



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

MASTER IN RIABILITAZIONE DEI DISORDINI MUSCOLO SCHELETRICI

Il ruolo della sensibilizzazione centrale

sul dolore cronico da colpo di frusta.

L' evoluzione cronica degli WAD è stata correlata di recente alla sensibilizzazione centrale indotta dal dolore. Discutere con la tesi le nuove pubblicazioni e le implicazioni per la riabilitazione degli WAD e in particolare il dolore cronico da Whiplash Injury.

**Candidata
Veronica Vitellozzi**

**Relatore
Serena Gattuso**

INDICE

Abstract 2

Introduzione 4

Meccanismi dell'ipersensibilità centrale post lesione

5

Ipersensibilità centrale nei pazienti con colpo di frusta

10

Risultati 22

Implicazioni cliniche

23

Riabilitazione fisica nel dolore cronico dopo colpo di frusta

24

Conclusioni

33

Bibliografia

ABSTRACT

Lo scopo di questo lavoro è di cercare di fornire una visione interna dei meccanismi alla base dell' ipersensibilità centrale, esaminarne le prove nel dolore cronico dopo lesione da colpo di frusta, e evidenziare le riflessioni sulla rilevanza clinica dell'ipersensibilità centrale, offrendo una prospettiva di trattamento.

Sono stati presi in considerazione studi su animali e uomini che evidenziassero nell'ipersensibilità centrale il meccanismo alla base di dolore esagerato in presenza di input nocicettivo minimo.

Questo permetterebbe di spiegare il dolore e la disabilità in assenza di segni oggettivi di danno ai tessuti, in pazienti con colpo di frusta.

Non essendo possibile nei pazienti far misurazioni dirette ai neuroni del midollo spinale, vengono usati test sensoriali. Le misure di out come sono:

soglie di dolore a stimolazioni elettriche, al calore e alla pressione e dopo iniezione di soluzione salina ipertonica.

I dati suggeriscono che l'ipersensibilità al dolore non è limitata all'area lesionata e circostante, ma può essere generalizzata all'intero sistema nervoso centrale.

Viene inoltre dimostrato come con l'ipersensibilità centrale fattori somatici e psicologici trovino correlazione neurobiologica comune.

Quello che emerge alla fine è come i meccanismi alla base dell'ipersensibilità siano vari e come possa esserci coesistenza di lesioni periferiche e meccanismi sopraspinali come fattori determinanti.

Le strategie di trattamento del dolore in seguito a colpo di frusta sono limitate e non molto esplorate. Si cerca attraverso uno studio RCT di capire se l'ipersensibilità possa influenzare i risultati della riabilitazione fisica.

RISORSE DATI:

Come data base per questa ricerca è stato usato medline utilizzando le seguenti parole chiavi : whiplash injury, chronic pain, central sensitization, hyperalgesia.

I dati sono stati estratti in base all'attinenza dell'argomento e con obiettivi dichiarati a partire dal 2004.

INTRODUZIONE

I meccanismi alla base della persistenza del dolore dopo colpo di frusta non sono chiari. La loro comprensione è un fatto importante per lo sviluppo di effettive strategie terapeutiche. Studi su animali hanno dimostrato il verificarsi di profondi cambiamenti nel sistema nervoso centrale dopo una lesione periferica, che sono responsabili di un' aumentata eccitabilità e percezione del dolore, tale eccitabilità è stata anche dimostrata in studi su volontari sani in seguito a lesione periferica o lesione indotta sperimentalmente. Inizialmente viene presentata l'evidenza preclinica sulla presenza e sui meccanismi dell'ipereccitabilità centrale dopo lesione periferica osservando i cambiamenti presenti a livello periferico, del midollo spinale e centrale. Successivamente viene analizzato il concetto di ipersensibilità nei pazienti con colpo di frusta, concludendo con le possibili implicazioni terapeutiche nel dolore cronico

in seguito a tale evento.

MECCANISMI DELL'IPERSENSIBILITA' CENTRALE POST LESIONE

L'interessamento dell'ipersensibilità centrale nel dolore dopo lesione da colpo di frusta è interessante, considerata la limitata conoscenza sulle cause dei disturbi da dolore in questa sindrome.

Viene presentata l'evidenza preclinica sulla presenza e sui meccanismi dell'ipersensibilità centrale dopo lesione periferica.

Vengono studiati i vari siti nei quali si osservano cambiamenti nell'eccitabilità del sistema nocicettivo dopo lesione periferica, che sono: la periferia, il midollo spinale e il cervello.

Sensibilizzazione periferica

La lesione del tessuto, dovuta a trauma o a chirurgia, porta ad una risposta infiammatoria, con rilascio di ioni potassio, sostanza P, bradichinina, prostaglandine ed altre sostanza, spesso definite come “zuppa

infiammatoria “.(3)

Queste sostanze possono indurre una sensibilizzazione dei recettori periferici con cambiamenti nelle caratteristiche di risposte delle fibre primarie afferenti, che possono anche attivare nocicettori normalmente inattivi o “silenti”. Inoltre la risposta infiammatoria induce una espressione genica nel ganglio della radice dorsale, che da luogo ad una sintesi aumentata di recettori periferici, con conseguente aumento della sensibilità del nocicettore.(4)

Una stimolazione nocicettiva che dura a lungo può portare ad una modificazione delle fibre periferiche: le fibre Abeta potrebbero iniziare a sintetizzare i recettori che normalmente si trovano solo nelle fibre C, simulando pertanto uno spostamento fenotipico, con le fibre Abeta che assumono le caratteristiche delle fibre C.

Questi eventi sensibilizzanti mediano una iperalgesia primaria, in cui si possono registrare una soglia ridotta per provocare il dolore ed un dolore aumentato agli stimoli oltre soglia entro l’area lesionata.

La sensibilizzazione periferica alla fine provoca un input nocicettivo aumentato al midollo spinale.(5)

Plasticità del midollo spinale

Un input nocicettivo afferente prolungato potrebbe indurre un aumento reversibile nell’eccitabilità dei neuroni sensoriali.

L'importanza del ruolo del recettore NMDA nello sviluppo dell'ipereccitabilità del midollo spinale è stata dimostrata in esperimenti su animali.

L'attivazione dei recettori NMDA sembra essere collegata all'espressione della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) nel midollo spinale e si ha evidenza dell'inibizione della COX-2 nella sensibilizzazione centrale nell'animale. È importante notare che l'espressione della COX-2 non sia confinata nelle strutture neurali collegate al sito dell'infiammazione, ma comprenda l'intero midollo spinale e i centri sopraspinali.

Questo fenomeno sembra essere mediato da fattori umorali, piuttosto che da una trasmissione neurale dell'input periferico entro il midollo spinale. Potrebbe essere responsabile, almeno in parte, di una ipersensibilità generalizzata alla stimolazione periferica, come quella evocata dopo stimolazione dei tessuti che sono a distanza dal sito della lesione.⁽⁶⁾ Ulteriori profondi cambiamenti strutturali comprendono la distruzione di interneuroni inibitori e anomali collegamenti eccitatori. La distruzione di interneuroni inibitori, che è stata osservata dopo lesione al nervo, contribuisce all'ipereccitabilità. È interessante notare che questo fenomeno è impedito dagli NMDA-antagonisti.

Dopo lesione al nervo, le fibre Abeta, che normalmente terminano nel corno dorsale profondo, possono sporgersi fino a stabilire contatti sinaptici negli strati superficiali del corno dorsale, dove terminano le fibre C nocicettive. Questa è una delle possibili spiegazioni dell'induzioni di

sensazioni di dolore dopo la stimolazione di fibre Abeta, dovuta per esempio al tocco.

Sia la sensibilizzazione periferica sia la ipereccitabilità dei neuroni del corno dorsale ridurranno al soglia nel provocare dolore nelle fibre Adelta e C.

Se la sensibilizzazione periferica è responsabile dell'iperalgesia primaria (iperalgesia registrata entro area lesionata), l'iperalgesia secondaria (iperalgesia registrata nel circostante tessuto non lesionato) è il risultato dell'ipereccitabilità centrale.**(7)**Gli stimoli meccanici trasmessi dalle fibre Abeta, che non producono dolore in condizioni normali, possono attivare i neuroni ipereccitabili del corno dorsale, provocando alla fine la sensazione di dolore (allodinia).

Modulazione sopraspinale

L'ipereccitabilità del midollo spinale, provocata da trauma, infiammazione o chirurgia, è influenzata da vie discendenti facilitatorie e inibitorie .

Nel 1967 Wall dimostrò che la stimolazione delle strutture del tronco cerebrale potrebbero inibire i neuroni nocicettivi del midollo spinale.

Il rilascio di encefalina a livelli sopraspinale e spinale viene esercitata dai sistemi noradrenergico e serotonergico.

Anche la rappresentazione corticale di aree del corpo può subire alterazioni. La riorganizzazione della mappa del corpo a livello corticale è

stata dimostrata in pazienti con dolori all'arto fantasma. Trattare questo fenomeno con oppioidi può ridurre la riorganizzazione corticale.

Anche se tuttora l'implicazione clinica non è chiara, il fenomeno sembra suggerire che profondi mutamenti di plasticità possono verificarsi negli alti centri del cervello in condizioni di dolore cronico.

Sandkuhler in un suo lavoro ha citato le sorprendenti somiglianze tra la sensibilizzazione centrale e i processi dell'apprendimento e della memoria, che suggerisce possibili cambiamenti plastici di lunga durata con una memoria di esperienze nocicettive

Quindi si ha una chiara evidenza che il trauma al tessuto conduca ad un aumento reversibile dell'eccitabilità del sistema nervoso centrale. Sono stati documentati cambiamenti potenzialmente irreversibili. Queste alterazioni possono essere responsabili almeno in parte del dolore persistente dopo la lesione.

IPERSENSIBILITÀ CENTRALE NEI PAZIENTI CON COLPO DI FRUSTA

I soggetti con dolore cronico dopo lesione da colpo di frusta, analizzati nei vari studi eseguiti negli anni recenti, devono riportare come criteri di esclusione : assenza di segni neurologici, fratture del rachide cervicale (gradi da I a IV del Quebec Task) (Curatolo M,Arendt-Nielsen,Petersen-Felix,Clin J Pain 2004;20:469-476); presenza di dolore al collo prima della lesione, durata del dolore inferiore a sei mesi(Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain.* 2001;17:306–315)

Nei pazienti non si possono fare misurazioni dirette ai neuroni del midollo spinale. Quindi è impossibile fornire una prova diretta dell'ipereccitabilità neuronale. Comunque l'ipersensibilità può essere investigata

indirettamente tramite dei test sensoriali quantitativi.(13)

Soltamente uno stimolo sensoriale viene applicato ad un tessuto periferico.

Poi gradualmente viene aumentata l'intensità dello stimolo fino a che il soggetto percepisce lo stimolo come doloroso.

L'intensità alla quale la percezione dello stimolo si volge al dolore viene definita soglia di rilevamento del dolore. L'intensità alla quale il dolore è percepito come intollerabile viene definita soglia di tolleranza del dolore.

Alternativamente viene applicato uno stimolo doloroso standard e viene registrata l'intensità del dolore provocato.

L'ipersensibilità viene scoperta quando la stimolazione sensoriale provoca dolore alle intensità stimolatorie che non inducono dolore in soggetti normali (soglia di dolore inferiore) oppure quando uno stimolo di dolore standard provoca un dolore maggiore che in soggetti normali.(14)

Ci si chiede se l'ipersensibilità alla stimolazione sensoriale sia il risultato dei meccanismi periferico o centrale.

Infatti si osserva un aumentata risposta di dolore dopo la sensibilizzazione periferica, durante la quale il trauma o l'infiammazione diminuiscono la soglia di attivazione dei nocicettori. Comunque la sensibilizzazione periferica è limitata al sito di lesione o infiammazione e a questo livello i tests sensoriali non possono distinguere l'ipersensibilità periferica da quella centrale.

A differenza, ogni volta che si osserva ipersensibilità al dolore dopo

stimolazione di aree sane, la causa deve essere una ipereccitabilità del sistema nervoso centrale. (13)

In realtà non c'è prova che i meccanismi periferici possano spiegare una sensibilità al dolore più alta nei tessuti sani. Quindi, generalmente si accetta che la stimolazione sensoriale dei tessuti sani esplori lo stato di eccitabilità del sistema nervoso centrale.

Shelter-Rei e Cohen hanno esaminato le soglie di rilevamento e di tolleranza al dolore dopo stimolazione elettrica cutanea al collo, in pazienti con colpo di frusta e in volontari sani.

L'assenza di danno al tessuto nel sito del test ha suggerito una sensibilizzazione centrale delle vie nocicettive come causa dell'ipersensibilità al dolore. In particolare i dati sono stati interpretati come iperalgesia secondaria, definita, come già visto, una aumentata percezione agli stimoli dolorosi in aree sane che circondano i tessuti danneggiati, determinata dalla sensibilizzazione centrale.

Koelback Johansen ed altri hanno esaminato la sensibilità al dolore nel muscolo dopo iniezione di soluzione salina ipertonica. Questo metodo di solito induce dolore che dura alcuni minuti, sia nell'area dell'iniezione (dolore locale) sia nelle aree lontane dal sito dell'iniezione(dolore riferito). Sono inoltre state valutate le soglie di dolore da pressione: i pazienti con colpo di frusta hanno mostrato intensità più alta, durata più lunga e aree più ampie di dolore sia locale che riferito, dopo iniezione intramuscolare di

soluzione salina ipertonica, in confronto con pazienti sani.(14)

Queste differenze sono state riscontrate sia nel collo sia nella gamba. È interessante notare che diversi pazienti hanno registrato dolore che si diffondeva all'intera gamba e alla parte controlaterale, il che non si verificava in soggetti sani.

Questi dati suggeriscono che l'ipersensibilità al dolore non è limitata all'area lesionata e circostante, ma può essere generalizzata all'intero sistema nervoso centrale.

Nello studio sull'ipersensibilità centrale nel dolore cronico dopo colpo di frusta di Curatolo M.(2001)(17).Vengono poi misurate le soglie di dolore a stimolazione elettrica e al calore, applicata sia sulla pelle che sui muscoli del collo e dell'arto inferiore, in pazienti dopo colpo di frusta e in controlli sani.

Le misurazioni sono state effettuate prima e dopo iniezione di anestetico locale entro i muscoli dolenti.

I pazienti hanno mostrato soglie di dolore più basse con stimolazione elettrica cutanea e muscolare, applicata sia al collo che all'arto inferiore. Ciò conferma i dati precedenti dell'ipersensibilità centrale generalizzata. È interessante notare che le soglie di dolore dopo stimolazione di calore erano simili nei due gruppi.

Questo è coerente con le prove precedenti, da studi su animali e volontari sani, che mostrano che il danno al tessuto non provoca necessariamente iperalgesia secondaria alla stimolazione di calore.

Questo dato, comunque, non è stato confermato da altri studi su pazienti con colpo di frusta e fibromialgia, in cui è stata osservata un'aumentata reattività agli stimoli termici (23). Le ragioni di questa discrepanza non sono chiare; possono giocare un ruolo le differenze nella modalità di stimolazione.

Per esempio nello studio sopracitato sulla fibromialgia è stato applicato uno stimolo ripetuto di calore, che provocava un'ipereccitabilità del midollo spinale di breve durata. La risposta può essere differente da quella ottenute mediante misurazione di una soglia di dolore; un ulteriore dato importante è stato che l'infiltrazione dell'anestetico locale nei muscoli dolenti del collo non riduce né il dolore al collo né le soglie di dolore. Questo indica che la fonte del dolore non era localizzata nei muscoli infiltrati e che l'ipersensibilità centrale non era mantenuta da un input nocicettivo derivante da questi muscoli, almeno nel gruppo di pazienti esaminati.(1,18)

Tutti gli studi sopra citati hanno impiegato metodi psicofisici, che si basano sul rapporto che il soggetto ha con lo stimolo percepito. Recentemente è stato completato uno studio (20) che ha analizzato l'ipersensibilità spinale usando un metodo elettrofisiologico, cioè il riflesso nocicettivo di ritirata. Uno stimolo elettrico viene applicato sull'area di innervazione del nervo surale e la risposta del riflesso di ritirata veniva registrata dall'elettromiografia sul muscolo bicipite femorale. Una flessione volontaria del ginocchio poteva essere esclusa misurando la

latenza del riflesso(l'intervallo tra l'applicazione dello stimolo e la contrazione del muscolo). La latenza deve situarsi al di sotto dei 150 millisecondi per definire la contrazione del muscolo come riflesso spinale. Pertanto questo studio ha usato questo metodo come un parametro quantitativo elettrofisiologico per l'ipersensibilità dei neuroni nocicettivi spinali. I pazienti dopo lesione da colpo di frusta hanno mostrato soglie più basse dei soggetti sani. Questi dati pertanto forniscono una prova oggettiva elettrofisiologica per l'ipersensibilità generalizzata del midollo spinale. A causa della natura delle registrazioni, lo studio consente conclusioni sui processi nocicettivi senza l'influenza del comportamento al dolore, che è inevitabilmente presente negli studi che si basano sul rapporto che il paziente fa dello stimolo percepito. La prova mostra che i pazienti con dolore cronico dopo lesione da colpo di frusta mostrano ipersensibilità al dolore dopo stimolazione sensoriale dei tessuti sani, con tutta probabilità derivante da un'alterazione dell'elaborazione centrale dell'input sensorio. L'ipersensibilità centrale non è confinata alle aree del sistema nervoso centrale che sono collegate alla regione dolente, ma è probabilmente generalizzata. (34)

Meccanismi dell'ipersensibilità centrale nei pazienti

Poiché è impossibile eseguire misurazioni dirette al sistema nervoso centrale nei pazienti, la maggior parte delle spiegazioni sono basate su dati

rilevati da animali e valutazioni sostitutive su volontari sani.

Sono evidenti i limiti di transposizione di questi dati sperimentali al dolore cronico. In primo luogo, nella ricerca di base è possibile eseguire valutazioni prima e dopo la lesione. Pertanto i cambiamenti dei risultati valutati possono essere attribuiti al trauma indotto. Al contrario, la relazione causa-effetto tra il trauma e le risposte al dolore esagerate non può essere stabilita con certezza nei pazienti, poiché non c'è nessuna registrazione della funzione sensoriale prima della lesione. Non si esclude la possibilità che le soglie basse di dolore registrate nei pazienti fossero presenti negli stessi individui anche prima del trauma. In secondo luogo, gli studi sull'ipersensibilità centrale indotta sperimentalmente, negli animali o in volontari sani non può riprodurre la complessità dell'esperienza del dolore nei pazienti. Infine, diversamente dal dolore cronico, la nocicezione indotta sperimentalmente è di breve durata. Pertanto, la patofisiologia degli stati di ipersensibilità nei pazienti probabilmente differisce sostanzialmente da quella provocata in via sperimentale(Clin J Pain 2004; 20:469-476). Nonostante questi limiti, è sorprendente come la maggior parte dei dati della ricerca di base siano in accordo con i fenomeni osservati nei pazienti e spieghino in modo ragionevole molte delle risposte anomale tipiche del dolore cronico.

Danno ai tessuti

Il danno ai tessuti indotto al trauma può determinare i cambiamenti della plasticità neuronale che sono alla base dell'ipersensibilità centrale.

Pertanto questo fenomeno può essere definito come “sensibilizzazione centrale”, per cui il sistema nervoso centrale viene sensibilizzato da un evento periferico. A questo punto sorge una questione importante: la sensibilizzazione centrale può persistere dopo la risoluzione del danno al tessuto e può spiegare la cronicità? Oppure la sensibilizzazione centrale amplifica la nocicezione da un tessuto danneggiato scomparendo dopo che la lesione guarisce e nessun input nocicettivo arriva al midollo spinale? È molto difficile trasferire questa domanda nei pazienti soprattutto perché è impossibile escludere un danno periferico con certezza, anche usando avanzati strumenti diagnostici. Il fatto che la lesione dei nervi che sostengono le articolazioni zigoapofisarie produca sollievo completo dal dolore (25) indica che il danno ai tessuti è il fattore determinante dei disturbi da dolore in questi pazienti. Così anche se l’ipersensibilità centrale probabilmente contribuisce all’ampiezza del dolore, probabilmente esso scompare o perde rilevanza clinica, quando l’input nocicettivo è bloccato distalmente al midollo spinale. In uno studio su l’osteoartrite dolorosa dell’anca (25), le soglie di dolore basse, si sono normalizzate dopo l’operazione chirurgica, indicando che l’ipersensibilità centrale era mantenuta da dolore nocicettivo cronico.

Riportando queste considerazioni ai pazienti con colpo di frusta, con una fonte di dolore non identificata, possiamo ipotizzare che il dolore persistente sia dovuto ad un input nocicettivo in corso, derivante da una lesione periferica non identificata che mantiene uno stato di costante e

continua ipereccitabilità (M.Curatolo et al,Clin J Pain 2004). Questa spiegazione potrebbe non applicarsi a tutti i pazienti con colpo di frusta. Il ruolo della nocicezione in corso nel mantenere l' ipereccitabilità può variare da paziente a paziente. Inoltre l' ipersensibilità centrale potrebbe essere osservata in assenza di focus nocicettivo. Come detto precedentemente ci sono dati su animali che suggeriscono che la sensibilizzazione centrale potrebbe essere il risultato di cambiamenti ristrutturali irriversibili nel midollo spinale. Questo porta l' ipotesi che la lesione periferica può guarire dopo la lesione da colpo di frusta ma cambiamenti irreversibili hanno luogo nel midollo spinale, che mantiene uno stato di ipereccitabili centrale.

Fattori psicologici

Negli studi citati in precedenza sulla ipersensibilità centrale in pazienti con colpo di frusta, le soglie di dolore alterate non erano associati con alterazione della personalità. In uno di questi studi(17,23) si forniscono prove oggettive dell' ipersensibilità centrale, valutando che risposte volontarie esagerate potrebbero essere escluse con metodi elettrofisiologici. Sulla base di questi dati , i risultati degli studi psicofisici, che mostrano esagerate risposte al dolore in pazienti con colpo di frusta, molto probabilmente sono il risultato di disordini della personalità. Comunque questi pazienti hanno mostrato distress psicologico in questi ed in altri studi, supportando l'influenza delle alterazioni cognitive e comportamentali sulla sensibilizzazione centrale derivante dalla lesione

(17, 23)

La possibilità che l'ipersensibilità centrale abbia un'origine puramente psicologica non può essere esclusa, ma non ha pressoché nessun sostegno sperimentale.

Attribuire l'ipersensibilità centrale solo a fattori psicologici vorrebbe dire ignorare le prove coerenti che la lesione e il danno ai tessuti inducono ipersensibilità del sistema nervoso centrale. Il fatto che il danno ai tessuti non venga frequentemente scoperto dagli strumenti diagnostici disponibili, non implica necessariamente che non ci sia stato.(35) Questo è il caso del dolore all'articolazione zigoapofisaria: anche se queste articolazioni rappresentano l'origine anatomica meglio documentata del dolore dopo colpo di frusta, la diagnosi viene frequentemente persa dall'esame clinico e dalle tecniche per immagini.

Integrazione dei meccanismi periferico e sopraspinale

Un ulteriore passo nella comprensione dei meccanismi alla base dell'ipersensibilità centrale nei pazienti con colpo di frusta può essere dato da uno studio recente (R.Herren et al, 2003). Per analizzare la correlazione tra input nocicettivo e ipersensibilità centrale viene analizzato l'effetto di modulazione dell' infiltrazione nei punti dolenti di un anestetico locale sulle soglie di dolore da pressione misurate al collo e al piede. Le valutazioni vengono eseguite 15 minuti dopo l'iniezione. L'infiltrazione

produce una risposta immediata variabile, che andava dal sollievo all'aumento del dolore al collo. Il secondo effetto può essere spiegato dall'effetto transitorio indotto dalla puntura e dall'iniezione.

Pertanto viene usata l'infiltrazione come mezzo per modulare l'input nocicettivo dalla periferia.

La correlazione tra i cambiamenti nelle soglie di dolore al collo e di dolore alla pressione 15 minuti dopo l'infiltrazione è stata così analizzata.

Statisticamente, si sono riscontrate significative correlazioni negative per le misurazioni della soglia effettuate in aree di iperalgesia secondaria del collo: gli aumenti del dolore al collo dopo l'infiltrazione sono stati associati con diminuzioni nella soglia di dolore e viceversa. Queste aree di iperalgesia secondaria non sono state infiltrate con anestetico locale. Non è stata riscontrata nessuna correlazione tra il dolore al collo e le soglie per le misurazioni effettuate al piede.

Questi risultati suggeriscono che differenti meccanismi sono alla base dell'iperalgesia localizzata in aree circostanti il sito della lesione e dell'iperalgesia generalizzata in distanti aree del corpo. L'ipersensibilità centrale responsabile dell'iperalgesia al collo può essere una condizione dinamica, modulata dai cambiamenti nell'input nocicettivo dalla periferia. Al contrario, cambiamenti di breve termine nell'input nocicettivo possono non influenzare l'ipersensibilità centrale generalizzata che determina l'iperalgesia in aree molto distanti dal collo.

Si può ipotizzare che i meccanismi del midollo spinale locale, come

l'espressione dei campi recettivi e l'attivazione delle cellule gliali, siano principalmente responsabili dell'iperalgesia al collo. (37)

Questi cambiamenti centrali risponderebbero rapidamente ai cambiamenti nell'input nocicettivo dalle aree lesionate. Al contrario, l'espressione della COX-2 nell'intero sistema nervoso centrale, i meccanismi corticali e lo squilibrio del sistema modulatorio discendente possono giocare un ruolo importante nella determinazione dell'ipersensibilità generalizzata e non risponderebbero rapidamente ai cambiamenti nell'input nocicettivo. (6)

Chiaramente in assenza di specifiche misurazioni dell'attività neuronale negli umani, queste spiegazioni restano teoriche. Tuttavia i dati mostrano che i meccanismi alla base dell'ipersensibilità centrale sono vari e che ci può essere un posto per la coesistenza di lesioni periferiche e meccanismi sopraspinali come fattori determinanti.

L'ipersensibilità centrale può essere il meccanismo in cui fattori somatici e psicologici trovano la loro correlazione neurobiologica comune. Gli autori degli ultimi studi sostengono che il danno al tessuto, sia scoperto oppure no attraverso i metodi diagnostici disponibili, produca ipersensibilità centrale come risultato della plasticità del sistema nervoso centrale. Il distress psicologico che deriva dalla condizione di dolore cronico contribuisce all'ipersensibilità centrale, producendo così un'ulteriore amplificazione del dolore

RISULTATI

I dati emersi dagli studi specialmente su animali dimostrano che il danno al tessuto produce cambiamenti di plasticità nelle differenti strutture neuronali che sono responsabili dell'amplificazione della nocicezione e di esagerate risposte dolorifiche. Alcuni di questi cambiamenti sono potenzialmente irreversibili. C'è una consistente prova psicofisica per l'ipersensibilità del sistema nervoso centrale alla stimolazione sensoriale del dolore cronico dopo lesione da colpo di frusta. Il danno al tessuto, scoperto o no dai metodi diagnostici, è probabilmente il principale agente determinante dell'ipersensibilità centrale. Il distress psicologico potrebbe contribuire all'ipersensibilità centrale attraverso lo squilibrio dei meccanismi modulatori sopra spinali e discendenti. Le strategie di trattamento sono limitate e largamente inesplorate.

IMPLICAZIONI CLINICHE

Il ruolo dell'ipersensibilità centrale può avere un'alta rilevanza clinica. In pazienti con colpo di frusta c'è frequentemente mancanza di segni di danno al tessuto.

È possibile che un segnale nocicettivo di bassa intensità, derivante da tessuti con danno minimo, venga amplificato da neuroni sensibilizzati del midollo spinale, producendo alla fine un'esagerata risposta al dolore.

Gli studi sull'ipersensibilità centrale indotte sperimentalmente suggeriscono che questa permane dopo la risoluzione del danno tissutale (12,19)

Il fatto che l'ipersensibilità sia stata osservata al collo e alla gamba nello stesso grado indica uno stato di ipersensibilità generalizzata del sistema nervoso centrale. Questo suggerirebbe che l'ipersensibilità centrale da sola probabilmente non spiega la sindrome da dolore, perché il dolore non è generalizzato ma regionale(16). Così , il ruolo dell'ipersensibilità centrale

sembra essere l'amplificazione di un input nocicettivo derivante da un focus nel collo. Tuttavia a causa della limitata conoscenza di questa materia nei pazienti, non si può escludere la possibilità di cambiamenti di plasticità del sistema nervoso centrale come unici fattori determinanti del dolore.

Riabilitazione fisica nel dolore cronico dopo colpo di frusta: RCT

Per quanto riguarda il trattamento, uno studio (Jull, Sterling, Kenardy, Beller; Pain129 2007) , selezionato mediante lo stesso metodo di ricerca dei precedenti, ha messo in evidenza la possibilità che la presenza di ipersensibilità sensoriale possa influenzare i risultati della riabilitazione fisica per il colpo di frusta cronico.

È stato condotto un trial di controllo su 71 partecipanti con dolore persistente al collo per capire se un programma multimodale di terapie fisiche costituiva una gestione appropriata quando era noto che alcuni mostravano caratteristiche sensoriali che indicavano sindrome da dolore. I partecipanti sono stati destinati a caso nel ricevere o un programma di fisioterapia multimodale (MPT) o un programma autogestito(SMP)(consigli e esercizi). Nel procedimento i partecipanti sono stati suddivisi secondo la presenza o meno di iperalgesia meccanica o al freddo. Il periodo di intervento è stato di dieci settimane e i risultati sono stati

valutati immediatamente dopo il trattamento.

Ci sono molti fattori che potrebbero confondere il progetto di un trial clinico per la gestione di pazienti con WAD cronico, considerando la loro potenziale eterogeneità. Per questa indagine è stato condotto un trial su pazienti classificati come WAD II. È stato ipotizzato che l'MPT sarebbe stato più efficace dell'SMP nel ridurre il dolore riportato e la disabilità del collo di pazienti con WAD II cronico. I partecipanti sono stati classificati secondo valori anomali nelle soglie di dolore alla pressione e al freddo, prima della classificazione a caso entro i gruppi MPT o SMP.

Per lo studio furono presi volontari di entrambi i sessi, di età tra i 18 e 65 anni, con dolore al collo persistente disabilità(da 3 mesi a 2 anni post-lesione) derivanti da incidente e classificati come WADII. I criteri di esclusione erano: gradi WAD III e IV, storia di dolore precedente al collo per eventi traumatici passati, non conoscenza della lingua inglese per poter completare i questionari in modo autonomo, trattamenti di terapia fisica in corso attualmente.

Misurazioni

Come prima misura per verificare i risultati è stato usato il Northwich Park Pain Index (NPI), un questionario validato, che misura il dolore e la disabilità al collo auto valutati dal paziente.

Furono usate molte misure secondarie come l'ampiezza del movimento cervicale, misurata con un dispositivo esterno 3D (Fastrac) e il test di flessione crano-cervicale. Quest'ultimo test misura l'attività dei muscoli

flessori profondi e superficiali in un task a cinque stadi della flessione cranio-cervicale. I pazienti con dolore al collo mostrano un modello alterato di attività muscolare, con minore attività nei muscoli profondi, associata a maggior attività misurata nei muscoli superficiali, in confronto a soggetti asintomatici. In questo studio è stata misurata solo l'attività dei muscoli superficiali.

Altre misure di valutazione comprendono tre tests psicologici : il General Health Questionnaire 28 (GHQ-28) con 28 voci sul distress emotivo; il TAMPA Scale of Kinesophobia (TSK) con 17 voci che misurano la paura di una nuova lesione con il movimento; infine l'Impact of Event Scale(IES) questionario con 15 voci che misurano lo stress corrente relativo ad uno specifico evento nella vita.

La percezione da parte dei soggetti dell'efficacia del trattamento e il sollievo ottenuto venivano valutati usando due scale VAS.

Procedure di suddivisione

I soggetti furono stratificati secondo misure psicofisiche che indicavano la presenza di un'alterata elaborazione del dolore. Per questo studio vengono usate soglie di dolore da pressione (PPT) sul tronco del nervo mediano nell'arto superiore e su un sito remoto sul tibiale anteriore, misurata usando un algometro da pressione(Sterling et al 2000,2002). Le soglie del dolore al freddo (CPT) furono misurate sopra la regione cervicale usando un sistema termotest (Somedic AB, svezia).

Il valore PPT sul tibiale anteriore fu considerato il fattore principale, il CPT sulla regione cervicale come fattore secondario e i PPT sul tronco del nervo mediano come terzo fattore. La tabella mostra i valori in base ai quali i soggetti sono stati suddivisi prima della randomizzazione

Table 1
Values for factors in the stratification process

Factor	Test	Value	
		Males	Females
F_0	PPT tibialis anterior	>410 kpa	>304 kpa
F_1	PPT tibialis anterior	<410 kpa	<304 kpa
F_2	CPT cervical region	>14.4°	>14.6°
F_3	PPT median nerve	<285 kpa	<200 kpa

PPT, pressure pain threshold; CPT, cold pain threshold; and kpa, kilopascals.

Interventi

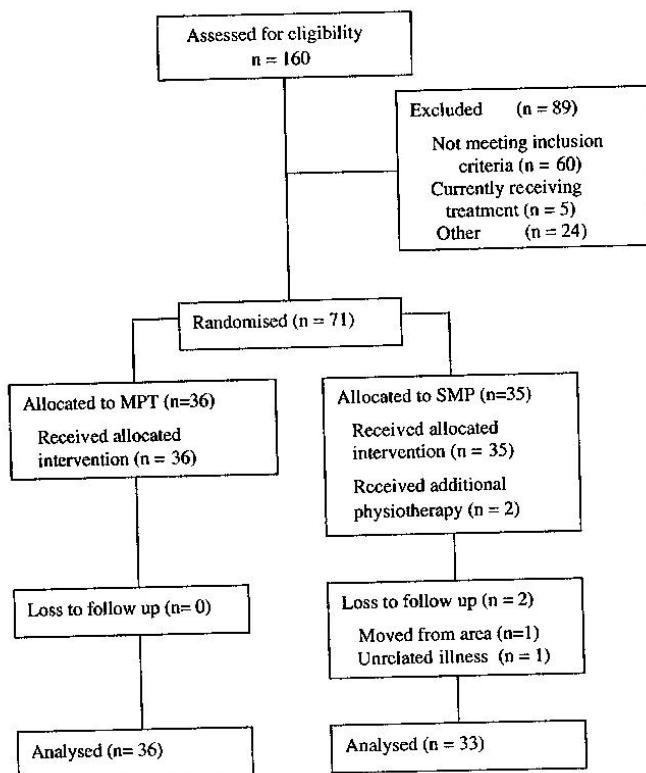
L'MPT era un programma di terapia fisica multimodale a basso carico. Il programma si è rivelato efficace per i pazienti con dolore idiopatico al collo e viene descritto esaurientemente in un altro studio(Jull et al.,2004b). Esso comprendeva specifici esercizi a basso carico con lo scopo di rieducare il controllo dei muscoli flessori ed estensori del collo e quelli della regione scapolare e il loro inserimento in attività funzionali e posturali. I soggetti si sono sottoposti anche ad esercizi mirati a rieducare il senso kinestetico, il cui deficit è comune nel WAD cronico. La terapia manipolativa comprendeva solo tecniche di mobilizzazione a bassa velocità. Sono state anche fornite educazione e rassicurazione, comprendendo consigli ergonomici su attività di vita quotidiana e

lavorative. I soggetti venivano incoraggiati a continuare gli esercizi a casa e a completare un diari quotidiano di conformità al programma.

Il SMP era documentato in un libretto fornito a ciascun soggetto. Esso comprendeva informazioni circa il meccanismo del colpo di frusta, assicurazione sulla guarigione e sottolineava la necessità di restare attivi. I consigli ergonomici erano simili a quelli forniti al gruppo MPT, così come la descrizione del programma di esercizi.

Risultati

L'andamento dei partecipanti è descritto nella fig. e le caratteristiche di base dei due gruppi nella tabella.



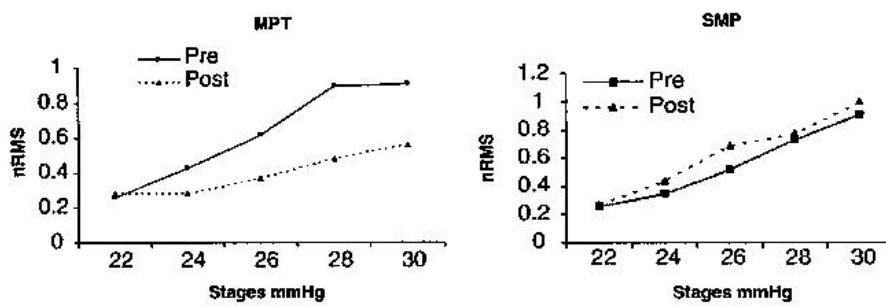
Non ci sono state differenze nelle variabili di base tra i due gruppi; i soggetti hanno mostrato moderati livelli di dolore e disabilità(NPI), elevati livelli di distress psicologico(GHQ28), paura di nuova lesione dovuta a movimento(TSK) e stress post traumatico.

I cambiamenti nella misure di valutazione sono mostrati nella tabella

The change in the primary and secondary outcome of the multimodal physical therapy (MPT) and self-management (SMP) groups

Outcomes	MPT	SMP
Primary NPI (%)	-10.4 ± 14	-4.6 ± 8.8
Secondary ROM (°)		
Flex/ext	$+9.6 \pm 13.2$	$+8.5 \pm 13.2$
Rotation	$+14.1 \pm 11.9$	$+9.5 \pm 9.0$
Lateral flexion	$+10.2 \pm 7.1$	$+10.6 \pm 6.7$
GHQ 28	-5.5 ± 6.3	-2.7 ± 8.1
TSK	-1.3 ± 4.3	-3.4 ± 4.3
IES	-4.8 ± 11.6	-1.5 ± 15.1

Il risultato del test di flessione cranio-cervicale nella figura seguente.



The mean normalised root mean square nRMS EMG values for the sternocleidomastoid muscles pre and post-intervention periods for the multimodal physical therapy (MPT) and self-management (SMP) groups.

L'analisi ha rilevato che il gruppo MPT ha ottenuto una maggior riduzione del dolore e della disabilità al collo rispetto al gruppo SMP. Questa differenza si è anche vista nei valori VAS sui benefici percepiti dai pazienti. Non c'è stata nessuna differenza nel range di movimento tra i due gruppi. Per quanto riguarda il test di flessione crani-cervicale c'è stato un

maggior miglioramento nel gruppo MPT in confronto agli esercizi auto-gestiti svolti dal gruppo SMP, come si vede nella figura... cambiamenti marginali sono stati valutati nelle caratteristiche psicologiche. Similmente non ci sono stati differenze nei due gruppi per i cambiamenti nei valori IES e GHQ 28.

Dopo questo i soggetti dei due gruppi vennero divisi in sottogruppi i base alla presenza di una o più caratteristiche sensoriali: nessuna caratteristica sensoriale anomala, iperalgesia meccanica diffusa (PPT diminuiti negli art superiori e inferiori), iperalgesia diffusa sia meccanica sia fredda(PPT diminuito+CPT aumentato) e iperalgesia al freddo.

The division within the MPT and SMP groups based on the presence or not of abnormal sensory features, baseline scores and change scores in the Neck Pain Index following the intervention

Sensory response	MPT			SMP		
	n	NPI Baseline	Change score	n	NPI baseline	Change score
1 No abnormal sensory features	10	33.8 ± 13.3	8.5 ± 13.4	9	32.8 ± 11.3	4.7 ± 9.4
2 PPT only	10	41.0 ± 14.1	15.3 ± 13.4	6	39.3 ± 9.6	2.8 ± 10.25
3 PPT + CPT	9	42.3 ± 14.4	7.0 ± 15.8	10	42.5 ± 11.7	7.3 ± 8.1
4 CPT only	6	32.6 ± 12.6	10.3 ± 14.2	9	39.6 ± 10.5	2.6 ± 9.0

Considerando i valori NPI di base, sembra che gli effetti del trattamento dell MPT potrebbero essere inferiori per il gruppo che si presentava con iperalgesia meccanica e fredda insieme, con un miglioramento confrontabile nel gruppo SMP. Mentre il gruppo con iperalgesia meccanica diffusa ha ottenuto un accettabile risultato dall' MPT. Ci si sorprende della presenza di un gruppo solo con iperalgesia al freddo senza iperalgesia meccanica, dato che è una condizione inusuale nelle situazioni di dolore.

L'alterazione sensoriale isolata dell'iperalgesia al freddo può semplicemente riflettere differenze individuali nella percezione del dolore, in opposizione alla rappresentazione dei disturbi nell'elaborazione nocicettiva, oppure potrebbe essere un prodotto della ristretta dimensione del campione nei sottogruppi.

Le risposte variabili osservate nei sottogruppi indicano che questi dovrebbero essere maggiormente studiati nel progetto di futuri trial clinici. Questo studio ha mostrato che la riabilitazione fisica può produrre cambiamenti clinicamente significativi per i pazienti con disordini associati a colpo di frusta cronico, almeno nel periodo immediatamente successivo al trattamento. Deve essere ora esaminato l' effetto nel lungo periodo. Tuttavia prima di avviare un trial del genere si suggerisce la necessità di ulteriori conoscenze riguardanti l' impatto di caratteristiche sensoriali anomale sull' efficacia delle terapie fisiche. Le prime considerazioni da fare in questo studio indicano che la presenza di iperalgesia diffusa meccanica e al freddo insieme, indicative di una notevole sindrome di dolore, possono denotare una scarsa risposta a terapie fisiche applicate come unica terapia. È possibile che sotto classificando ulteriormente i pazienti con disordine associato a colpo di frusta cronico, piuttosto che considerarli un gruppo omogeneo, possa aiutare nell' ottenere un migliore progetto per futuri trial clinici e un'informazione più definitiva circa gli effetti del trattamento.

CONCLUSIONI

La letteratura disponibile mostra coerentemente una sensibilità al dolore dopo la stimolazione sensoriale dei tessuti sani nei pazienti con dolore

cronico dopo lesione da colpo di frusta. Questo indica uno stato di ipersensibilità del sistema nervoso centrale che può spiegare la risposta esagerata al dolore a seguito di un danno minimo al tessuto, scoperto o non dai metodi diagnostici disponibili. Dati sperimentali indicano che l'ipersensibilità centrale viene indotta probabilmente in via primaria da input nocicettivo derivante da tessuto ammalato. Nei pazienti, lo squilibrio del sistema modulatorio discendente connesso con distress psicologico può giocare un ruolo. Le scarse prove disponibili sono contro un ruolo dei disordini della personalità nella determinazione delle risposte esagerate alla stimolazione sensoriale in pazienti con colpo di frusta. Anche se ce un sostegno sperimentale per la persistenza dell' ipersensibilità centrale dopo completa risoluzione del danno, mancano prove nei pazienti. Pertanto nonostante la probabile importanza dell' ipersensibilità centrale nel colpo di frusta, non si dovrebbe fermare la ricerca di lesioni periferiche come causa di dolore e disabilità. Le strategie di trattamento per l'ipersensibilità centrale nei pazienti sono limitate, largamente inesplorate. Esse possono offrire una prospettiva di miglior trattamento del dolore cronico a seguito di lesione da colpo di frusta.

BIBLIOGRAFIA

1. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288:1765–1769.

2. Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR. Scientific monograph of the Quebec Task Force on whiplash-associated disorders: redefining “whiplash” and its management. *Spine*. 1995;20(suppl.):1S–73S
3. Rang HP, Bevan S, Dray A. Chemical activation of nociceptive peripheral neurones. *Br Med Bull*. 1991;47:534–538.
4. Treede R-D, Meyer RA, Raja SN, et al. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *J Neurosci*. 1982;2:765–781
5. LaMotte RH, Thalhammer JG, Torebjörk HE, et al. Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. *J Neurosci*. 2001;410:471–475
6. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001;410:471–475
- 7.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*. 1993;52:259–285
8. Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology*. 1987;26: 1235–1238.
9. McCrory CR, Lindahl SG. Cyclooxygenase inhibition for postoperative Analgesia. *Anesth Analg*. 2002;95:169–176eous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 1992;38:397–421
10. Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, et al. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci*. 2001;21:3609–3618.
11. Huse E, Larbig W, Flor H, et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001;90:47–55.
12. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, et al. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol*. 1991;66: 190–211
13. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Sensory assessment of regional analgesia in humans. A review of methods and applications. *Anesthesiology*. 2000;93:1517–1530.
14. Sheather Reid RB, Cohen ML. Psychophysical evidence for a neuropathic component of chronic neck pain. *Pain*. 1998;75:341–347
15. Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol (London)*. 1992;448:765–780.

16. Koelbaek Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Olesen A, et al. Generalized muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *Pain*. 1999; 83:229–234.
17. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain*. 2001;17:306–315.
18. Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain*. 1984;107:1179–1188.
19. Dahl JB, Brennum J, Arendt-Nielsen L, et al. The effect of pre- versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain*. 1993;53:43–51.
20. Moog M, Quintner J, Hall T, et al. The late whiplash syndrome: a psychophysical study. *Eur J Pain*. 2002;6:283–294.
21. Price D, Staud R, Robinson M, et al. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*. 2002;99:49–59.
22. Kasch H, Stengaard-Pedersen K, Arendt-Nielsen L, et al. Pain thresholds and tenderness in neck and head following acute whiplash injury: a prospective study. *Cephalalgia*. 2001;21:189–197
23. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004;107:7–15.
24. Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain*. 2001;93:107–114
25. Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, et al. Percutaneous radio-frequency neurotomy for chronic cervical zygapophyseal-joint pain. *N Engl J Med*. 1996;335:1721–1726
26. Aker PD, Gross AR, Goldsmith CH, et al. Conservative management of mechanical neck pain: systematic overview and meta-analysis. *Br Med J*. 1996;313:1291–1296.
27. Haines DR, Gaines SP. N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain*. 1999;83:283–287
28. Chapman V, Dickenson AH. The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res*. 1992;573:321–323
29. Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Clinical review. Whiplash injury. *Pain* 1994;58:283–307
30. Chiu TT, Law EY, Chiu TH. Performance of the craniocervical flexion test in subjects with and without chronic neck pain. *J Orthop*

Sports Phys Ther 2005;35:567–7

- 31.Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Giani C, Zbinden A, Radanov B. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury flexion test. *Spine* 2004;29:2108–14
- 32.Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J. Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Clin J Pain* 2001;17:306–15
- 33.Falla D, Jull G, Hodges P. Neck pain patients demonstrate reduced activity of the deep neck flexor muscles during performance of the craniocervical. *Pain* 2003a;104:509–1
- 34.Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*. 1977;3:69–80
- 35.Barnsley L, Bogduk N. Medial branch blocks are specific for the diagnosis of cervical zygapophyseal joint pain. *Reg Anesth*. 1993;18:343–350
- 36.Kosek E, Ordeberg G. Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment. *Eur J Pain*. 2000;4:229–238
- 37.Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain*. 2001;93:201–205