono stati raccolti articoli che confrontavano la presenza di SC tra soggetti con WAD e soggetti sani; il secondo scopo degli autori era quello analizzare i metodi di misurazione adottati in ambito di ricerca per studiare la presenza di fenomeni centrali e valutare la loro trasferibilità e applicabilità in pratica clinica.

Essi selezionarono 27 articoli che misuravano e confrontavano la presenza di SC tra soggetti con WAD (da almeno sei mesi) e soggetti sani. Gli studi avevano valutato la presenza di SC attraverso le seguenti metodiche: la soglia di evocazione del dolore tramite stimoli di intensità controllata (meccanici, termici caldi e freddi, elettrici), la soglia

di evocazione del riflesso flessorio, il test neurodinamico ULNT1 e la soglia di rilevazione di stimoli termici (caldi e freddi).

La soglia di evocazione del dolore a stimoli pressori era stata esaminata a livello del rachide cervicale in sei studi, a livello dell'arto superiore in tre studi e a livello dell'arto inferiore in cinque studi.

La soglia di evocazione del dolore a stimoli termici freddi venne analizzata a livello del rachide cervicale in cinque studi e a livello dell'arto superiore in quattro studi; invece la soglia di evocazione del dolore a stimoli termici caldi era stata esaminata a livello del rachide cervicale in quattro studi e a livello dell'arto superiore in tre studi.

La soglia di evocazione del dolore a stimoli elettrici venne esaminata in due studi tramite stimolazioni singole somministrate a livello del collo, mentre venne analizzata in altri due studi tramite stimolazioni ripetute somministrate a livello dell'arto inferiore (con lo scopo di evocare il fenomeno della sommazione temporale).

La soglia di evocazione del riflesso flessorio era stata esaminata in due studi tramite la somministrazione di stimolazioni singole.

La reattività al test neurodinamico ULNT1 era stata esaminata in tre studi.

La soglia di rilevazione di stimoli termici era stata esaminata in due studi tramite la somministrazione di stimoli freddi a livello dell'arto superiore e in altri due studi tramite la somministrazione di stimoli caldi, sempre a livello dell'arto superiore.

Tutti gli studi documentavano un coinvolgimento consistente dei meccanismi centrali nei soggetti con WAD rispetto ai soggetti sani ($p < 0,05$); gli autori osservarono che alcuni studi presentavano una maggiore eterogeneità tra le modalità utilizzate per misurare lo stesso fenomeno ed una maggiore eterogeneità anche tra le misure ottenute.

I dati ottenuti dagli studi che avevano sfruttato come metodo di valutazione la soglia di evocazione del dolore a stimoli pressori (in tutte le tre aree corporee esaminate), erano quelli che mostravano il maggiore grado di eterogeneità ($p < 0,05$).

La maggior parte degli studi che avevano adottato questa modalità di valutazione, utilizzarono gli stessi strumenti (algometro a pressione) e gli stessi parametri (30-40 kPa / cm²); quindi, gli autori ipotizzarono che l'eterogeneità dei risultati potesse essere dovuta ad altri fattori quali l'esperienza dell'operatore, le istruzioni fornite ai partecipanti e le differenze tra i livelli di dolore e disabilità tra i soggetti dei diversi studi.

In base a questi risultati, ritengono che questo test non rappresentava il metodo ottimale e più indicato per indagare la presenza di ipereccitabilità centrale, né nel campo della ricerca né in ambito clinico.

I dati ottenuti attraverso tutte le altre tecniche e modalità di valutazione mostravano una minore eterogeneità ($p > 0,05$); per questo motivo, secondo gli autori risultava più valido ed indicato sfruttare questi test negli studi futuri. Bisogna specificare che la misurazione di questi parametri richiedeva una strumentazione sofisticata e costosa, impiegabile esclusivamente in un laboratorio di ricerca.

Il test neurodinamico ULNT1 era l'unico che non richiedeva strumentazioni o abilità particolarmente avanzate e quindi poteva essere sfruttato con successo in pratica clinica per individuare la presenza di ipereccitabilità centrale.

Poiché questi risultati erano supportati da un numero limitato di studi, gli autori consideravano necessari ulteriori studi per confermare la loro omogeneità; inoltre fecero notare che le ricerche future avrebbero dovuto valutare la consistenza di questi risultati anche durante la fase acuta dei WAD (prima di sei mesi dall'esordio).

Durante la valutazione, un ultimo importante obiettivo del fisioterapista è quello di formulare una prognosi valida, indagando i fattori di rischio che possono contribuire al mantenimento dei WAD; questa abilità consentirebbe di riconoscere i soggetti maggiormente a rischio, in modo da potere intervenire precocemente su di essi [22].

La stringa di ricerca ha messo in evidenza due studi condotti da Ritchie e coll. [24, 25], i quali si sono dedicati a sviluppare una Clinical Prediction Rule (CPR) che fosse in grado di assistere i clinici proprio a aggiungere quest'ultimo obiettivo.

Nel 2013 pubblicarono un primo studio nel quale vennero presentate le caratteristiche della CPR che avevano elaborato tramite una prima fase definita di "derivazione". Essi avevano l'obiettivo di sviluppare una CPR che consentisse di riconoscere sia i soggetti che avrebbero raggiunto un recupero completo, sia coloro che avrebbero sviluppato sintomi permanenti moderati/severi [24].

Per la sua elaborazione avevano utilizzato e analizzato i dati raccolti da due studi longitudinali prospettici, nei quali erano stati indagati i fattori di rischio responsabili di un recupero minore; entrambi gli studi avevano esaminato soggetti ($n = 336$) che presentavano WAD I-II-III (sistema QTF) durante la fase acuta (meno di un mese dal trauma).

L'entità dei risultati raggiunti dai soggetti in esame veniva quantificata tramite il questionario NDI, che veniva somministrato alla prima valutazione (entro il primo mese) ed a 3, 6, 12 mesi; essi rispettarono i criteri stabiliti da revisioni precedenti, le quali indicavano che i soggetti ottenevano un recupero completo se il NDI era $\leq 10\%$, presentavano dolore e disabilità permanente lieve/moderata se il NDI era compreso tra

11%-29%, mentre andavano incontro a dolore e disabilità permanente moderata/severa se il NDI era $\geq 30\%$.

Durante la prima valutazione venivano misurate otto variabili che possedevano capacità predittive e rispettavano il modello biopsicosociale: dolore e disabilità (tramite NDI), soglia di evocazione del dolore a stimoli termici freddi, età, dolore nelle ultime 24h (tramite VAS), sesso, presenza di cefalea, ROM attivo cervicale (valore ottenuto dalla somma di flessione, estensione ed entrambe le rotazioni), disturbo post-traumatico da stress (misurato tramite la sottoscala della Post-traumatic Diagnostic Scale PDS che misurava il grado di arousal). Essi calcolarono che, tra le sottoscale della scala PDS, soltanto quella che misurava il livello di arousal possedeva capacità predittive significative in relazione al NDI registrato a 12 mesi ($p < 0,001$); quindi decisero di considerare esclusivamente questa sottoscala durante la fase di analisi dei dati.

Al follow-up a 12 mesi erano stati valutati 262 soggetti (79%) tramite NDI.

Gli autori analizzarono se ci fossero differenze significative tra le variabili predittive dei soggetti che raggiunsero il follow-up finale e quelle dei soggetti che abbandonarono lo studio; essi osservarono che l'unica differenza significativa era relativa all' età, la quale risultava significativamente minore nella popolazione che abbandonò lo studio ($p < 0,05$).

Il 26% ($n = 69$) dei soggetti aveva sviluppato disabilità moderata/severa a 12 mesi ($NDI \geq 30$). Essi, analizzando i dati, individuarono le variabili e i rispettivi cut-off che erano correlate significativamente con la probabilità di sviluppare una sintomatologia cronica: NDI iniziale ≥ 40 , VAS iniziale $\geq 5,0$, età ≥ 35 anni, soglia del dolore evocato da stimoli termici freddi $\leq 14^{\circ}C$, ROM iniziale $\leq 160^{\circ}$, arousal iniziale ≥ 6 .

Successivamente eseguirono una regressione multipla semplice e stabilirono le variabili che possedevano una correlazione maggiore con gli outcomes peggiori, ossia: NDI iniziale ≥ 40 , arousal iniziale ≥ 6 ed età ≥ 35 anni.

Il 46% ($n = 120$) dei soggetti aveva ottenuto un recupero completo ($NDI \leq 10$). Essi osservarono che la probabilità di recuperare completamente era correlata significativamente con assenza di cefalea, età ≤ 35 , VAS iniziale ≤ 3 , NDI iniziale ≤ 32 , arousal iniziale ≤ 3 e ROM ≥ 210 .

Dopo avere eseguito una regressione multipla semplice, individuarono le variabili che possedevano una correlazione maggiore con gli outcomes migliori, ossia: NDI iniziale ≤ 32 ed età ≤ 35 anni.

Il campione studiato mostrava una distribuzione degli outcomes raggiunti simile alla prevalenza documentata in letteratura, infatti: il 26% dei soggetti andava incontro a disabilità permanente moderata/severa (25% in letteratura), il 46% recuperava completamente (50% in letteratura) e il 28% presentava disabilità permanente lieve/moderata (25% in letteratura). Questo aspetto rappresentava un presupposto fondamentale per potere considerare vantaggioso il valore predittivo positivo (VPP), ossia quel valore che indicava la probabilità che il soggetto in esame andasse incontro realmente alla prognosi formulata tramite la CPR.

Tramite una regressione multipla semplice stabilirono che valori del NDI ≥ 40 rappresentavano la variabile predittiva più significativa di disabilità permanente (OR: 7,49; 95% CI: 3,4-16,4), mentre valori del NDI ≤ 32 rappresentavano la variabile predittiva più significativa di recupero completo (OR: 6,39; 95% CI: 3,4-11,7).

Per questo motivo, il NDI iniziale venne classificato in cima all'algoritmo decisionale e, partendo da esso, era possibile ricavare tre sottogruppi omogenei che verosimilmente possedevano la stessa prognosi: disabilità permanente moderata/severa, disabilità permanente lieve/moderata (condizione intermedia), recupero completo (*figura 3*).

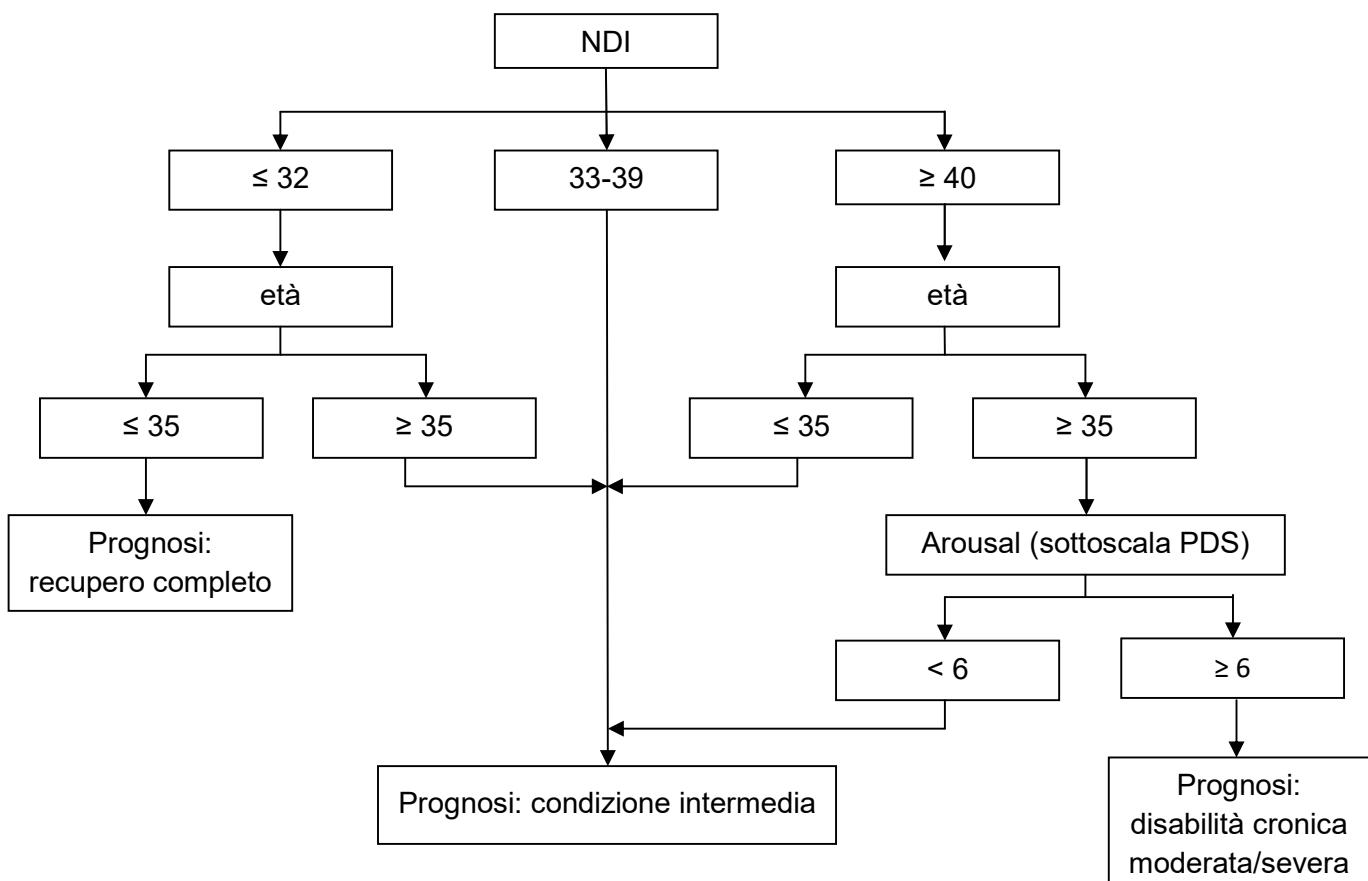


Figura 3. Clinical Prediction Rule.

Gli autori calcolarono il VPP dei soggetti a cui era stata formulata una prognosi più sfavorevole, in base ai fattori predittivi della CPR che venivano rispettati: 71% se essi presentavano tutti i tre fattori (LR positivo: 7,0; specificità: 93,8%; sensibilità: 43,5%), 61% se NDI \geq 40 ed età \geq 35, 61% se NDI \geq 40 ed arousal \geq 6.

La letteratura a disposizione fino a quel momento, indicava soltanto che il 25% dei soggetti avrebbe sviluppato disabilità permanente moderata/severa, mentre attraverso questa CPR era possibile riconoscere il 71% dei soggetti che sarebbe andato incontro a questa prognosi; per questo motivo, gli autori ritenevano che essa potesse offrire un importante vantaggio per i clinici e i ricercatori.

Con lo stesse modalità calcolarono il VPP dei soggetti a cui era stato prognosticato un recupero completo: 71% se possedevano un'età \leq 35 anni e un NDI \leq 32 (LR positivo: 2,9; specificità: 84,5%; sensibilità: 45,3%).

Anche per questa categoria di soggetti, la CPR era in grado di offrire un grande vantaggio individuando il 71% di essi rispetto al 50% documentato in letteratura.

Riassumendo, questa CPR permetterebbe di aumentare la percentuale di probabilità di riconoscere sia coloro che svilupperanno una disabilità cronica dal 25% al 71%, che coloro che otterranno un recupero completo dal 50% al 71%.

Gli autori osservarono che i fattori correlati ad un recupero minore, ossia disabilità legata al dolore e arousal aumentato, appartenevano al modello biopsicosociale; poiché entrambi rappresentavano fattori di rischio modificabili, gli studi futuri si sarebbero dovuti concentrare sulle modalità di trattamento in grado di agire su di essi. Inoltre osservarono che l'età, il terzo fattore che componeva la CPR, rappresentava un fattore di rischio non modificabile che nelle revisioni presenti in letteratura (ad eccezione di pochi studi prospettici) non mostrava alcuna correlazione con outcomes peggiori; tuttavia osservarono che nel loro studio, così come in diversi studi precedenti, i soggetti che abbandonavano e non raggiungevano il follow-up finale presentavano un'età media minore rispetto a coloro che completavano lo studio. Questo comportamento poteva fare ipotizzare che i soggetti più giovani abbandonavano lo studio perché tendevano a non andare incontro a problemi cronici.

Come sottolineato dagli autori, il processo di elaborazione di una CPR si compone di tre fasi: derivazione, validazione e analisi dell'impatto della CPR sul comportamento clinico. Essi erano consapevoli che, sebbene questa prima fase di "derivazione" avesse portato all'elaborazione di una CPR verosimilmente molto utile, essa doveva essere sottoposta ad una seconda fase di "validazione" tramite l'analisi di ulteriori studi su nuovi soggetti.

Nel 2015, Ritchie e coll. pubblicarono un secondo studio nel quale affrontavano il processo di “validazione esterna” della CPR per confermare la sua validità e riproducibilità [25]; questo studio era fondamentale per assicurare che le associazioni tra fattori di rischio e outcome osservate nel primo studio, non fossero dovute al caso o a caratteristiche appartenenti esclusivamente al campione esaminato primariamente.

Dunque, per valutare questi aspetti, applicarono la CPR ad un nuovo campione.

Essi esaminarono, attraverso un’analisi retrospettiva secondaria, i dati ottenuti da due studi su due nuove coorti ($n = 107$) che presentavano WAD II (sistema QTF) durante la fase acuta (meno di un mese dal trauma).

I risultati raggiunti dai soggetti in esame furono registrati e interpretati tramite il questionario NDI che veniva somministrato al follow-up finale a 6 mesi; durante quest’ultima valutazione erano stati esaminati 53 soggetti appartenenti alla prima coorte (95%) e 48 soggetti appartenenti alla seconda (92%), per un totale di 101 soggetti.

Gli autori, quando confrontarono i valori delle variabili misurate nei soggetti che avevano partecipato al primo studio e quelle misurate nei soggetti appartenenti a questo secondo studio, non trovarono nessuna differenza clinicamente significativa.

Inoltre osservarono che il nuovo campione mostrava una distribuzione degli outcomes raggiunti, molto simile alle percentuali di prevalenza documentate in letteratura e nello studio precedente; infatti il 50% ($n = 51$) dei soggetti aveva recuperato completamente ($NDI \leq 10\%$), il 27% ($n = 27$) riportava disabilità lieve/moderata (NDI compreso tra 11%-29%) e il 23% ($n = 23$) riportava disabilità moderata/severa ($NDI \geq 30\%$).

Successivamente confrontarono anche le variabili e le percentuali di prevalenza misurate nei due nuovi campioni e nuovamente non trovarono nessuna differenza significativa ($p > 0,05$); in base a questi risultati, gli autori ritenevano che fosse appropriato ed affidabile studiare la “validità esterna” della CPR in queste due nuove coorti.

Essi calcolarono il VPP dei soggetti a cui era stata formulata una prognosi più sfavorevole, in base ai fattori predittivi della CPR che venivano rispettati: 90,9% se presentavano tutti i tre fattori (LR positivo: 33,9; specificità: 98,7%; sensibilità: 43,5%); sebbene il LR positivo fosse molto alto, esso possedeva un CI molto ampio (95% CI: 4,6-251,2) e di conseguenza il suo valore risultava meno preciso ed informativo.

Con lo stesse modalità, calcolarono il VPP dei soggetti a cui era stato prognosticato un recupero completo: 80% se possedevano un’età ≤ 35 anni e un $NDI \leq 32$ (LR positivo:

3,9; specificità: 86,0%; sensibilità: 54,9%); in questo caso il LR positivo era più basso, ma possedeva un CI più stretto (95% CI: 1,9-9,1) che gli conferiva maggiore precisione. Anche in questo secondo studio l'applicazione della CPR permetteva di aumentare, rispetto a quanto documentato in letteratura, la percentuale di probabilità di riconoscere sia coloro che avrebbero sviluppato disabilità cronica (dal 25% al 90,9%) sia coloro che avrebbero ottenuto un recupero completo (dal 50% al 80%).

Inoltre, essi decisero di raccogliere un feedback da parte dei clinici riguardo i vantaggi e gli svantaggi che potevano derivare dall'utilizzo di questa CPR; tramite un questionario domandarono a fisioterapisti specializzati in disturbi muscoloscheletrici (n = 84) e chiropratici (n = 61), di esprimere un giudizio relativo alla sua applicabilità e utilità ed eventuali criticità legate al suo utilizzo.

Soltanto 26 fisioterapisti e due chiropratici risposero al sondaggio, ma tutti erano concordi che la CPR proposta poteva rappresentare uno strumento comprensibile e facile da utilizzare, in grado di raccogliere informazioni utili e rilevanti.

Sulla base dei risultati incoraggianti ottenuti anche in questa seconda fase di "validazione esterna", gli autori sostenevano che questa CPR avrebbe potuto aiutare i clinici a formulare ipotesi valide relative alla prognosi ed avrebbe potuto supportare i ricercatori ad elaborare strategie terapeutiche più specifiche e personalizzate.

Essi riconoscevano che quest'ultimo studio presentava il limite di avere incluso soltanto soggetti con WAD II, a differenza del primo studio che aveva esaminato soggetti con WAD I-II-III; di conseguenza, sebbene la maggior parte dei soggetti veniva classificato con WAD grado II, il campione appartenente allo studio di "validazione" non rappresentava interamente la popolazione che richiedeva un intervento riabilitativo in seguito al colpo di frusta. Per questo motivo ritenevano necessari ulteriori studi che valutassero nuove coorti, nelle quali venissero inclusi tutti i possibili gradi di WAD di interesse fisioterapico.

Nonostante questi limiti, essi sostenevano che i clinici avrebbero potuto iniziare ad utilizzare questa CPR con pazienti che presentavano caratteristiche simili a coloro che erano stati inclusi negli studi appena presentati; tuttavia, ricordavano loro che questo strumento predittivo andava utilizzato come integrazione e non in sostituzione del ragionamento clinico.

Se gli studi futuri sull' "analisi dell'impatto della CPR sul comportamento clinico" dovessero confermare la sua validità, probabilmente sarà possibile suddividere i pazienti in sottogruppi omogenei che verosimilmente trarranno beneficio da uno

specifico trattamento; agendo in questo modo, si riuscirà a contrastare il fenomeno della vasta eterogeneità dei soggetti con WAD, probabilmente responsabile del fallimento di buona parte degli interventi riabilitativi, ottenendo di conseguenza una riduzione delle spese.

Primo Autore e Anno di pubblicazione	Tipo di studio	Grado di WAD	Obiettivo	Risultati	Misure di outcome
Stone AM, 2013 [23]	Revisione Sistematica con meta-analisi	WAD I-II-III	<ul style="list-style-type: none"> Indagare e analizzare i metodi di misurazione adottati in ambito di ricerca per rilevare e misurare la presenza di sensibilizzazione centrale, nei soggetti con WAD cronici (presenti da almeno sei mesi). Valutare la loro trasferibilità e applicabilità in pratica clinica. 	<p>Selezionati e analizzati 27 articoli.</p> <ul style="list-style-type: none"> Gli studi che avevano sfruttato come metodo di valutazione la soglia di evocazione del dolore a stimoli pressori, ottennero i risultati con il maggiore grado di eterogeneità ($p < 0,05$). Secondo gli autori, questo test non rappresentava il metodo più indicato per indagare la presenza di ipereccitabilità centrale, né nel campo della ricerca né in ambito clinico. I risultati ottenuti attraverso tutte le altre tecniche e modalità di valutazione mostravano una minore eterogeneità ($p > 0,05$): soglia di evocazione del dolore tramite stimoli di intensità controllata (meccanici, termici caldi/freddi, elettrici), soglia di evocazione del riflesso flessorio, test neurodinamico ULNT1, soglia di rilevazione di stimoli termici (caldi/freddi). Secondo gli autori, risultava più valido ed indicato sfruttare questi test. La misurazione di questi parametri richiedeva una strumentazione sofisticata e costosa, impiegabile esclusivamente in un laboratorio di ricerca. Il test neurodinamico ULNT1 era l'unico che non richiedeva strumentazioni o abilità particolarmente avanzate e quindi poteva essere sfruttato con successo anche in pratica clinica. Gli autori consideravano necessari ulteriori studi, per confermare la consistenza di questi risultati anche nella valutazione dei pazienti con WAD acuti (prima di sei mesi dall'esordio). 	Test Sensitivi Quantitativi (QST): soglia di evocazione del dolore a stimoli meccanici, chimici, termici, elettrici, neurali (ULNT1).
Ritchie C, 2013 [24]	Analisi retrospettiva secondaria	WAD I-II-III	Elaborare, attraverso una prima fase di "validazione", una CPR che consenta di riconoscere sia i soggetti che raggiungeranno un recupero completo, che coloro che svilupperanno sintomi permanenti moderati/severi.	<p>Gli autori avevano svolto un'analisi retrospettiva secondaria di due studi longitudinali prospettici, nei quali erano stati inclusi 336 soggetti con WAD acuti (meno di un mese dal trauma).</p> <p>Variabili che possedevano una correlazione maggiore con la permanenza di disabilità moderata/severa a 12 mesi ($NDI \geq 30$): NDI iniziale ≥ 40, arousal iniziale ≥ 6 ed età ≥ 35 anni.</p> <p>Variabili che possedevano una correlazione maggiore con il raggiungimento di un recupero completo ($NDI \leq 10$): NDI iniziale ≤ 32 ed età ≤ 35 anni.</p> <p>Era stato elaborato un algoritmo decisionale, attraverso il quale era possibile ricavare tre sottogruppi omogenei che verosimilmente possedevano la stessa prognosi: disabilità permanente moderata/severa, disabilità permanente lieve/moderata ("condizione intermedia"), recupero completo.</p> <p>Valore predittivo positivo (VPP) dei soggetti a cui era stata formulata una prognosi più sfavorevole: 71% se essi presentavano tutti i tre fattori (LR positivo: 7,0; specificità: 93,8%; sensibilità: 43,5%), 61% se $NDI \geq 40$ ed età ≥ 35, 61% se $NDI \geq 40$ ed arousal ≥ 6.</p> <p>VPP dei soggetti a cui era stato prognosticato un recupero completo: 71% se possedevano un'età ≤ 35 anni e $NDI \leq 32$ (LR positivo: 2,9; specificità: 84,5%; sensibilità: 45,3%).</p> <p>In base ai risultati ottenuti, questa CPR poteva permettere di aumentare, rispetto a quanto documentato in letteratura, la percentuale di probabilità di riconoscere sia coloro che sviluppavano disabilità cronica (dal 25% al 71%), sia coloro che ottenevano un recupero completo (dal 50% al 71%).</p>	ROM attivo (aROM), Neck Disability Index (NDI), Visual Analogue Scale (VAS), Post-traumatic Stress Diagnostic Scale (PDS - sottoscala per misurare arousal); Test Sensitivi Quantitativi (QST): soglia di evocazione del dolore a stimoli termici freddi.

Ritchie C, 2015 [25]	Analisi retrospettiva secondaria	WAD II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Affrontare la fase di "validazione esterna" della CPR elaborata nello studio precedente [24], per confermare la sua validità e riproducibilità. ▪ Raccogliere un feedback da parte di clinici esperti, riguardo i vantaggi e gli svantaggi che possono derivare dall'utilizzo di questa CPR. <p>Gli autori avevano svolto un'analisi retrospettiva secondaria di due studi di ricerca prima (uno studio longitudinale prospettico e un RCT), nei quali erano stati inclusi che avevano incluso 107 soggetti con WAD acuti (meno di un mese dal trauma).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ VPP dei soggetti a cui era stata formulata una prognosi più sfavorevole: 90,9% se presentavano tutti i tre fattori (LR positivo: 33,9; specificità: 98,7%; sensibilità: 43,5%); sebbene il LR positivo fosse molto alto, esso possedeva un CI molto ampio (95% CI: 4,6-251,2) e di conseguenza il suo valore risultava meno preciso ed informativo. ▪ VPP dei soggetti a cui era stato prognosticato un recupero completo: 80% se possedevano un'età \leq 35 anni e $NDI \leq 32$ (LR positivo: 3,9; specificità: 86,0%; sensibilità: 54,9%); in questo caso il LR positivo era più basso, ma possedeva un CI più stretto (95% CI: 1,9-9,1) che gli conferiva maggiore precisione. ▪ L'applicazione della CPR permetteva di aumentare, rispetto a quanto documentato in letteratura, la percentuale di probabilità di riconoscere sia coloro che sviluppavano disabilità cronica (dal 25% al 90,9%), sia coloro che ottenevano un recupero completo (dal 50% al 80%). ▪ Fisioterapisti specializzati in disturbi muscoloscheletrici e chiropratici ritenevano che la CPR potesse rappresentare uno strumento comprensibile e facile da utilizzare, in grado di raccogliere informazioni utili e rilevanti. ▪ Gli autori, consideravano necessari nuovi studi che affrontassero la terza fase di "analisi dell'impatto della CPR sul comportamento clinico" per potere confermare la sua validità. 	<p>Neck Disability Index (NDI), Visual Analogue Scale (VAS), Post-traumatic Stress Diagnostic Scale (PDS - sottoscala per misurare arousal).</p>
----------------------	----------------------------------	--------	--	--

Tabella 4. Articoli relativi agli strumenti a diposizione del fisioterapista per valutare e classificare i pazienti con WAD.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La letteratura revisionata, in linea con le evidenze scientifiche, ha confermato quanto il colpo di frusta rappresenti una condizione complessa ed eterogenea, posta sempre più spesso al centro di nuovi studi e revisioni. Questo elaborato non ha la pretesa, né le fondamentali caratteristiche, di essere una revisione della letteratura di tipo sistematico; lo scopo prefissato è stato quello di far luce su un argomento tanto vasto quanto in continuo aggiornamento.

È rilevante segnalare come sia stata osservata una notevole carenza di letteratura su PEDro, il database delle evidenze scientifiche fisioterapiche. Tale carenza può essere in parte giustificata dal fatto che su PEDro sono indicizzati soltanto RCTs e SR, probabilmente non le migliori tipologie di studi clinici in grado di soddisfare gli obiettivi della stringa di ricerca. Un ulteriore indagine conoscitiva della letteratura dovrebbe essere ampliata estendendo la ricerca anche ad altri database come Cochrane Library ed Embase.

Sebbene tale revisione ha cercato di fare chiarezza sugli aspetti valutativi del colpo di frusta emersi negli ultimi cinque anni, nel primo capitolo sono stati presentati aspetti che, per buona parte, erano già stati affrontati e descritti prima; perciò la prima parte ha offerto un'integrazione e un aggiornamento degli stessi.

Nel primo capitolo sono stati discussi gli aspetti relativi ai sintomi e ai disturbi di varia natura che si possono verificare nei pazienti con WAD, ossia: dolore associato a disabilità, disturbi motori e neuromuscolari, disturbi sensorimotori e sensitivi e disturbi psicologici.

Gli articoli [9,10,11] hanno indagato i disturbi motori dimostrando che essi sono caratterizzati da un complesso quadro di adattamenti neuromuscolari, nel quale sono coinvolti sia il controllo motorio cervicale che le proprietà morfologiche del muscolo stesso.

La revisione sistematica di Daenen e coll. [11], ha documentato che disturbi motori quali ridotto ROM attivo cervicale, alterato pattern di reclutamento muscolare, aumentata co-attivazione dei muscoli flessori ed estensori e aumentata attivazione della muscolatura superficiale, potevano manifestarsi precocemente (entro il primo mese dal trauma) e persistere a lungo (fino a 2-3 anni); inoltre, ha segnalato che la riduzione della

sintomatologia non era correlata necessariamente ad un recupero automatico di tali alterazioni.

Due studi longitudinali prospettici [9,10] hanno indagato i cambiamenti anatomo-strutturali del muscolo osservando che la proliferazione di tessuto adiposo si verificava fin dal primo mese dopo il trauma solo nei soggetti che presentavano maggiori livelli di dolore, disabilità e DPTS; tali alterazioni sono state osservate solo nei soggetti con WAD e non nei soggetti affetti da dolore cervicale cronico di origine idiopatica. Gli autori hanno ipotizzato che questo fenomeno potesse rappresentare una caratteristica unica dei soggetti affetti da WAD e costituire una prova anatomo-patologica, che testimonia la presenza di un danno strutturale periferico. Queste scoperte aprono a nuovi scenari da investigare ma, per quanto esse siano stimolanti e affascinanti, necessitano di ulteriori studi che ne confermino la consistenza e facilitino il loro utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

La revisione sistematica di Silva e coll. [12] ha indagato i disturbi dell'equilibrio riportando che essi possono manifestarsi fin dalla fase acuta, soprattutto se associati a dizziness cervicale o condizioni in cui vengono escluse le afferenze visive; contrariamente ai disturbi motori, gli autori non hanno trovato alcuna chiara correlazione con i livelli di dolore e disabilità. Hanno così ipotizzato che tale disturbo potesse essere determinato direttamente dal danno subito dai recettori propriocettivi a livello cervicale.

Infine, il primo capitolo ha sottolineato quanto i disturbi psicologici siano frequenti e importanti da considerare nei pazienti con WAD. Ciò che contraddistingue i WAD da qualsiasi altra condizione dolorosa muscoloscheletrica è la stretta correlazione con un evento traumatico; l'esordio dei sintomi coincide e viene attribuito dal paziente a tale evento, perciò esso è portato a sviluppare, fin dalla fase acuta, svariati disturbi psicologici che possono provocare una percezione amplificata dei sintomi e influenzare negativamente l'intero decorso clinico. Dalla letteratura revisionata in questa prima parte, è emerso che i processi fisici e psicologici legati ai WAD, non solo coesistono ma sono anche interconnessi tra loro.

Il secondo capitolo ha affrontato il tema più affascinante ed attuale, infatti esso raccoglie alcune tra le più recenti evidenze scientifiche [5,13,14,15,16,17,18,19] relative ai meccanismi e ai processi patofisiologici che si possono verificare in seguito al colpo di frusta. Poiché gli studi che hanno cercato di investigare le possibili lesioni strutturali periferiche hanno prodotto soltanto risultati preliminari e parziali, negli ultimi anni

l'attenzione dei ricercatori si è spostata sull'identificazione dei processi centrali coinvolti nella genesi e nel mantenimento dei sintomi.

La revisione sistematica di Van Oosterwijck e coll. [13] ha raccolto una serie di studi che hanno indagato la presenza di sensibilizzazione centrale (sia in fase acuta che cronica), testando la reattività dell'organismo a diverse forme di stimoli (meccanici, chimici, termici, elettrici). Secondo gli autori è chiaro che ci sia un coinvolgimento del SNC, nel quale si verificano disfunzioni a carico dei meccanismi deputati alla processazione del dolore; essi inoltre hanno riscontrato la presenza di disfunzioni contrapposte tra loro (iperalgesia e ipoalgesia), ossia fenomeni che indicano il coinvolgimento sia di processi centrali facilitatori che inibitori. Tale revisione confermava la presenza di un quadro di sensibilizzazione centrale, ma non era ancora in grado di indicare con precisione i meccanismi patofisiologici che ne stavano alla base.

La stringa di ricerca ha messo in evidenza sei studi osservazionali analitici svolti dal gruppo di ricerca composto da Daenen e coll. [14,15,16,17,18,19]. Essi hanno cercato di indagare gli specifici meccanismi patofisiologici coinvolti nei pazienti con WAD; tutti gli studi sono condotti sullo stesso campione soggetti, ognuno dei quali presentava WAD di grado I-II-III (secondo il sistema QTF).

I primi due studi [14,15] hanno indagato la capacità del cervello, sia in fase acuta (inferiore ad un mese) che cronica (superiore a tre mesi), di integrare correttamente informazioni sensorimotorie incongruenti tra loro. I soggetti con WAD acuti e cronici, a differenza dei sani, lamentavano dolore o altri disturbi indipendentemente dalla difficoltà della prova che svolgevano durante lo studio. I risultati hanno suggerito agli autori che, fin dalla fase acuta, ci fosse un coinvolgimento del SNC; essi hanno ipotizzato che questo fenomeno sia indicativo di una riorganizzazione della rappresentazione somatotopica a livello della corteccia somatosensoriale, che determina una sovrapposizione delle aree recettoriali. Entrambi gli studi non sono stati in grado di stabilire quale sottogruppo specifico di pazienti mostra tale disfunzione e se essa sia correlata ad un maggiore rischio di sviluppare dolore e disabilità persistenti.

Il terzo e il quarto studio [16,17] hanno indagato l'efficacia, sia in fase acuta che cronica, dei meccanismi di inibizione endogena discendente del dolore sfruttando il paradigma della modulazione condizionata del dolore. Tali meccanismi, a differenza dei soggetti sani, sono risultati meno efficienti in entrambi i gruppi con WAD (acuti/cronici); di nuovo, gli autori non sono stati in grado di individuare i sottogruppi che possono essere maggiormente predisposti a presentare tale disfunzione. Inizialmente ipotizzarono che

essa potesse essere correlata con maggiori livelli di dolore e disabilità, infatti tutti i soggetti con WAD cronici mostravano disturbi a carico di questo meccanismo e tutti, ad eccezione di un singolo soggetto, avevano fatto registrare NDI > 30 (dolore e disabilità moderata/severa); al contrario invece, in fase acuta non veniva rispettata questa correlazione, infatti la disfunzione si manifestava indipendentemente dai livelli di dolore e disabilità. E' possibile che essa sia presente in fase acuta in tutti i soggetti, ma poi persista soltanto nei pazienti con NDI iniziale > 30, oppure con NDI > 30 in fase cronica; per confermare o smentire tale correlazione e individuare sottogruppi specifici, sono necessari nuovi studi longitudinali prospettici che includano un campione più ampio.

Il malfunzionamento dei meccanismi endogeni discendenti non è influenzato, né in fase acuta né cronica, da fattori psicologici; secondo gli autori, tali fattori ricoprono un ruolo importante, ma allo stesso tempo non possono essere gli unici in grado di provocare alterazioni a carico dei meccanismi centrali e, in accordo con studi passati, hanno ipotizzato che probabilmente essi sono coinvolti in processi di elaborazione sovraspinali, ma non in processi spinali.

Infine, partendo dalla conoscenza teorica che specifiche aree cerebrali sono coinvolte sia nei meccanismi di modulazione discendente che nell'integrazione di informazioni somatosensoriali, hanno studiato se questi due processi possano rappresentare due componenti di un unico sistema; essi non hanno trovato nessuna correlazione significativa, né in fase acuta né cronica, perciò hanno dedotto che alla base della processazione del dolore ci fossero meccanismi diversi e non necessariamente correlati tra loro.

Gli ultimi due studi [18,19] hanno indagato se, in fase acuta e cronica, fossero presenti disfunzioni a carico del sistema nervoso autonomo (SNA). Essi non hanno trovato nessuna risposta alterata a carico del SNA, né in condizioni di riposo né in seguito alla somministrazione di uno stimolo nocicettivo; inoltre, non hanno trovato nessuna associazione neppure tra l'attivazione del SNA e le disfunzioni a carico dei meccanismi di modulazione endogena discendente. Di conseguenza hanno ipotizzato che le funzioni vegetative non contribuivano al mantenimento dello stato doloroso. Infine, indagando i fattori psicologici, hanno trovato che i pazienti che mostravano DPTS moderato/severo (IES > 26) avevano fatto registrare una minore attivazione del sistema nervoso simpatico; quindi, in linea con le evidenze presenti in letteratura fino a quel momento, hanno ipotizzato che possa esistere una relazione tra questi due aspetti.

I sei studi hanno documentato la presenza di sensibilizzazione centrale nei pazienti con WAD, sia in fase acuta che cronica; poiché in presenza di SC può non essere necessario alcuno stimolo o lesione tissutale perché il soggetto sperimenti dolore, essa potrebbe spiegare la discrepanza tra l'assenza di un danno periferico evidente e la persistenza del dolore nei soggetti con WAD cronici.

Questi, presentano però il limite di essere stati condotti da un unico gruppo di ricerca e sullo stesso ristretto campione (31 soggetti sani, 30 soggetti con WAD acuti e 35 soggetti con WAD cronici). Gli stessi autori hanno sottolineato la necessità di confermare ed integrare le loro scoperte attraverso nuovi studi che possiedano una maggiore qualità metodologica, comprendano un campione più ampio, individuino le caratteristiche fisiche e psicologiche dei soggetti maggiormente a rischio e indaghino ulteriori meccanismi coinvolti e le possibili relazioni e interazioni tra essi.

Nel capitolo successivo sono state presentate le evidenze, tratte da tre revisioni sistematiche [11,20,21], relative alla conoscenza dei fattori di rischio che possono contribuire al mantenimento dei disturbi psicofisici. La conoscenza di tali fattori consentirebbe di identificare precocemente i soggetti, che più di altri, rischiano di andare incontro ad un recupero minore; la loro identificazione potrebbe influenzare positivamente la gestione delle risorse economiche e favorire lo sviluppo di strategie terapeutiche più specifiche e personalizzate.

La revisione sistematica di Walton e coll. [20], ha individuato 12 fattori di rischio che possiedono capacità predittive significative: dolore cervicale di alta intensità (> 55 su 100 oppure ≥ 6 su 10), NDI con punteggio elevato (≥ 15 su 50), cefalea successiva al trauma, dolore cervicale successivo al trauma, dolore lombare successivo al trauma, dolore cervicale pregresso, assenza della cintura di sicurezza al momento dell'impatto, livello di educazione pari alla scuola superiore, sesso femminile, atteggiamento catastrofico, WAD II-III rispetto a WAD 0-I, WAD III rispetto a WAD II.

Gli autori hanno invitato i clinici ad interpretare questi risultati con estrema cautela, poiché la maggior parte di essi derivava da studi primari di bassa qualità; gli unici fattori di rischio che provenivano da studi di alta qualità sono: dolore cervicale di alta intensità (> 55 su 100 oppure ≥ 6 su 10) e NDI con punteggio elevato (≥ 15 su 50). La revisione presenta il limite di avere analizzato i fattori di rischio separatamente tra loro, quindi è importante che gli studi successivi indaghino l'effetto dato dall'interazione tra più fattori. La revisione sistematica di Spearing e coll. [21] ha indagato se la presenza di aspetti di natura legale/assicurativa influenzasse negativamente la prognosi; è stata riscontrata

un'associazione significativa tra questi aspetti e gli outcomes misurati (dolore, disabilità, DPTS). Poiché il nesso di causalità tra gli eventi studiati non era stato valutato adeguatamente, la relazione tra essi risultava ancora poco chiara; di conseguenza, non è stato possibile stabilire se e con quale grado i fattori di rischio di natura legale/assicurativa potessero incidere negativamente sullo stato di salute dei pazienti. Per chiarire questo importante aspetto, sono necessari ulteriori studi che analizzino anche il rapporto di causalità tra gli eventi.

Dalla revisione sistematica di Daenen e coll. [11] è emerso che le disfunzioni motorie presenti in fase acuta (ridotta mobilità attiva cervicale, alterato senso di posizionamento cervicale, aumentata attivazione della muscolatura superficiale) possiedono capacità predittive molto limitate; esse, se prese isolatamente, non possono spiegare i quadri clinici complessi che caratterizzano i pazienti con WAD.

Sebbene la maggior parte degli articoli inclusi nelle tre revisioni abbiano valutato gli outcomes dei pazienti misurando i livelli di dolore e disabilità, gli autori hanno sottolineato quanto sia importante che gli studi futuri standardizzino i criteri con i quali viene stabilito e definito il recupero dei soggetti.

Questo terzo capitolo, ha dimostrato che risulta più indicato ricercare i fattori di rischio, che possiedono valide capacità prognostiche, all'interno di un contesto biopsicosociale ampio che consideri aspetti fisici, psicologici, psicosociali e centrali (neurofisiologici).

Il quarto ed ultimo capitolo ha cercato di riassumere come debba comportarsi ciascun fisioterapista durante la valutazione dei pazienti con WAD, riportando alcuni aspetti rilevanti contenuti nelle linee guida australiane del 2014. Esse affermano che il sistema di classificazione della QTF permette a clinici e ricercatori di usare un linguaggio comune e ad oggi rappresenta il modello più diffuso e utilizzato al quale bisogna fare riferimento. È fortemente consigliato che inizialmente vengano misurati i livelli di dolore e disabilità (tramite scala VAS e questionario NDI), poiché essi rappresentano i disturbi predominanti e perché possiedono valide capacità predittive; Successivamente propongono di misurare gli aspetti che emergono durante l'anamnesi e l'esame fisico, ossia tutti i possibili disturbi esposti e discussi all'interno di questo elaborato (motori, neuromuscolari, sensorimotori, psicologici, centrali).

In base a quanto emerso dalla revisione sistematica di Stone e coll. [23], i disturbi centrali possono essere valutati in ambito clinico attraverso il test neurodinamico ULNT1, poiché esso rappresenta l'unica modalità d'esame che non richiede strumentazione o abilità particolarmente avanzate.

Per quanto riguarda gli strumenti di misura a disposizione dei fisioterapisti, la stringa di ricerca ha in parte fallito nell'obiettivo di identificarli; infatti, sebbene abbia messo in luce le indicazioni contenute nelle linee guida, non è stata in grado di identificare articoli che confrontassero la validità di più scale tra loro e ne consigliassero l'utilizzo delle une o delle altre.

Infine, è stata presentata una Clinical Prediction Rule (CPR), elaborata attraverso due studi [24,25] che hanno affrontato le fasi di “derivazione” e “validazione esterna”, ossia due delle tre fasi necessarie per realizzare una CPR. Essa potrebbe consentire di suddividere i pazienti in tre sottogruppi omogenei, che verosimilmente saranno soggetti ad una determinata prognosi: disabilità moderata/severa ($NDI \geq 40$, età ≥ 35 anni, arousal misurato con scala PDS ≥ 6), recupero completo ($NDI \leq 32$, età ≤ 35 anni) e una “condizione intermedia” (NDI compreso tra 33-39, arousal < 6).

A differenza della maggior parte degli studi presenti in letteratura, che hanno analizzato i fattori di rischio singolarmente, essa ha studiato l'effetto dato da più fattori associati tra loro. Gli autori hanno ottenuto risultati incoraggianti sia in fase di “derivazione” che di “validazione”, a differenza della maggior parte delle CPR proposte nel campo della riabilitazione muscoloscheletrica che si sono interrotte alla prima fase di “validazione”. Essi hanno autorizzato i clinici ad utilizzare questo nuovo strumento in modo responsabile; tuttavia, in Italia risulterebbe ancora prematuro il suo impiego, poiché la scala PDS (che permette di misurare i livelli di arousal) non è stata ancora sottoposta ad alcun processo di validazione nella nostra lingua.

Tutti gli aspetti discussi all'interno di questa elaborato, devono entrare a far parte ed essere integrati nel bagaglio di conoscenze dei clinici che si trovano a dover affrontare la valutazione di un paziente con WAD.

L'unico aspetto omogeneo che accomuna gli studi e le revisioni discussi, è rappresentato dal fatto che ciascuno di essi ha utilizzato il sistema della QTF per classificare e selezionare i soggetti; al contrario, essi sono apparsi molto eterogenei tra loro in relazione alla scelta dei limiti temporali utilizzati per indicare la durata dei WAD (nonostante la QTF abbia stabilito che i disturbi debbano essere considerati “cronici” dopo sei mesi dal trauma). Di conseguenza, emerge la necessità che gli studi futuri adottino un linguaggio comune in relazione agli stadi temporali con i quali viene definita la durata dei WAD ed ai criteri con i quali viene stabilito il recupero dei pazienti; in questo modo si possono ottenere studi più omogenei tra loro che consentano di trarre, con evidenza scientifica, conclusioni ancor più significative, rilevanti e definitive. Inoltre,

è necessario che la futura ricerca sia in grado di sviluppare sistemi di classificazione che possano essere validati a livello internazionale e consentano di classificare e suddividere i soggetti con WAD in sottogruppi omogenei, in relazione alla prognosi di ciascuno di essi; La possibilità di definire dei sottogruppi omogenei che verosimilmente beneficeranno di un particolare intervento può permettere di migliorare le strategie di trattamento, gli outcomes e la soddisfazione del paziente, oltre che ridurre le spese e ottimizzare le risorse.

Questo elaborato ha dimostrato ancora una volta quanto sia complicato e stimolante per i fisioterapisti, affrontare la valutazione dei pazienti affetti da WAD, sia acuti che cronici.

Come ci ricorda Sterling, il colpo di frusta rappresenta una condizione complessa ed una sfida caratterizzata da una miriade di fattori fisici, psicologici e neurofisiologici che si possono verificare a diversi livelli e strutture in ogni singolo paziente. La stessa Sterling afferma: *“I fisioterapisti sono le figure sanitarie maggiormente coinvolte nel confrontarsi e rapportarsi con questa categoria di pazienti; essi, consapevoli dell'ampia varietà di aspetti che si possono manifestare, devono possedere l'esperienza per gestirli adeguatamente e l'abilità di riconoscere quando è necessario richiedere l'intervento di altri specialisti. I fisioterapisti ricoprono un ruolo centrale nella gestione di questi pazienti ed è chiaro che debbano possedere conoscenze ed abilità avanzate, specifiche per questa complessa condizione clinica”*.

KEY POINTS

- Il SNC è coinvolto nella genesi e nel mantenimento della sintomatologia. E' stata riscontrata la presenza di disfunzioni contrapposte tra loro (iperalgesia e ipoestesia), segno del coinvolgimento sia di processi centrali facilitatori che inibitori.
- La Sensibilizzazione Centrale si può verificare, sia in fase acuta che cronica, a carico di diverse strutture e meccanismi quali: alterata capacità del cervello di integrare correttamente informazioni sensorimotorie incongruenti tra loro e minore efficienza dei meccanismi di inibizione endogena discendente (in particolare della modulazione condizionata del dolore - CPM).
- Gli aspetti prognostico-predittivi devono essere ricercati all'interno di un contesto biopsicosociale ampio che consideri aspetti fisici, psicologici, socioculturali e centrali (neurofisiologici).
- I fattori di rischio che possiedono valide capacità predittive, derivanti da studi di ricerca primaria di maggiore qualità, sono: dolore cervicale di alta intensità (> 55 su 100 oppure ≥ 6 su 10) e NDI con punteggio elevato (≥ 15 su 50). L'effetto determinato dagli aspetti di natura legale/assicurativa risulta ancora poco chiaro.
- I ricercatori stanno elaborando una Clinical Prediction Rule (CPR) in grado di riconoscere i soggetti che andranno incontro ad un recupero completo ($NDI \leq 32$, età ≤ 35 anni) e quelli che svilupperanno sintomi permanenti moderati/severi ($NDI \geq 40$, età ≥ 35 anni, arousal misurato con scala PDS ≥ 6).
- Ad oggi non è stato ancora validato alcun sistema di classificazione che consenta di suddividere i pazienti con WAD in sottogruppi con caratteristiche omogenee. La loro identificazione permetterebbe di migliorare le strategie di trattamento, gli outcomes, la soddisfazione del paziente, ridurre le spese e ottimizzare le risorse.

BIBLIOGRAFIA

1. Sterling M, Kenardy J. *Whiplash: evidence base for clinical practice*. Elsevier, 2011.
2. Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, Cassidy JD, Duranceau J, Suissa S, Zeiss E. *Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders: redefining "whiplash" and its management*. Spine, 1995 Apr 15;20(8 Suppl):1S-73S.
3. Carroll LJ, Hogg-Johnson S, van der Velde G, Haldeman S, Holm LW, Carragee EJ, Hurwitz EL, Côté P, Nordin M, Peloso PM, Guzman J, Cassidy JD. *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*. Eur Spine J, 2008; 33:583-92.
4. Ioppolo F, Rizzo R. S. *Epidemiology of whiplash-associated disorders*. In *Whiplash injuries: diagnosis and treatment*. Alpini D. C, Brugnoni G, Cesarani A. Springer 2014. Pag. 13-16.
5. Sterling M, McLean SA, Sullivan MJ, Elliott JM, Buitenhuis J, Kamper SJ. *Potential processes involved in the initiation and maintenance of whiplash-associated disorders discussion paper 3*. Spine, 2011 Dec 1;36(25 Suppl):S322-9.
6. Sterling M. *A proposed new classification system for whiplash associated disorders-implications for assessment and management*. Man Ther. 2004 May;9(2):60-70.
7. Elliott JM, Noteboom JT, Flynn TW, Sterling M. *Characterization of acute and chronic whiplash-associated disorders*. J Orthop Sports Phys Ther. 2009 May;39(5):312-23.

8. 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):617-29.
9. Elliott JM, Courtney DM, Rademaker A, Pinto D, Sterling MM, Parrish TB. *The Rapid and progressive degeneration of the cervical multifidus in whiplash: An MRI study of fatty Infiltration*. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Jun 15;40(12):E694-700.
10. Elliott JM, 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;6(6):e21194.
11. Daenen L, Nijs J, Raadsen B, Roussel N, Cras P, Dankaerts W. *Cervical motor dysfunction and its predictive value for long-term recovery in patients with acute whiplash-associated disorders: a systematic review*. *J Rehabil Med*. 2013 Feb;45(2):113-22.
12. Silva AG, Cruz AL. *Standing balance in patients with whiplash-associated neck pain and idiopathic neck pain when compared with asymptomatic participants: A systematic review*. *Physiother Theory Pract*. 2013 Jan;29(1):1-18.
13. Van Oosterwijk J, Nijs J, Meeus M, Paul L. *Evidence for central sensitization in chronic whiplash: a systematic literature review*. *Eur J Pain*. 2013 Mar;17(3):299-312.
14. Daenen L, Nijs J, Roussel N, Wouters K, Van Loo M, Cras P. *Sensorimotor incongruence exacerbates symptoms in patients with chronic whiplash associated disorders: an experimental study*. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1492-9.
15. Daenen L, Nijs J, Roussel N, Wouters K, Cras P. *Altered perception of distorted visual feedback occurs soon after whiplash injury: an experimental study of central nervous system processing*. *Pain Physician*. 2012 Sep-Oct;15(5):405-13.

16. Daenen L, Nijs J, Roussel N, Wouters K, Van Loo M, Cras P. *Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: an experimental study*. Clin Rheumatol. 2013 Jan;32(1):23-31.
17. Daenen L, Nijs J, Cras P, Wouters K, Roussel N. *Changes in pain modulation occur soon after whiplash trauma but are not related to altered perception of distorted visual feedback*. Pain Pract. 2014 Sep;14(7):588-98.
18. De Kooning M, Daenen L, Cras P, Gidron Y, Roussel N, Nijs J. *Autonomic response to pain in patients with chronic whiplash associated disorders*. Pain Physician. 2013 May-Jun;16(3):E277-85.
19. De Kooning M, Daenen L, Roussel N, Cras P, Buyl R, Ickmans K, Struyf F, Nijs J. *Endogenous pain inhibition is unrelated to autonomic responses in acute whiplash-associated disorders*. J Rehabil Res Dev. 2015;52(4):431-40.
20. Walton DM, Macdermid JC, Giorgianni AA, Mascarenhas JC, West SC, Zammit CA. *Risk factors for persistent problems following acute whiplash injury: update of a systematic review and meta-analysis*. J Orthop Sports Phys Ther. 2013 Feb;43(2):31-43.
21. Spearing NM, Connelly LB, Gargett S, Sterling M. *Does injury compensation lead to worse health after whiplash? A systematic review*. Pain. 2012 Jun;153(6):1274-82.
22. Motor Accidents Authority: *Guidelines for the management of acute whiplash-associated disorders – for health professionals*. Sydney: third edition 2014.
23. Stone AM, Vicenzino B, Lim EC, Sterling M. *Measures of central hyperexcitability in chronic whiplash associated disorder--a systematic review and meta-analysis*. Man Ther. 2013 Apr;18(2):111-7.
24. Ritchie C, Hendrikz J, Kenardy J, Sterling M. *Derivation of a clinical prediction rule*

to identify both chronic moderate/severe disability and full recovery following whiplash injury. Pain. 2013 Oct;154(10):2198-206.

25. Ritchie C, Hendrikz J, Jull G, Elliott J, Sterling M. *External validation of a clinical prediction rule to predict full recovery and ongoing moderate/severe disability following acute whiplash injury.* J Orthop Sports Phys Ther. 2015 Apr;45(4):242-50.