

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

MASTER I LIVELLO IN:

RIABILITAZIONE DEI DISORDINI MUSCOLOSCHELETRICI

COORDINATORE : MARCO TESTA

**IL RUOLO DELL'IPERSENSIBILIZZAZIONE
CENTRALE NELLA CRONICIZZAZIONE
DEI DISORDINI ASSOCIATI A COLPI DI
FRUSTA:**

**Fisiopatologia, Anamnesi, Esame clinico e
trattamento.**

RELATORE:

FRANK MUSARRA

CANDIDATA:

LAURA FOSCHI

Anno accademico 2010/2011

INDICE

ABSTRACT.....	Pag 3
INTRODUZIONE.....	Pag 4
MATERIALE E METODI.....	Pag 9
RISULTATI.....	Pag 10
DISCUSSIONE	
Fisiopatologia.....	Pag 11
Anamnesi ed Esame clinico.....	Pag 18
Trattamento.....	Pag 21
CONCLUSIONI.....	Pag 29
KEY POINT.....	Pag 31
BIBLIOGRAFIA.....	Pag 32

ABSTRACT

OBIETTIVO: I pazienti che si rivolgono alle strutture sanitarie per sequele in seguito a colpo di frusta sono numerosi e spesso, se non vengono curati adeguatamente nell'immediato post trauma, possono risentire di una serie di alterazioni patologiche che conducono ad una cronicizzazione del dolore.

Lo scopo di questo lavoro è quello di raccogliere il materiale presente in letteratura per capire le dinamiche patologiche che portano all'ipersensibilizzazione centrale e fornire al fisioterapista dei validi strumenti per riconoscerne la presenza e per trattarla.

Il fisioterapista è tenuto a conoscere le implicazioni dell'ipersensibilizzazione centrale poiché riveste un ruolo chiave per prevenirla.

METODO: Si è cercato all'interno dei database di Pubmed e Pedro gli articoli in lingua inglese che affrontassero l'ipersensibilizzazione centrale dopo whiplash.

RISULTATI: Le alterazioni in seguito a colpo di frusta come l'inibizione dei muscoli profondi e l'iperattivazione di quelli superficiali, disfunzioni del sistema propriocettivo favoriscono la persistenza dello stimolo nocicettivo che col tempo modifica il sistema ascendente e discendente di regolazione dell'informazione sensoriale. Clinicamente questo si traduce con l'iperalgesia, l'allodinia e la riduzione della soglia di dolorabilità a stimoli meccanici e termici anche a livello periferico.

Sono emerse alcune evidenze sull'approccio multimodale: un trattamento che comprende il massaggio dei tessuti molli in modo leggero per rilassare i muscoli ed un programma di esercizi per migliorare il controllo motorio e propriocettivo. Quindi è consigliato integrare le tecniche di riduzione del dolore con esercizi specifici.

Ha un ruolo importante anche la terapia cognitivo comportamentale per correggere credenze e comportamenti scorretti.

Sono necessarie ulteriori ricerche per confermare l'efficacia di questi trattamenti, per comprendere meglio i meccanismi patologici che vi stanno alla base e quindi proporre interventi validi.

INTRODUZIONE

In seguito a colpo di frusta o Whiplash si possono sviluppare dei meccanismi patologici che portano ad una serie di esiti che compromettono notevolmente la qualità della vita della persona. Per questo è compito di ogni fisioterapista essere adeguatamente informato circa la fisiopatologia che si instaura in seguito a whiplash, in modo da prevenire l'insorgenza di complicanze secondarie e di intervenire prontamente sul decorso della patologia in modo da impedirne la cronicizzazione.

L'intervento tempestivo del fisioterapista, in particolare nei primi 3 mesi, può prevenire l'instaurarsi ed il mantenimento di una serie di meccanismi patologici che portano al dolore cronico.

La complessità delle sequele riportate ed il possibile coinvolgimento del Sistema nervoso centrale delineano spesso un quadro clinico controverso, inoltre, a tutto ciò dobbiamo aggiungere che attraverso l'immaging non sempre riusciamo a vedere delle chiare lesioni organiche.

Infine le pressioni delle assicurazioni sui pazienti costringono il clinico ad essere particolarmente cauto nella diagnosi.

La definizione di whiplash è quella di un meccanismo in cui l'energia di accelerazione- decelerazione si trasferisce alla cervicale.

Può risultare da una collisione con un veicolo dal dietro o dal fianco, oppure durante un tuffo od in altri incidenti. L'impatto può recare danni alle ossa od ai tessuti molli che a loro volta possono condurre ad una varietà di manifestazioni

cliniche.

Il “Whiplash” coinvolge tre componenti: l'evento, la lesione e la presentazione clinica.

Durante il colpo di frusta si verifica un brusco trasferimento di energia che determina un'iperestensione segmentale, seguita dalla formazione ad S del rachide cervicale nel quale avviene una flessione delle vertebre superiori ed un'estensione di quelle inferiori, per concludersi con un'accelerazione differenziale del rachide cervicale superiore (1). Questo avviene nei primi 100 ms dopo l'impatto, per cui queste forze determinano dei movimenti intersegmentari talmente rapidi da non permettere alla contrazione muscolare di attivarsi in tempo.

Le conseguenti lesioni possono verificarsi ad ogni struttura: tessuto osseo, vascolare e nervoso, legamenti, dischi o faccette vertebrali.

Gli studi suggeriscono come potenziale causa di dolore l'articolazione zigapofisaria, compresa la superficie articolare e la capsula. (3,4)

I gradi di severità del whiplash sono suddivisi secondo la classificazione di Sterling in base ai sintomi.

GRADO

0	No sintomi, no segni fisici
1	Dolore, rigidità e dolorabilità cervicale
2	A: Dolore al collo Impairment motori: Diminuzione del ROM, alterato pattern di reclutamento muscolare (Cranio Cervical Flexion Test) Impairment sensoriali: Iperalgesia locale cervicale meccanica
	B: Oltre ai sintomi sopracitati Impairment psicologici: elevati livelli di stress (Tampa scale-GHQ28)
	C: Oltre ai sintomi sopracitati Aumento del Joint Position Error (disfunzione della propriocezione) Impairment sensoriali: Ipersensibilità sensoriale generalizzata Sintomi di reazione acuta da stress post-traumatico
3	Disturbi cervicali accompagnati da segni muscoloscheletrici e segni neurologici (diminuzione o assenza dei riflessi tendinei profondi, debolezza muscolare, deficit sensoriali)
4	Disturbi cervicali e frattura o lussazione

I disturbi associati a whiplash, per essere riconducibili ad esso, devono insorgere dal trauma fino a 15 ore dopo.

I WAD (whiplash associated disorders) sono caratterizzati da molteplici sintomi come cervicalgia cronica con dolore tipicamente riferito alla regione posteriore, ma che può irradiarsi anche in altre regioni del corpo, dizziness, cefalea, diminuzione del ROM, rigidità, difficoltà a mantenere la concentrazione. Queste complicanze si sviluppano in circa il 15- 20% delle persone che hanno subito colpo di frusta e comportano una disabilità ed un costo sociale ed economico notevole.

Le cause che portano un paziente dallo stadio acuto a quello cronico sono molteplici e quindi occorre un intervento che tenga conto dei diversi aspetti coinvolti, la ricerca non è ancora riuscita a spiegare tutto, ma è dimostrato che questo dolore cronico è sostenuto da disordini a livello del Sistema nervoso centrale che determina un'alterazione della percezione dello stimolo nocicettivo e che si mantiene anche dopo la guarigione dei tessuti lesi (3).

Questo fenomeno è definito ipersensibilizzazione centrale ed è “un aumento di responsività dei neuroni nel sistema nervoso centrale che inviano i segnali dolorifici sotto l'impulso dei meccanocettori a bassa soglia”(Meyer et all., 1995). Quindi comporta un'alterazione del processo sensoriale che coinvolge il midollo spinale e le aree sovra corticali.(4).

L'ipersensibilizzazione centrale influenza gli outcome riabilitativi, per questo il fisioterapista è tenuto a conoscere le aree di intervento e le modalità corrette per trattare questi quadri delicati, in modo che possa ottenere risultati positivi

per lo stato di salute dei pazienti e soprattutto affinché non fortifichi questi circuiti nocicettivi con manovre provocative.

Lo scopo di questo lavoro è quello di far prendere coscienza al fisioterapista ed alle altre figure professionali coinvolte nella riabilitazione il ruolo dell'ipersensibilizzazione centrale nel whiplash, le sue implicazioni e di fornire degli strumenti utili per il trattamento.

MATERIALE E METODI

I database consultati sono Pubmed e Pedro.

I criteri d'inclusione sono:

- articoli in lingua inglese
- articoli riguardanti whiplash e l'ipersensibilizzazione centrale

Criteri d'esclusione:

- articoli in lingue diverse dall'inglese
- articoli con esperimenti unicamente sugli animali

RISULTATI

STRINGA	RISULTATI
“Whiplash Injuries”[Mesh]and “*hypersensitivity”	Tot 34 validi 25
"Whiplash Injuries"[Mesh]) AND "Rehabilitation"[Mesh] AND “treatment”	Tot 47 validi 13
"chronic whiplash associated disorders" and "exercise treatment"	Tot 2 valido 1
"Whiplash Injuries"[Mesh]and "active exercises"	Tot 2 validi 1
"Musculoskeletal Manipulations"[Mesh] and "central sensitization"	Tot 3 validi 2
"Chronic Whiplash"and "central sensitization"	Tot 2 validi 1
"chronic whiplash" and "sensory hypersensitivity" and nociception"	Tot 2 buoni 2
"Musculoskeletal Manipulations"[Mesh] and "central sensitisation"	Tot 1 valido 1
"whiplash injury "[Mesh] and "central sensitization"	Tot 0

("Whiplash Injuries"[Mesh]) AND "Prognosis"[Mesh] and "hypersensitivity"	Tot 6 validi 6
"WAD"and "SNS"	Tot 1 validi 1

DISCUSSIONE

FISIOPATOLOGIA

In seguito al trauma legato al colpo di frusta si osservano diverse sequele che spesso non trovano una diagnosi nell'imaging.

I sintomi maggiormente riportati sono rigidità, dolore al collo e alle spalle, deficit sensoriali, disfunzione motoria, fatica muscolare, iperalgesia locale meccanica al distretto cervicale e disfunzione temporo mandibolare.

Questi quadri possono essere associati a vertigini, tinniti, mal di testa, disfunzione del Sistema nervoso autonomo, disfunzioni cognitive come difficoltà nella memoria, nel sonno od a concentrarsi, stress e depressione.

Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti che soffrono di dolore cronico alla cervicale, alcuni di questi sintomi sembrano essere espressione di una disfunzione a livello del Sistema nervoso centrale (6)

Vari studi hanno dimostrato che i pazienti che hanno un dolore cronico in

seguito ad un colpo di frusta presentano una soglia di tolleranza agli stimoli tattili e termici minore dei soggetti sani, ovvero bastano stimoli di intensità minore alla norma per generare dolore. Si è osservato che questo fenomeno avviene sia a livelli cutaneo che muscolare e sia nelle aree limitrofe alla cervicale che in quelle periferiche come agli arti inferiori.

Inoltre è stata rilevata una maggiore risposta alla provocazione del plesso brachiale con sintomi di sensibilizzazione o irritazione del tessuto nervoso (8, 26). Ciò indica che vi è un'alterazione generalizzata del processo di trasmissione degli stimoli sensoriali provocato dall'ipersensibilità, infatti normalmente il dolore è prevalentemente regionale, a livello cervicale, mentre in questi casi si assiste ad un' amplificazione dello stimolo nocicettivo anche a livello distale. (7).

Sono stati fatti diversi studi che confermano che nei pazienti che hanno subito un colpo di frusta la soglia di tolleranza a stimoli meccanici e termici è inferiore rispetto ai soggetti sani, inoltre dopo l'infiltrazione di soluzione salina intramuscolare mostrano un'area dolorosa più estesa rispetto al gruppo di controllo. (10, 12, 15, 16, 24)

Per quanto riguarda l'ipersensibilizzazione a stimoli pressori e termici, si nota che sia nei pazienti con dolore cronico dopo whiplash sia nella cervicalgia cronica la soglia di tolleranza è inferiore alla norma, ma solo nel primo gruppo il fenomeno si presenta anche a livello distale, lontano dalle aree di dolore, quindi il coinvolgimento dell'ipersensibilizzazione centrale può essere una caratteristica peculiare del whiplash rispetto alla cervicalgia idiopatica e, di

conseguenza, richiede un diverso tipo di approccio.(9)

Durante il trauma possono avvenire lesioni in varie strutture: nella zona atlanto-asso-occipitale, nei legamenti, nelle capsule e nelle faccette articolari. Le faccette articolari sono riportate come la più comune fonte di dolore, infatti il movimento del pre torque di flessione-estensione crea un notevole carico su di esse. Ciò potrebbe spiegare perché la posizione della testa durante il momento dell'impatto è un fattore di rischio ed è associato a sintomi più severi.

La presenza di meccanocettori e nocicettori nella capsula delle faccette articolari suggerisce che gli impulsi neurali provenienti da queste strutture possano elicitare i riflessi propriocettivi che contribuiscono alla stabilità della cervicale. Un'alterazione delle informazioni sensoriali protratta nel tempo favoriscono il mantenimento del dolore.

Quando un tessuto è danneggiato dopo il trauma, vengono rilasciate varie sostanze (serotonina, bradichinina, sostanza P) che hanno la funzione di creare una sensibilizzazione periferica con finalità di protezione per prevenire l'utilizzo del tessuto lesa e quindi ulteriori danni a suo carico ed a quello delle aree limitrofe.

Una volta stimolati, i nocicettori periferici inviano gli impulsi tramite le fibre dolorifiche A-delta o le fibre C. Questo meccanismo è fisiologico ed è utile per tutelare l'organismo. In condizioni normali questo fenomeno regredisce spontaneamente senza lasciare sequele, però, se per diverse ragioni i nocicettori restano attivi per un periodo di tempo prolungato, lo stimolo che raggiunge le corna dorsali del midollo spinale che fa sinapsi col secondo

neurone sensitivo determina un'ipersensibilizzazione di quest'ultimo, ovvero lo depolarizza rendendolo suscettibile a stimoli di minore entità.

Questa aumentata responsività è accompagnata da un aumento dei neurotrasmettitori come il glutammato, aspartame e sostanza P che modulano gli scambi elettrici post sinaptici che conducono lo stimolo verso le aree sovraspinali.

Questo meccanismo è legato alla sommazione temporale o wind up: il neurone di secondo ordine subisce un progressivo aumento di trasmissione elettrica in risposta alle stimolazioni ripetitive delle fibre C.

Poiché il fenomeno dell'ipersensibilizzazione centrale scaturisce da stimoli nocicettivi è logico pensare che durante le manovre fisioterapiche è importante porre attenzione a non provocare dolore che è l'origine di questo meccanismo patologico.(4)

A causa di questi processi sensoriali aberranti lo stimolo nocicettivo viene recepito amplificato e il dolore può essere generato in risposta a stimoli meccanici leggeri. Clinicamente l'ipersensibilizzazione centrale si traduce con l'iperalgesia e l'allodinia nelle aree limitrofe e un'ipersensibilità generalizzata anche in aree distanti come gli arti inferiori (9)

L'iperalgesia è espressione della plasticità neuronale, ovvero la capacità di cambiare la loro funzione, la struttura, i circuiti sinaptici e le connessioni.(3)

Questo stato di arousal determina dei cambiamenti nelle connessioni sinaptiche oltre che nel sistema ascendente dell'informazione, anche nel sistema discendente di modulazione corticale.

Il meccanismo del wind up coinvolge molteplici aree corticali (talamo, insula anteriore e posteriore, area corticale della sensibilità somatica primaria e secondaria), le regioni adibite alle funzioni cognitive/affettive (corteccia cingolata anteriore e prefrontale) e le quelle che gestiscono la modulazione dolorifica (corteccia cingolata rostrale anteriore).

E' noto che l'attivazione di alcune aree controlla in modo significativo le informazioni dirette al Sistema nervoso centrale attraverso la sinapsi con l'interneurone inibitore nel midollo spinale. (4, 10).

Inoltre le fibre A- B che normalmente terminano profondamente nelle corna dorsali, dopo una lesione del nervo, possono stabilire contatti sinaptici superficialmente nelle corna dorsali dove terminano le fibre C, quelle deputate alla trasmissione del dolore.

La lesione nel nervo, che è stata trovata in molti pazienti dopo whiplash, produce anche la depressione del sistema inibitore discendente, una diminuzione del numero di recettori GABA e oppioidi ed un aumento di colecistochinina con conseguente amplificazione del segnale nocicettivo.

Il sistema discendente sembra avere un ruolo chiave nel mantenimento dell'ipersensibilizzazione. La modulazione sovra spinale inibitoria coinvolge la sostanza grigia periacqueduttale e i peptidi endogeni oppioidi come l'encefalina. Apkarian ha mostrato, usando l'RM, che nei pazienti con lombalgia cronica avviene una diminuzione della densità della materia grigia dell'area prefrontale e talamica che progredisce con gli anni (Apkarian 2004) (10).

Invece alcune aree del cervello hanno la capacità di eccitare i recettori a livello

del midollo spinale per favorire il sistema ascendente, queste sono influenzate dall'ansia e dalla paura, è per questo che in pazienti con disturbi di stress l'esperienza dolorosa è amplificata.

Il punto di partenza di tutto questo processo patologico è uno stimolo nocicettivo periferico, ma si è visto che con la rimozione dello stimolo periferico i pazienti con una disabilità e dolore lieve hanno una regressione o scomparsa dell'ipersensibilizzazione centrale, mentre non è così automatico per quelli che hanno un dolore moderato- severo a 6 mesi dal trauma.(17)

Recenti studi dimostrano la presenza di neuropatia in fase acuta nel whiplash in un discreto numero di pazienti, questo implica un quadro più complesso con livelli più elevati di dolore e di disabilità, iperalgesia al calore, iperalgesia locale ed un minor riflesso del plesso brachiale.(12)

Alcune ricerche su animali e cadaveri evidenziano che l'impatto traumatico può causare lesioni a livello delle radici dei nervi spinali e dei gangli. A sostegno di questa ipotesi è stata rilevata ipoestesia per stimoli vibratorii, elettrici e termici; queste alterazioni sono bilaterali, indipendenti dal dolore agli arti superiori e non si estendono agli arti inferiori.(19)

Inoltre l'iperalgesia al calore e la disfunzione del Sistema nervoso Simpatico che si esprime con il deficit di vasocostrizione periferica potrebbe indicare una patologia nervosa periferica (9, 14, 20).

Quindi nel paziente con whiplash è possibile che coesistano disordini nel Sistema nervoso periferico e centrale, a differenza della fibromialgia dove è presente l'ipersensibilizzazione centrale, ma non l'ipoestesia (16, 17)

Per di più in seguito ad una lesione nervosa le fibre post gangliari simpatiche si diffondono attorno al corpo cellulare nelle radici dorsali e questo stretto contatto con i neuroni sensoriali può aumentare la loro eccitabilità ed evocare una risposta nei neuroni silenti.(6)

La presenza precoce dell'iperalgesia diffusa al calore ed agli stimoli meccanici presagisce un dolore moderato-severo ed alti livelli di disabilità.

Nella maggior parte dei casi nella fase acuta si evidenzia una riduzione della soglia dolorifica agli stimoli, questo fenomeno regredisce spontaneamente nel tempo parallelamente ad una diminuzione della disabilità, invece nei pazienti con moderata- severa disabilità la soglia resta bassa. (14)

Gli studi più recenti, sostenuti anche da ricerche svolte sull'ipersensibilizzazione centrale in altre patologie, sembrano sostenere l'ipotesi che l'origine del fenomeno sia dovuto ad input nocicettivi periferici che inizialmente provocano un'iperalgesia locale primaria e che, protratti nel tempo, favoriscono l'insorgenza di quella secondaria. Alla luce di queste scoperte appare chiaro il ruolo chiave di un efficace intervento nel primissimo periodo. (22)

Infiltrazioni nei tender point influenzano la soglia dolorifica nelle aree limitrofe alla cervicale, mentre quella rilevata a livello degli arti inferiori non cambia, ciò fa supporre che l'iperalgesia a livello del collo sia una situazione dinamica che è modulata dai continui scambi di informazione con la periferia, mentre a livello distale i meccanismi non sono influenzati dagli input periferici.(21)

Un'altra ricerca ha dimostrato che si ha un aumento della soglia dopo il blocco

dell'articolazione zigapofisaria (30)

Per quanto riguarda gli aspetti psicologici, sembra che non causino l'ipersensibilizzazione centrale ma che aiutino a mantenerla, inoltre l'ansia e lo stress aumentano la percezione del dolore.

La tendenza alla catastrofizzazione è correlata con l'ipersensibilità al calore (26, 20). La reazione post traumatica da stress colpisce la maggior parte dei casi nelle prime settimane dopo il trauma, ma regredisce nell'arco di 6 mesi ad eccezione dei pazienti con elevata disabilità, inoltre alti valori al IES (Impact of Event Scale) sono correlati ad un alto livello di dolore e disabilità a 6 mesi dal trauma.(18, 22, 23,25, 32)

ANAMNESI ED ESAME CLINICO

Processi nocicettivi anomali appaiono molto presto (< 7 giorni) dopo il trauma ed hanno un'elevata influenza sullo sviluppo del dolore cronico.

L'ipersensibilizzazione centrale è molto più di una aumentata sensibilità al dolore: è caratterizzata da un'aumentata responsività a vari stimoli, meccanici, chimici, termici ed elettrici, ma anche allo stress, alle emozioni ed al carico mentale. Il quadro clinico suggerisce un'intolleranza generale a tutti i tipi di stimoli sia fisici che mentali e una diminuzione del carico tollerato dal corpo in generale.

Durante l'anamnesi è raccomandato fare domande al paziente circa la sua

tolleranza alla luce forte, agli odori, ai rumori, oltre che ovviamente interrogarlo sulla sensibilità alla pressione, al tatto e alla temperatura.

Alcuni pazienti menzionano spontaneamente che un abbraccio del loro partner può essere doloroso o che devono indossare gli occhiali da sole anche in inverno o che abitualmente abbassano la radio ulteriormente, anche se è già bassa (27)

Inoltre, anche se la correlazione non è stata dimostrata, spesso questi pazienti sperimentano sintomi come fatica, difficoltà nella concentrazione, disturbi del sonno.

Preso singolarmente nessuno di questi sintomi è un chiaro rivelatore nella diagnosi, ma sono indizi che invitano a porre particolare attenzione durante l'esame fisico.

Ci sono anche altre informazioni che sono utili per riconoscere l'ipersensibilizzazione centrale: la presenza di un trauma o una lesione che ha dato un dolore locale che successivamente è sfociato in un'ipersensibilità generalizzata, e una continua fonte di nocicezione periferica poiché la sensibilizzazione primaria deve precedere quella secondaria.(4)

Infine è opportuno porre domande circa il decorso della patologia, infatti l'evoluzione fisiologica richiederebbe una diminuzione dei sintomi e della disabilità, mentre se questi aumentano il clinico deve porsi in uno stato di allerta.

L'esame clinico ha tre finalità: stabilire se c'è la presenza di un'ipersensibilizzazione centrale, valutarne la severità, monitorarne la progressione nel percorso riabilitativo ed indicare i parametri appropriati per il trattamento.

In primis si andrà a valutare se è presente una ridotta soglia dolorifica alla pressione, per farlo si può usare un algometro per la pressione o la palpazione, successivamente si osserverà la sommazione temporale in seguito a stimolo ripetuto, ovviamente tutti i test andranno fatti sia nelle aree limitrofe alla cervicale che in quelle più distali per differenziare l'ipersensibilità periferica da quella centrale.

Poi si valuterà l'ipersensibilità termica ponendo degli impacchi caldi o freddi per alcuni secondi e quella vibratoria, osservando a quale soglia elicitano dolore.

Inoltre il clinico può provocare il plesso brachiale attraverso la manovra descritta da Elvey (1979): si deprime gentilmente la spalla, si abduce la gleno-omeroale fino a 90°, si effettua una rotazione esterna sul piano coronale, si supina l'avambraccio e si porta in estensione il polso e le dita, una limitazione bilaterale nell'estensione del gomito maggiore di 30° potrebbe indicare un'ipersensibilizzazione centrale.(19)

Successivamente si valuteranno i muscoli ed i tessuti delle articolazioni sentendone l'end feel.

Nei soggetti sani durante l'esercizio la soglia del dolore aumenta e resta tale fino a 30 minuti dopo, perché il sistema sovra spinale interviene con dei

meccanismi antinocicettivi, quindi se ciò non avviene è possibile che ci sia una disfunzione nel sistema discendente.

A questo proposito è utile fare un semplice test: si fa pedalare il paziente su una cyclette con resistenza dapprima bassa, poi in graduale aumento e si valuta la soglia del dolore alla pressione ogni 1-2 minuti nello stesso punto e in siti anatomici diversi e si nota se la soglia diminuisce.

Questi risultati vanno tenuti in considerazione poiché se da un lato è compito del fisioterapista alzare la capacità di carico del paziente, d'altro canto è essenziale che le proposte non siano un ulteriore fattore stressante.

TRATTAMENTO

Gli interventi terapeutici mirati per l'ipersensibilizzazione centrale possono essere di 3 tipi: blocco nervoso o riduzione degli stimoli nocicettivi provenienti dalla periferia, interventi farmacologici specifici a livello del midollo spinale ed interventi farmacologici e psicologici agendo sui segmenti sovraspinali per favorire il sistema discendente.

Innanzitutto occorre capire bene quali siano le alterazioni patologiche che alimentano gli input nocicettivi per tenerne conto nel trattamento.

In seguito a whiplash può presentarsi una riduzione della mobilità che normalmente si riduce entro 3 mesi, una restrizione immediatamente dopo il trauma è un fattore prognostico negativo, questo dato è rilevante nelle prime fasi riabilitative, ma da solo non spiega la complessità del fenomeno.

Inoltre si rileva un'inibizione dei muscoli profondi del collo con infiltrazioni di tessuto adiposo nelle prime settimane, accanto a questa debolezza e proprio per compensarla osserviamo un'iperattivazione dei muscoli superficiali come il trapezio e lo sternocleidomastoideo che hanno difficoltà a rilassarsi. Attraverso il caniocervical flexion test si osserva l'attivazione massiva dello sternocleidomastoideo che vicaria l'azione dei muscoli flessori profondi del collo che hanno anche una funzione di stabilizzazione vertebrale, questa caratteristica si nota anche nella cervicalgia cronica (11).

Questa continua attività gioca un ruolo importante nel mantenimento del dolore: l'attivazione dei recettori muscolari III e IV (quelli per gli stimoli meccanici e chimici ad alta soglia e per il dolore) eccita gli alpha motoneuroni attraverso l'accorciamento dei fusi neuromuscolari e di conseguenza aumenta la contrazione muscolare.

Quest'ultima a sua volta, protratta nel tempo, causerà affaticamento muscolare e dolore che a sua volta favorirà l'attivazione dei recettori III e IV creando un circolo vizioso.

Questa disfunzione muscolare provoca un'alterazione del controllo motorio per la postura del capo: reclutamento degli antagonisti o dei muscoli accessori e co-contrazione statica.

Alcuni studi osservano che la ripetizione di stimoli nocicettivi non produce risposte di abituazione e che la rimozione dello stimolo nocicettivo non ripristina immediatamente le strategie motorie originarie.

In questa disfunzione del controllo posturale sembra che abbia un ruolo anche

la propriocezione: i recettori che raccolgono queste informazioni sono presenti massivamente nei muscoli, nei legamenti e nelle articolazioni della regione cervicale perché hanno il compito essenziale di posizionare il capo nello spazio.

Informazioni distorte a questo livello possono alterare la percezione dell'intero corpo, il controllo e la coordinazione dei movimenti.

Il senso di dizziness deriva proprio dall'incongruenza tra le informazioni visive, vestibolari e somatosensoriali.

L'ipomobilità cervicale e i deficit della sensibilità cinestetica sono correlati con disfunzioni oculomotorie in pazienti con WAD. (11)

L'origine di questi deficit può essere dovuto sia da un danno a livello dei legamenti cervicali che una disfunzione del Sistema nervoso Simpatico (SNS), entrambi influiscono direttamente o indirettamente sui fusi neuromuscolari che contengono i recettori propriocettivi.

Si è osservato che in seguito ad un'iniezione di adrenalina le fibre muscolari lente vengono inibite mentre quelle veloci sono stimulate, quindi tradotto nella clinica, un'eccessiva attivazione del SNS può influenzare il pattern di attivazione muscolare dei muscoli antigravitari ed indebolire le fibre di tipo I peggiorando la loro performance.

Oltre a questo il SNS modifica la vasocostrizione periferica e determina una ridotta microcircolazione nel muscolo con conseguente ipoossia e difficoltà nella rimozione dei metaboliti. (6)

Dopo aver compreso questi meccanismi patofisiologici, il compito del fisioterapista è quello di usare tecniche ed esercizi finalizzati al recupero della funzione.

Le tecniche di approccio vengono divise in 3 sottogruppi (muscolare, sensorio e cognitivo-emozionale) per una maggiore chiarezza espositiva, ma è logico che occorre integrarle per prendersi carico della persona nella sua globalità.

La maggior parte dei pazienti presentano dei tender o dei trigger point muscolari soprattutto a livello del trapezio.

Delle mobilizzazioni leggere del tessuto aiutano a liberare le restrizioni ed a ripristinare il flusso sanguigno locale.

E' raccomandato iniziare a massaggiare dolcemente lungo tutta la lunghezza del muscolo (riferito come stripping) e progressivamente andare perpendicolarmente alle fibre muscolari e più in profondità.

Modi aggressivi di trattare i trigger point come usare la pressione ischemica generalmente sono mal tollerati e occorre sempre ricordare che i nostri interventi non devono essere stimoli nocicettivi che alimentano questo circolo vizioso. (11)

Anche le tecniche di trazione o mobilizzazione devono rispettare i parametri di tolleranza dei tessuti ed essere di bassa intensità.

In uno studio di Freeman sembra che grazie alle infiltrazioni anestetiche nei trigger point del trapezio si possa aumentare la soglia di tolleranza alla pressione, la fotofobia e l'ampiezza di movimento, questi risultati smentiscono

quelli di Curatolo (21) , Freeman ipotizza che le discrepanze possano essere dovute alla diversa modalità di iniezione, occorrono comunque ulteriori indagini.

Sicuramente un lavoro sul distretto muscolare è importante, ma non può esimere dal porsi obiettivi per il raggiungimento del controllo motorio, infatti è stato dimostrato in pazienti sani volontari che un'incongruenza tra l'attività motoria ed il feedback sensoriale può elicitare dolore ed alterazioni nella percezione sensoriale.

In un RCT pilota Sterling ha rilevato che lo scivolamento laterale della vertebra C5 rispetto a C6 (cervical lateral glide) aumenta la soglia del riflesso di flessione in seguito a stimolo nocicettivo (riflesso da evitamento che attiva le fibre nocicettive afferenti A-delta, viene usato in ricerca per valutare la modulazione nocicettiva (Rudhy 2007)) ma non ha risultati significativi sulla soglia pressoria e termica.(31)

E' raccomandato un training di rinforzo dei muscoli profondi stabilizzatori del collo: dei flessori (cranio cervical flexion test) e degli estensori, una rieducazione della postura coinvolgendo anche gli stabilizzatori della scapola (29, 37).

Sono consigliati esercizi per il recupero della percezione senso motoria e dello spazio, incluso un programma per l'equilibrio (standing balance) e per la coordinazione con il movimento degli occhi (eye movement, gaze stability, eye-head coordination) (33).

Questo programma consiste in una ricerca dell'equilibrio in situazioni

progressivamente più sfidanti, a partire dalla posizione in piedi bipodalica poi ad occhi chiusi e su piattaforme instabili.

Per recuperare la coordinazione con gli occhi, prima si fa muovere gli occhi seguendo una penna con capo fisso, poi si ruota il capo con sguardo fisso ed infine si capo ed occhi si spostano in direzioni opposte.

Inoltre è necessario educare il paziente a mantenere posture corrette con consigli ergonomici sulla vita quotidiana ed al lavoro ed insegnargli strategie di autogestione ed esercizi da svolgere a domicilio.

E' stata dimostrata l'efficacia di questo trattamento multimodale per aumentare il ROM cervicale ed il cranial cervical flexion test. Per quanto riguarda l'iperalgesia si è visto che ci sono dei miglioramenti soprattutto nei pazienti che hanno un'ipersensibilità meccanica senza una bassa soglia agli stimoli freddi (34, 35).

Attraverso gli esercizi sia specifici che globali il fisioterapista ha come obiettivo il miglioramento dei sintomi e della funzione, della tolleranza allo sforzo, il flusso sanguigno e lo stato di salute generale.

Gli esercizi devono essere di basso carico (circa il 50% della massima frequenza cardiaca) e deve essere incrementato gradualmente.

Occorre insegnare al paziente che il movimento non è un'esperienza dolorosa, a questo scopo sono utili anche gli esercizi aerobici e nell'acqua calda. Sono stati dimostrati i benefici degli esercizi e della terapia fisica (massaggio, linfodrenaggio, calore) sulla prognosi funzionale a lungo termine ed i vantaggi rispetto all'immobilizzazione. Comunque a prescindere dall'attività fisica è

stato riportato che semplicemente consigliare alla persona di comportarsi come faceva di solito nelle attività della vita quotidiana ed astenersi dal mettersi in malattia migliora i risultati dopo 6 mesi. (26)

Oltre l'aspetto puramente fisico, il movimento in assenza di dolore riduce la paura del movimento ed il senso di catastrofizzazione che sono legati ad un decorso peggiore. Per questa ragione è importante spiegare bene al paziente l'origine del proprio dolore ed invitarlo ad avere comportamenti appropriati, infatti credenze scorrette influiscono negativamente sul sistema discendente, mentre invece si è visto che spiegare al paziente la fisiologia del suo dolore riduce la tendenza alla catastrofizzazione.

Per condizionale lo stato emotivo e lo stress del paziente si possono usare anche tecniche di rilassamento e di respirazione.(4, 11)

Ci sono due diversi approcci per i pazienti con un dolore cronico: tempo contingente o dolore contingente.

Il primo pone l'accento sulla funzione e quindi svia l'attenzione dai sintomi per concentrarsi su di essa, l'idea di base è buona, ma occorre tenere a mente che in questi casi ignorare il dolore è rischioso, perché in primo luogo crea nella mente della persona l'errata associazione tra movimento e dolore che è deleteria per riuscire a migliorare le attività della persona e poi perché genera ulteriori stimoli nocicettivi in un sistema già saturo.

Quindi è raccomandata la ricerca di un compromesso tra la funzione ed il dolore.

Per evitare lo sviluppo dell'ipersensibilizzazione centrale il fisioterapista dopo

aver effettuato l'anamnesi e l'esame clinico e valutato i fattori di rischio è opportuno che rassicuri e spieghi al paziente la sua problematica fornendogli dei consigli comportamentali su come autogestire il suo dolore ed evitare atteggiamenti di catastrofizzazione. La persona deve essere stimolata a continuare a svolgere le attività della vita quotidiana ed è consigliabile evitare l'uso di collari morbidi che inibiscono la muscolatura.

I primi approcci dovrebbero essere finalizzati al rilassamento dei tessuti molli con tecniche di massaggio e di lieve trazione. Successivamente si può proporre un trattamento multimodale che includa terapia manuale, training posturale con rinforzo dei muscoli stabilizzatori profondi ed esercizi funzionali a secondo dell'impairment rilevato. Se necessario si possono anche introdurre esercizi per la propriocezione ed la coordinazione oculo-motoria.

Questi interventi sono finalizzati a bloccare precocemente lo stimolo nocicettivo in modo da evitare l'insorgenza della cascata di eventi descritti in precedenza (24, 25, 38, 39 41).

Per prima cosa il fisioterapista deve avere chiaro che l'obiettivo primario è il miglioramento della qualità di vita della persona, secondo il modello ICF e stilare gli obiettivi di conseguenza.

Un trattamento interdisciplinare di riabilitazione che comprende farmaci specifici, esercizi, trattamento manuale, educazione e terapia cognitivo comportamentale è indispensabile soprattutto nei pazienti con sintomi severi ed un quadro delicato come quelli con ipersensibilizzazione centrale, quindi

occorre avere un approccio olistico nella quale ogni figura professionale mette a frutto le proprie capacità e collabora per la salute della persona. (36)

CONCLUSIONI

Sicuramente occorrono ulteriori ricerche per riuscire a comprendere meglio i meccanismi che sostengono l'ipersensibilizzazione centrale dopo whiplash per avere maggior chiarezza sull'efficacia dei trattamenti.

Il quadro clinico è complesso, ci sono molteplici fattori che ne influenzano l'insorgenza e l'evoluzione, ma nel corso degli ultimi anni la ricerca è riuscita a fare dei passi avanti e ad indagare su molti aspetti.

Le conoscenze sull'origine dell'ipersensibilizzazione centrale non sono complete, ma mostrano indiscutibilmente che è necessario un intervento riabilitativo tempestivo, atto ad evitare l'instaurarsi di complicanze secondarie che portano alla cronicizzazione del dolore.

Un approccio multidisciplinare è utile ad affrontare i molteplici aspetti di questo caso ed è richiesta la collaborazione tra le diverse figure professionali coinvolte.

E' indispensabile rendere il paziente protagonista del processo riabilitativo, informarlo ed educarlo circa la sua patologia in modo da scoraggiare comportamenti e credenze scorrette che sono sfavorevoli per la prognosi.

Ci sono alcune evidenze che supportano un approccio dolce, con massaggi leggeri e rilassamento muscolare, inoltre è importante lavorare sul controllo

motorio e la propiocezione perché informazioni non congruenti favoriscono il dolore ed i disturbi sensoriali.

Infine non si può dimenticare l'influenza dello stress e dello stato emotivo sul Sistema nervoso simpatico ed in generale sulla cronicità.

Sono necessarie ulteriori ricerche sui trattamenti che possono influenzare in modo efficace l'ipersensibilizzazione centrale ed occorre cercare altre conferme su quelli già suggeriti.

E' importante essere in grado di riconoscere se presente l'ipersensibilizzazione centrale perchè l'approccio riabilitativo dovrà tenerne conto.

In questi casi in particolare, il clinico deve prendersi carico della persona in modo globale e utilizzare le evidenze scientifiche finora trovate, adattarle al contesto ed all'individuo affinché la riabilitazione sia finalizzata al miglioramento della qualità di vita del paziente.

KEY POINT RIASSUNTIVI

- E' stato dimostrato che l'ipersensibilizzazione centrale dopo colpo di frusta sostiene l'ipersensibilità, l'allodinia e l'iperalgesia e favorisce la cronicizzazione del colpo di frusta.
- I meccanismi che vi stanno alla base sono complessi e l'insorgenza coinvolge molteplici cause. Un elemento importante perché avvenga l'ipersensibilizzazione è uno stimolo nocicettivo prolungato nel tempo, quindi un intervento tempestivo per ridurre le afferenze dolorose può prevenire l'instaurarsi di quelle alterazioni fisiche-chimiche che portano ad una alterazione del sistema sensoriale rispetto alla norma.
- Il clinico deve indagare con l'anamnesi e l'esame fisico una possibile ipersensibilizzazione centrale perché in questo caso il tipo di approccio sarà differente rispetto ad una cervicalgia idiopatica.
- L'intervento fisioterapico non deve produrre stimoli nocicettivi ed alimentare questo circolo vizioso, anzi deve correggere i disequilibri che favoriscono l'afflusso di sensazioni dolorose.
- Tecniche leggere di rilassamento muscolare, esercizi per il controllo motorio e la propriocezione possono essere utili per ridurre le afferenze nocicettive.
- Il clinico non deve trascurare il ruolo dell'educazione e dell'informazione per rassicurare il paziente e diminuire lo stato di catastrofizzazione e di ansia che inibiscono i meccanismi discendenti di riduzione del dolore.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Whiplash Associated Disorders: Pathomechanics, Diagnosis and Management Sizer PS Jr, Poorbaugh K, Phelps V. Pain Pract 2004 Sep;4 (3): 249-66.
- 2) Linea Guida della Francia 2003: Physiotherapy in common neck pain and whiplash
- 3) Evidence, mechanisms, and clinical implications of central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen- Felix S. Clin J Pain 2004 Nov-Dec;20(6):469-76.
- 4) From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. Nijs J, Van Houdenhove B, Man Ther. 2009 Feb;14(1):3-12. Epub 2008 Jun 3.
- 5) Linea Guida dell Australia 2008: Clinical guidelines for best practice management of acute and chronic whiplash-associated disorders
- 6) Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: whiplash associated disorders (WAD) as a model. Passatore M, Roatta S Eur J Appl Physiol. 2006 Nov;98(5):423-49. Epub 2006 Oct 12.
- 7) Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. Curatolo M, Petersen- Felix S, Arendt- Nielsen L, Giani C, Zbinden L, Giani C, Zbinden AM, Radanov AM. Clin J Pain. 2001 Dec;17(4):306-15.
- 8) Responses to a clinical test of mechanical provocation of nerve tissue in whiplash associated disorder. Sterling M, Treleaven J, Jull G. Man Ther. 2002 May;7(2):89-94.

- 9) Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain. Scott D, Jull G, Sterling M. Clin J Pain. 2005 Mar-Apr;21(2):175-81.
- 10) Central Hypersensitivity in Chronic Pain Mechanisms and Clinical Implications Michele Curatolo, MD, Lars Arendt-Nielsen, Steen Petersen-Felix, Phys Med Rehabil Clin N Am. 17 (2006) 287–302 .
- 11) Rehabilitation of chronic whiplash: treatment of cervical dysfunctions or chronic pain syndrome? Nijs J, Van Oosterwijck J, De Hertogh W. Clin Rheumatol (2009) 28: 243-251
- 12) A neurophatic pain component is common in acute whiplash and associated with a more complex clinical presentation. Sterling M, Pedler A. Man Ther. 2009 Apr;14(2):173-9. Epub 2008 Mar 20.
- 13) Hypoesthesia occurs in acute whiplash irrespective of pain and disability levels and the presence of sensory hypersensitivity. Chien A, Eliav E, Sterling M. Clin J Pain. 2008 Nov-Dec;24(9):759-66.
- 14) Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J. Pain. 2003 Aug;104(3):509-17.
- 15) Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Pain. 2004 Jan;107(1-2):7-15.
- 16) Hypoaesthesia occurs with sensory hypersensitivity in chronic whiplash – further evidence of a neurophatic condition. Chien A, Eliav E, Sterling M.

Man Ther. 2009 Apr;14(2):138-46. Epub 2008 Feb 21

17) Differential development of a sensory hypersensitivity and a measure of a spinal cord hyperexcitability following whiplash injury. Sterling M. Pain. 2010 Sep;150(3):501-6. Epub 2010 Jul 1.

18) Physical and psychological factors maintain long-term predictive capacity post whiplash injury. Sterling M, Jull G, Kenardy J. Pain. 2006 May;122(1-2):102-8. Epub 2006 Mar

19) Whiplash (grade II) and cervical radiculopathy share a similar sensory presentation: an investigation using quantitative sensory testing. Chien A, Eliav E, Sterling M. Clin J Pain. 2008 Sep;24(7):595-603.

20) Relationships between pain thresholds, catastrophizing and gender in acute whiplash injury. Rivest K, Côté JN, Dumas JP, Sterling M, De Serres SJ. Man Ther. 2010 Apr;15(2):154-9. Epub 2009 Nov 5.

21) Modulation of a central hypersensitivity by nociceptive input in chronic pain after whiplash injury. Herren-Gerber R, Weiss S, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Di Stefano G, Radanov BP, Curatolo M. Pain Med. 2004 Dec;5(4):366-76.

22) The development of sensory hypoesthesia after whiplash injury. Chien A, Eliav E, Sterling M. Clin J Pain. 2010 Oct;26(8):722-8.

23) The relationship between sensory and sympathetic nervous system and post traumatic stress reaction following whiplash injury, a prospective study. Sterling M, Kenardy J. J Psychosom Res. 2006 Apr;60(4):387-93.

24) Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone

ans Joint Decade 2000- 2010 Task Force on Neck Pain and its Associated Disorders. Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, Carroll LJ, Nordin M, Guzman J, Peloso PM, Holm LW, Côté P, Hogg-Johnson S, Cassidy JD, Haldeman S; Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S123-52. Review.

25) Maintaining a balance: a focus group study on living and coping with chronic whiplash- associated disorder. Krohne K Ihlebaek C. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010, 11: 158

26) Physical therapy and active exercise, an adequate for prevention of late whiplash syndrome? Randomized controlled trial in 200 patients. Vassiliou T, Kaluza G, Putzke C, Wulf H, Schnabel M. *Pain*. 2006 Sep;124(1-2):69-76. Epub 2006 May 11.

27) Recognition of a central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. *Man Ther*. 2010 Apr;15(2):135-41. Epub 2009 Dec 24. Review.

28) Chronic whiplash and central sensitization; an evaluation of the role of a myofascial trigger points in pain modulation Michael D Freeman,^{1,2} Ake Nystrom,³ and Christopher Centeno J *Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2009; 4: 2.

29) Dry needling and exercise for chronic whiplash – a randomised controled trial. Sterling M, Valentin S, Vicenzino B, Souvlis T, Connelly LB.

BMC Musculoskelet Disord. 2009 Dec 18;10:160.

30) Minimizing the source of nociception and its concurrent effect on sensory hypersensitivity: an exploratory study in chronic whiplash patients. Schneider GM, Smith AD, Hooper A, Stratford P, Schneider KJ, Westaway MD, Frizzell B, Olson L. BMC Musculoskelet Disord. 2010 Feb 9;11:29.

31) Cervical lateral glide increases nociceptive flexion reflex threshold but not pressure or thermal pain thresholds in chronic whiplash associated disorders: A pilot randomised trial. Sterling M, Pedler A, Chan C, Puglisi M, Vuvan V, Vicenzino B. Man Ther. 2010 Apr;15(2):149-53. Epub 2009 Nov 1. Krohne K, Ihlebaek C.

32) Psychologic factors are related to some sensory pain thresholds but not nociceptive flexion reflex threshold in chronic whiplash. Sterling M, Hodkinson E, Pettiford C, Souvlis T, Curatolo M. Clin J Pain. 2008 Feb;24(2):124-30.

33) Whiplash, Headache, and Neck Pain: Research-Based Directions for Physical Therapies di Gwendolen Jull, Michele Sterling, Debotah Falla. 2008

34) Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash? A preliminary RCT. Jull G, Sterling M, Kenardy J, Beller E. Pain. 2007 May;129(1-2):28-34. Epub 2007 Jan 10.

35) Patient and clinician treatment preferences do not moderate the effect of exercise treatment in chronic whiplash associated disorders. Stewart MJ, Maher CG, Refshauge KM, Herbert RD, Nicholas MK. Eur J Pain. 2008

Oct;12(7):879-85. Epub 2008 Jan.

36) Interdisciplinary rehabilitation after whiplash injury: an observational prospective outcome study. Angst F, Françoise G, Verra M, Lehmann S, Jenni W, Aeschlimann A. *J Rehabil Med*. 2010 Apr;42(4):350-6.

37) A randomized clinical trial of a comprehensive exercise program for chronic whiplash: trial protocol. Michaleff ZA, Maher CG, Jull G, Latimer J, Connelly LB, Lin CW, Rebeck T, Sterling M. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009 Dec 2;10:149

38) Treatment of whiplash associated disorders—part I: Non invasive interventions. Conlin A, Bhogal S, Sequeira K, Teasell R. *Pain Res Manag*. 2005 Spring;10(1):21-32. Review.

39) Conservative treatment for whiplash. Verhagen AP, Peeters GG, de Bie RA, Oostendorp RA. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001

40) Forebrain- mediated sensitization of central pain pathways: "non specific" pain and new image for MT Zusman M.

41) Developing clinical guidelines for the physiotherapy management of whiplash associated disorder (WAD) Mercer C, Jackson A, Moore A [Chartered Society of Physiotherapy (CSP) (United Kingdom)] *International Journal of Osteopathic Medicine* 2007 Jun-Sep;10(2-3):50-54

42) Characterization of acute whiplash associated disorders. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Jan 15;29(2):182-8.