



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A 2013/2014

Campus Universitario di Savona

La sensibilizzazione centrale nel dolore cronico di spalla: una revisione della letteratura

Candidato:

Gabriele Bassi

Relatore:

Diego Ristori

INDICE

pag

ABSTRACT	2
CAP. 1 – INTRODUZIONE	3
<i>1.1 Razionale/Background</i>	
<i>1.2 Obiettivi</i>	
CAP. 2 – MATERIALI E METODI	8
<i>2.1 Criteri di elegibilità</i>	
<i>2.2 Ricerca e selezione degli studi</i>	
<i>2.3 Processo di acquisizione dati</i>	
<i>2.4 Valutazione del rischio di Bias</i>	
<i>2.5 Summary Measures</i>	
CAP. 3 – RISULTATI	13
<i>3.1 Selezione degli studi</i>	
<i>3.2 Caratteristiche degli studi inclusi</i>	
<i>3.3 Caratteristiche degli studi esclusi</i>	
<i>3.4 Rischio di Bias all'interno degli studi</i>	
<i>3.5 Risultati degli studi</i>	
CAP. 4 – DISCUSSIONE	31
CAP. 5 – CONCLUSIONE	35
CAP. 6 – BIBLIOGRAFIA	36

ABSTRACT

Background: recentemente la sensibilizzazione centrale long term è stata giudicata la principale causa per la mancata risoluzione di alcuni disturbi muscoloscheletrici cronici. Verosimilmente il fenomeno potrebbe essere presente anche nelle problematiche da dolore cronico di spalla.

Obiettivo: determinare se vi siano delle relazioni tra le alterazioni del sistema nocicettivo centrale e il persistere del dolore alla spalla, individuando nei soggetti cronici stati di sensibilizzazione centrale.

Risorse dati: la ricerca è stata effettuata utilizzando i database elettronici: Medline, Google scholar e Cochrane library.

Selezione studi: Sono stati presi in considerazione solo gli studi osservazionali analitici, che hanno incluso soggetti con dolore cronico alla spalla. L'outcome primario era la percezione del dolore, mentre il secondario era la presenza di dolore riferito e di Myofascial muscle trigger points (MTrPs), e l'associazione con variabili psicologiche, livello di disabilità e intensità di dolore.

Risultati: sono stati inclusi 6 studi. Gli articoli sono risultati spesso eterogenei per criteri di inclusione/esclusione dei partecipanti e per le procedure utilizzate nella valutazione della percezione del dolore. Gli studi hanno riportato che nei soggetti con dolore cronico alla spalla è presente un'alterata percezione degli stimoli nocivi rispetto ai controlli.

Conclusioni: C'è una debole evidenza (pochi studi e alcuni di scarsa qualità) a sostegno della presenza della sensibilizzazione centrale nei soggetti con dolore cronico di spalla. Dai risultati della corrente revisione emerge che la sensibilizzazione centrale può essere considerata uno dei motivi per cui in alcuni soggetti, dove i processi di dolore possono essere mediati da una problematica centrale, l'approccio conservativo e chirurgico fallisce.

INTRODUZIONE

RAZIONALE

Il dolore alla spalla è la terza più comune condizione muscolo-scheletrica, con enormi costi socio-economici e con un conseguente effetto negativo sulla capacità del paziente di lavorare e svolgere le attività della vita quotidiana ⁽¹⁾. La sua prevalenza nella popolazione generale si aggira intorno al 67% ^(2, 3).

La prognosi di un soggetto con dolore alla spalla può non essere positiva, con circa il 40% degli individui che continua a presentare dolore dopo 12 mesi ^(4,5). Croft et al ⁽⁶⁾ riportano che circa il 50% dei soggetti manifesta un incompleto recupero della funzionalità a 18 mesi di distanza dall'esordio del problema.

Il trattamento di prima scelta è conservativo; se questo fallisce, il paziente viene sottoposto ad un intervento chirurgico. Sfortunatamente, gli studi randomizzati controllati non hanno dimostrato un beneficio maggiore della chirurgia rispetto al trattamento conservativo ^(7, 8), ragione per cui un gran numero di pazienti continua a soffrire di dolore cronico.

Gli approcci chirurgici e, in secondo luogo, quelli di tipo conservativo sono rivolti alla problematica periferica. Tuttavia non è possibile capire con esattezza da dove origina la percezione del sintomo, data la grande quantità di strutture potenzialmente coinvolte ⁽⁹⁾. Questo perché nel caso di traumi, lesioni e patologie di spalla, i processi infiammatori aumentano la reattività dei nocicettori anche nelle zone limitrofe alla struttura lesa, abbassando la loro soglia di stimolazione, generando allodinia e iperalgesia primaria (un fenomeno noto come sensibilizzazione periferica) ⁽⁹⁾. Ne risulta l'attivazione dei nocicettori in risposta a stimoli non-nocivi, sottosoglia, come un tocco delicato (ad esempio, durante la palpazione) o nei movimenti nel mid-range di spalla (ad esempio, durante i test clinici della spalla).

L'ipersensibilità agli stimoli meccanici può però verificarsi anche al di fuori delle zone sensibilizzate dai processi infiammatori ^(10, 11), fenomeno indicato come iperalgesia secondaria, riflesso del coinvolgimento del sistema nervoso centrale. La sensibilizzazione centrale è definita come, "aumentata reattività dei neuroni nocicettivi nel sistema nervoso centrale ai normali o sottosoglia input afferenti" ⁽¹²⁻¹⁴⁾ e caratterizzata da dolore non solo nella regione anatomica danneggiata o patologica, ma anche in regioni dermatomericamente connesse (dolore riferito). Queste alterazioni nel sistema nervoso centrale contribuiscono alla scarsa specificità del trattamento ^(9,12).

L'iperalgesia secondaria (fenomeno di entità variabile sulla base dei fattori bottom-up e top-down) potrebbe anche diffondersi in aree segmentalmente indipendenti rispetto al metamero midollare originariamente sensibilizzato. In tali casi, la sensibilizzazione centrale non è più limitata ai neuroni del corno dorsale di quel metamero midollare sul quale afferivano le stimolazioni nocicettive provenienti dalla struttura periferica interessata dal processo disfunzionale, ma anche a segmenti midollari vicini per attivazione di sinapsi latenti, cellule gliali e modifiche a livello corticale e sub corticale ⁽¹²⁾.

Nella fase acuta, l'iperalgesia primaria e secondaria costituiscono una risposta adattativa del sistema nervoso, evitando ulteriori danni e quindi facilitando la guarigione del tessuto. Dopo questa fase iniziale, caratterizzata da infiammazione e riparazione tissutale, la sensibilizzazione periferica (nocicettori primari) e quella centrale (neuroni del corno dorsale) dovrebbero ripristinare la loro modalità di sensibilità 'normale', con conseguente instaurarsi del predominio del sistema inibitorio endogeno discendente sul segnale nocicettivo rispetto all'azione facilitatoria nocicettiva ⁽¹⁵⁾.

Il ripristino della normale sensibilità nocicettiva, purtroppo, fallisce in alcuni pazienti. Se la fonte primaria di nocicezione scompare (ad esempio, quando i tessuti sono guariti e la fase infiammatoria si è risolta), l'iperalgesia primaria scompare, ma le medesime manifestazioni possono essere presenti, per via di un mantenimento della iperalgesia secondaria ⁽¹⁵⁾.

Una stimolazione nocicettiva periferica duratura e importante, in associazione ad altri fattori, può causare una mancata risoluzione dello stato di sensibilizzazione dei neuroni del corno dorsale e di tutto il sistema nocicettivo centrale, determinando un mantenimento a lungo termine della sensibilizzazione centrale ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Alcuni studi confermano che le alterazioni nel sistema nervoso centrale e periferico possono giocare un ruolo determinante nel dolore cronico ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ e spiegare il mancato miglioramento dei pazienti nonostante il trattamento e la mancanza di prove di un persistere della patologia.

La sensibilizzazione centrale è stata osservata in soggetti con condizioni di dolore cronico, fibromialgia ⁽¹⁹⁻²³⁾ e dolore temporomandibolare ⁽²⁴⁾, e in condizioni dolorose di un' estremità come epicondilalgia unilaterale ⁽²⁵⁾ e dolore al ginocchio unilaterale ⁽²⁶⁾.

Tuttavia, è importante sottolineare che non tutti i pazienti con dolore cronico hanno sensibilizzazione centrale ⁽²⁷⁾; quindi risulta necessario individuare all'interno della popolazione di soggetti cronici quelli affetti da sensibilizzazione centrale. Per perseguire tale scopo sono stati utilizzati test sperimentali di provocazione del dolore ^(28, 29, 30).

Generalmente negli studi, per valutare l'ipersensibilità allo stimolo meccanico, viene rilevata la PPT (Pressure Pain Threshold ovvero la minima quantità di pressione meccanica necessaria per elicitare una risposta dolorosa)⁽³¹⁾. Per gli studi che valutano, attraverso la PPT, la presenza della sensibilizzazione centrale nelle problematiche di un arto, è fondamentale avere un confronto, con un gruppo di controllo di soggetti sani, per tutte le aree valutate.

Limitarsi a misurare la PPT solo localmente può non fornire informazioni sufficienti. Per poter differenziare la presenza di sensibilizzazione centrale rispetto a quella periferica nel paziente cronico è necessario ottenere le medesime valutazioni nell'estremità non affetta^(28,30,32) ed eventualmente in siti distanti, come il Tibiale anteriore^(33, 34).

Oltre alla PPT sono state indagate diverse modalità, usando stimolazioni termiche: la modulazione condizionata del dolore (CPM) e la suprathreshold heat pain response (SHPR).

La CPM è un tipo di modulazione endogena del dolore^(34, 35, 36) tipicamente indotta da uno stimolo nocivo applicato ad una zona remota del corpo (stimolo condizionante), che provoca l'inibizione del dolore in risposta a un diverso stimolo algico (stimolo Test)⁽³⁶⁾. Ricerche precedenti dimostrano l'utilità predittiva del CPM nell'individuare i soggetti che svilupperanno dolore cronico post-operatorio^(37, 38).

La differenza tra il dolore elicitato dal primo e il secondo stimolo test, con la somministrazione dello stimolo condizionante tra uno e l'altro, viene definito con l'acronimo DNIC (Diffuse Noxious Inhibitory Control). Maggiore è lo DNIC tanto più efficiente sarà il sistema inibitorio endogeno discendente. In alcune categorie, come soggetti con LBP cronico che hanno un'aspettativa negativa o tendono a catastrofizzare, la funzionalità di questo sistema è ridotta, mentre nelle donne, soprattutto durante il ciclo mestruale, il sistema inibitorio è meno efficiente rispetto agli uomini⁽³⁹⁾. Per tutte le procedure sopra descritte è dunque fondamentale considerare variabili socio-demografiche: sesso, età⁽⁴⁰⁾, caratteristiche psicologiche e etnia (la razza caucasica è associata a una più bassa soglia meccanica del dolore^(41,42)).

Gli studi supportano anche la SHPR come strumento predittivo di uno stato di sensibilizzazione centrale⁽⁴³⁾ in una serie di disturbi cronici di dolore^(44,45,21).

L'SHPR valuta la presenza del fenomeno della sommazione temporale (Wind Up). Il Wind up è considerato una manifestazione percettiva di una maggiore eccitabilità centrale^(26,46,47) e consiste in un incremento della percezione del dolore a input afferenti periferici somministrati con una certa frequenza, nonostante questi siano costanti o addirittura ridotti⁽²¹⁾. Questo fenomeno è

presente nel soggetto con sensibilizzazione centrale sia acuto che cronico. Nel soggetto sano non si verifica.

Le misure dinamiche, come la SHPR (utilizzata in uno studio su soggetti con dolore alla spalla)⁽⁴⁸⁾, sono pensate per “catturare” in maniera efficace la capacità modulatoria del dolore del sistema nervoso centrale in confronto con misure statiche (es soglia e tolleranza)⁽²⁸⁾.

Coronado RA⁽³²⁾ ha notato che le risposte provenienti da stimoli termici e pressori presentavano esiti discordanti: si evidenziavano differenze tra i due lati dei pazienti con problematica unilaterale della spalla solo con lo stimolo meccanico. L'autore suggerisce, dunque, la necessità di utilizzare molteplici modalità di stimolo test per valutare lo stato di sensibilizzazione del soggetto^(49,50).

Altre stimolazioni termiche sono la soglia termica (la minima quantità di calore necessario per elicitare una risposta dolorosa) e la tolleranza termica (il massimo dolore sopportabile, generato dallo stimolo termico).

Per rilevare la presenza di sensibilizzazione centrale, in aggiunta alle prove sperimentali di evocazione del dolore appena descritte, è possibile ricorrere all'indagine dei Myofascial Trigger Points (MTrPs) e del dolore riferito.

Il dolore alla spalla attribuito a sindrome da impingement sub acromiale è spesso associato a dolore localizzato in siti remoti⁽⁵¹⁾, come nell'avambraccio, rispetto al sito della presunta patologia primaria⁽²⁹⁾.

Nell'area di dolore riferito, alcuni pazienti con condizioni dolorose muscolo-scheletriche hanno accusato una maggiore sensibilità agli stimoli dolorosi^(52,37,53). Queste rappresentano manifestazioni periferiche della presenza di sensibilizzazione centrale. Clinicamente, la sensibilizzazione centrale potrebbe essere rilevata dall'ipersensibilità agli stimoli periferici e dal dolore riferito⁽⁵⁴⁾.

Un esempio di dolore riferito è quello manifestato dai MTrPs attivi⁽⁵⁵⁾. Diversi studi hanno dimostrato che MTrPs attivi sono legati a differenti sindromi dolorose croniche come il neck pain⁽⁵⁶⁾, cefalea miotensiva^(57,58,59), epicondilalgia⁽²⁵⁾, e l'emicrania⁽³⁴⁾. Il dolore suscitato dai TrPs muscolari attivi riproduce i modelli di dolore associati a queste patologie.

Nella cefalea miotensiva la formazione di MTrPs attivi è imputabile alla presenza della sensibilizzazione centrale⁽⁵⁷⁾. Il fenomeno della sensibilizzazione centrale, coinvolgendo il segmento midollare, altera l'attività muscolare bilateralmente, generando la distribuzione diffusa del dolore caratteristica della cefalea miotensiva⁽⁵⁸⁾.

Fernandez-Carnero J ha constatato la presenza bilaterale dei Mtrps attivi in quei soggetti con epicondilalgia unilaterale che più di altri mostravano alti livelli di iperalgesia ⁽²⁵⁾.

Grazie agli strumenti valutativi descritti, è stato possibile confermare la presenza di sensibilizzazione centrale long term in diversi distretti corporei. Risulta pertanto necessario capire se il fenomeno incide anche all'interno dei soggetti con dolore cronico alla spalla. Al tal scopo N. Sanchis ⁽⁶⁰⁾ ha redatto una revisione sistematica. L'autore ha preso in esame soggetti cronici e acuti. In questi ultimi tuttavia la sensibilizzazione centrale è sempre presente in seguito ai processi infiammatori nel sito di lesione. Questo potrebbe aver comportato una sovrastima dei risultati, compromettendo la stima dell'effettiva presenza della sensibilizzazione centrale nei cronici. Inoltre la sensibilizzazione centrale ricopre un ruolo diverso nei due sottogruppi: nei soggetti acuti è un fenomeno fisiologico, conseguente all'impairment periferico (da cui provengono i segnali nocicettivi); mentre nei soggetti cronici una sua mancata risoluzione potrebbe essere la ragione per cui il dolore permane, nonostante un impairment periferico ridotto o assente.

OBIETTIVO

Il presente elaborato intende indagare l'esistenza del fenomeno della sensibilizzazione centrale anche nei pazienti con dolore cronico alla spalla. In tal modo verrebbe così fornita una spiegazione plausibile alla scarsa efficacia del trattamento chirurgico e conservativo rivolto all'impairment periferico in alcuni soggetti cronici.

MATERIALI E METODI

Per rispondere al quesito è stata condotta una revisione della letteratura scientifica.

CRITERI DI ELEGIBILITA'

Gli studi, per poter essere inclusi nella revisione, dovevano possedere le seguenti caratteristiche:

PAZIENTI

I soggetti dovevano essere di maggiore età e con dolore cronico alla spalla, unilaterale, da almeno 2 mesi.

Sono stati esclusi gli articoli che consideravano soggetti con le seguenti patologie, caratterizzate da un quadro sintomatologico e da un decorso specifico, come le fratture di spalla, la rottura completa della cuffia dei rotatori, le sindromi radicolari di origine cervicale, i disturbi del SNC, le neoplasie, le lesioni strutturali rilevanti, le malattie sistemiche e le lesioni SLAP (tipo 3 e 4 classificazione Snyder). Sono stati inclusi gli studi che si occupavano di patologie minori, come tendinopatie, lesioni tendinee parziali, impingement sub acromiale (SIS) e altre, responsabili di un quadro clinico aspecifico, presenti anche in soggetti asintomatici e non ritenute come cause possibili di una cronicizzazione del dolore alla spalla.

EVENTO

Gli studi dovevano esaminare o rilevare il fenomeno della sensibilizzazione centrale (SC) attraverso l'individuazione di un'alterata percezione dolorosa. Per sostenere l'ipotesi di presenza di SC, sono stati presi in considerazione altri fattori come l'individuazione dei Myofascial Trigger Points (MTrPs), il dolore riferito, le variabili psicologiche, l'intensità di dolore e il livello di disabilità.

OUTCOME PRIMARIO

La percezione del dolore da parte del soggetto, misurata con Pressure Pain Threshold (PPT) , Tolleranza termica (TT), Soglia termica (ST), Suprathreshold Heat Pain Response (SHPR) e Modulazione condizionata del dolore (CPM).

OUTCOME SECONDARIO

- MTrPs,
- Dolore riferito;
- Caratteristiche psicologiche, sintomi depressivi e catastrofizzazione del dolore;
- Intensità del dolore;
- Disabilità;

STUDI

Ci si è limitati agli studi di tipo osservazionale, indicati per rilevare la presenza di un fenomeno in una popolazione di soggetti, in particolare quelli analitici. Sono stati esclusi gli studi osservazionali descrittivi per il minor livello qualitativo. Era fondamentale, per gli studi trasversali, avere un gruppo di controllo di soggetti sani, al fine di dimostrare la presenza di stati di sensibilizzazione aumentata.

Era necessario che gli studi fossero in lingua inglese, con il full text disponibile e sulla specie umana. Non sono stati posti limiti per la data di pubblicazione.

RICERCA DEGLI STUDI

La ricerca bibliografica è stata condotta usando i seguenti database:

- MEDLINE
- COCHRANE LIBRARY
- GOOGLE SCHOLAR.

MEDLINE

Su Medline sono stati usati:

- operatori booleani AND, OR e NOT.
- Mesh Terms e il termine libero "dyskinesia scapular".

La stringa di ricerca utilizzata è stata:

(Shoulder Impingement Syndrome OR rotator cuff OR dyskinesia scapular OR (shoulder AND ((pain OR Bursitis OR labral injury OR Joint Instability OR Tendinopathy OR Myofascial Pain Syndromes))) AND ((Pain AND (chronic OR intractable OR threshold))) OR Central Nervous System Sensitization OR Hyperalgesia) NOT (fracture OR nerve injury OR animals)

Limiti:

- Non sono stati posti limiti riguardanti la data di pubblicazione;
- Non sono stati posti limiti riguardanti l'età, in quanto l'impostazione del limite "All Adult: 19+ years" su PubMed sembrava escludere i soggetti tra i 18 e i 19 anni.
- La ricerca è stata limitata agli studi riguardanti la specie umana. Nonostante l'applicazione di questo filtro, venivano comunque riportati nei *records* studi riguardanti gli animali, di conseguenza il termine "animals" è stato introdotto nella stringa.
- La ricerca è stata ulteriormente limitata agli studi in lingua inglese e reperibili in full text.

COCHRANE LIBRARY E GOOGLE SCHOLAR

Le parole chiave usate su Medline sono state usate singolarmente e in combinazione su questi database.

ULTERIORI STUDI

Al fine di individuare ulteriori studi, su Medline è stata condotta un'altra ricerca manuale utilizzando le references degli articoli incerti e le funzioni "articoli dello stesso autore" e "articoli correlati". Sono state consultate le riviste elettroniche contenenti studi incerti, revisioni narrative e sistematiche inerenti.

SELEZIONE DEGLI STUDI

La selezione degli studi è stata effettuata da un unico revisore. Dopo una prima lettura dei titoli e dell'*abstract* sono stati esclusi gli articoli non attinenti al tema della revisione. Gli articoli incerti sono stati letti completamente ed esclusi quelli non attinenti e non rispondenti ai criteri d'inclusione/esclusione.

PROCESSO DI ACQUISIZIONE DATI

Al fine di facilitare le analisi degli studi inclusi e il loro confronto, è stata redatta una tabella contenente informazioni rispetto al disegno di studio, il numero di soggetti considerati con i

relativi criteri d'inclusione, le misure usate per quantificare l'aumentato stato percettivo agli stimoli nocivi e i risultati ottenuti dai soggetti alle misurazioni.

I dati sono stati estratti da un unico revisore. Non sono stati contattati gli autori per ottenere informazioni rispetto ai dati mancanti.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS

I *critical appraisal tools* per gli studi osservazionali, come checklist e scale, hanno una scarsa capacità analitica nel determinare la qualità di uno studio e non forniscono indicazioni precise rispetto alla sua variabilità esterna e interna ⁽⁶³⁾.

Dunque, per la valutazione qualitativa della validità interna degli studi osservazionali si è deciso di prendere come riferimento "STARD e STROBE statement". Questi, pur nascendo come strumenti di "reporting" degli studi osservazionali, forniscono un elenco degli elementi cardine su cui soffermarsi per valutare la qualità metodologica di un lavoro scientifico ⁽⁶⁴⁾.

Non è stata eseguita un'indagine del *selective reporting bias*.

SUMMARY MEASURES

Non è stata svolta una metanalisi dei dati; la valutazione degli studi è di tipo qualitativo.

OUTCOME PRIMARIO

L'iperalgia, nelle prove PPT, TT, ST, SHPR e CPM doveva essere dimostrata con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra le medie dei valori, del gruppo di soggetti con dolore alla spalla e del gruppo di controllo.

L'ipotesi di SC veniva avvalorata se tra il gruppo "dolore alla spalla" e il gruppo di "controllo" erano presenti:

- una media significativamente inferiore (PPT, TT, ST) della spalla non affetta rispetto alla spalla dei controlli sani;
- una media significativamente inferiore (PPT, TT, ST) per il gruppo "dolore alla spalla" rispetto ai controlli per la zona periferica alla spalla;

- per la SHPR e la CPM, una media della risposta dolore (VAS) significativamente superiore (SHPR) e significativamente inferiore (CPM) nel gruppo “dolore alla spalla” o “non migliorati” al trattamento chirurgico rispetto ai controlli sani o ai “migliorati” al trattamento chirurgico.

OUTCOME SECONDARI

L’ipotesi di SC veniva avvalorata se tra il gruppo “dolore alla spalla” e gruppo di “controllo” erano presenti:

- media del numero di MTrPs attivi e latenti significativamente superiore nella spalla non affetta rispetto alla spalla dei controlli sani;
- numero di soggetti con dolore riferito significativamente superiore nei “non migliorati” rispetto ai “migliorati” al trattamento chirurgico;

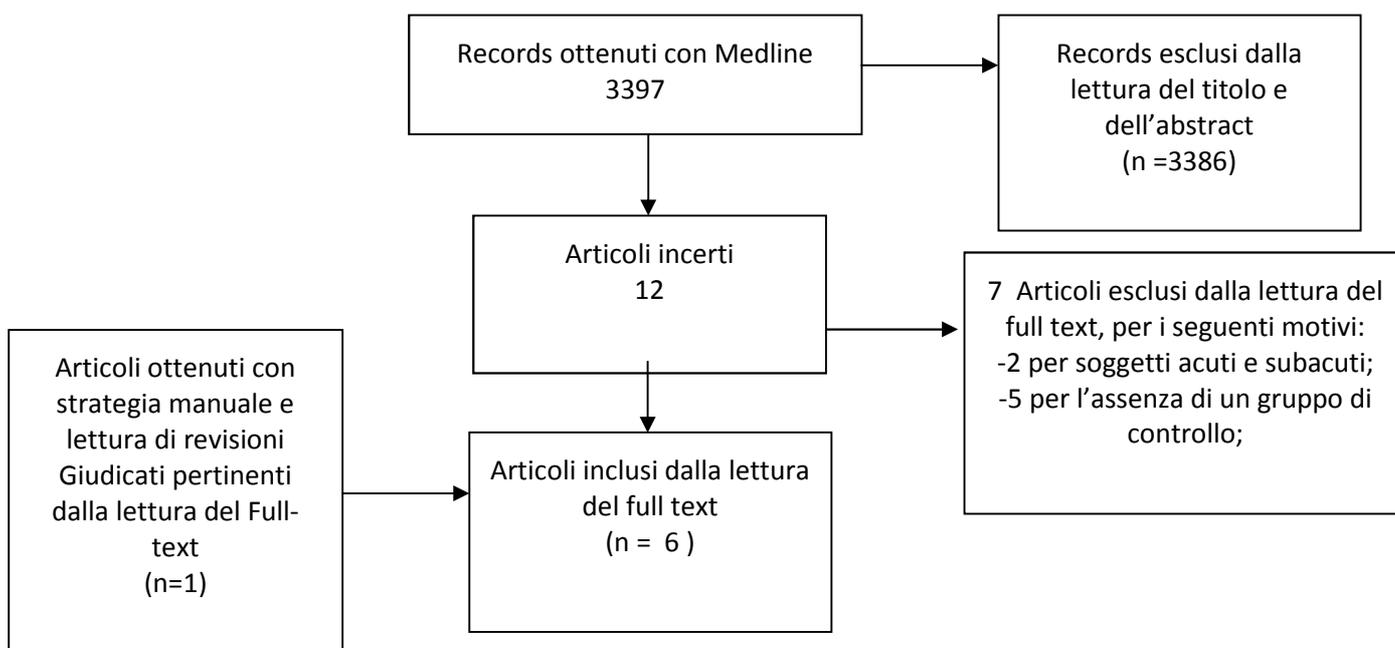
I punteggi peggiori ai questionari psicologici, l’elevata intensità di dolore e l’elevato livello di disabilità venivano considerati indicatori di SC se mostravano associazione statisticamente significativa con i soggetti che erano stati ritenuti sensibilizzati centralmente sulla base degli indici primari (PPT e SHPR).

RISULTATI

SELEZIONE DEGLI STUDI

Con la stringa di ricerca sono stati ottenuti 3397 records. È stata fatta una prima analisi sulla base del titolo e dell'abstract e solo 13 articoli sono stati ritenuti utili per perseguire lo scopo della revisione. Di questi è stata effettuata la lettura del full text e 7 articoli, non rispondenti ai criteri di inclusione, sono stati esclusi.

L'intero processo di selezione degli studi viene riportato nella *flow chart*.



CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

TIPI DI STUDI

4 studi ^(67,68,69,70) erano cross-sectional, mentre 2 ^(65,66) erano longitudinali prospettici.

Gli studi cross-sectional confrontavano i risultati dei pazienti con un gruppo di controllo di soggetti sani.

Gli studi longitudinali di corte prospettici avevano un periodo di follow up della durata di 3 mesi per entrambi ^(65,66) e di 6 mesi solo per quello di Valencia ⁽⁶⁶⁾.

Gwilym ⁽⁶⁵⁾ ha fatto un'analisi iniziale tra i pazienti e i controlli sani e, successivamente all'intervento chirurgico, ha confrontato i dati ricavati prima dell'intervento, dei soggetti "migliorati" con i "non migliorati".

Un'analisi simile tra soggetti "migliorati" e "non migliorati" all'intervento chirurgico è stata fatta da Valencia ⁽⁶⁶⁾.

Tutti gli studi sono stati approvati dal comitato etico e hanno ottenuto il consenso informato da parte dei partecipanti.

PARTECIPANTI

Gli studi inclusi avevano coinvolto 223 soggetti con dolore alla spalla.

I principali criteri di inclusione erano:

- l'età, superiore ai 18 anni ⁽⁶⁵⁻⁷⁰⁾.
- Dolore solo alla spalla, unilaterale ⁽⁶⁵⁻⁷⁰⁾. Il dolore doveva essere uguale o superiore a 4 sulla VAS 0-10 ^(68,69).
- Essere in lista per l'intervento in artroscopia ^(67,66), in particolare di decompressione subacromiale ⁽⁶⁵⁾.
- Diagnosi di shoulder impingement syndrome (SIS), solo per alcuni studi ^(65,68-70), ma solo 2 hanno riportato i criteri per stabilire la condizione: la positività al test di Neer e Hawkins ⁽⁶⁹⁾ e la positività ad almeno un test per l'impingement associata a dolore durante l'elevazione dell'arto o alla rotazione esterna con la spalla a 90° sul piano coronale ⁽⁷⁰⁾. I rimanenti 2 studi ^(65,68) non hanno specificato alcun parametro per identificare i soggetti SIS.
- Soggetti con dolore alla spalla, che poteva essere coesistente a una tendinopatia e/o lesione parziale cuffia rotatori, lesione SLAP e capsulite adesiva ^(66,67).
- Durata dei sintomi: tre mesi ⁽⁶⁹⁾ sei mesi ⁽⁶⁸⁾, una settimana ⁽⁷⁰⁾. Gli studi non menzionati non hanno espresso limiti riguardo alla durata dei sintomi.

Anche rispetto ai criteri di esclusione si evidenzia un'importante variabilità tra gli studi.

Gli studi hanno escluso soggetti con:

- tumore ^(66,67);
- infezione ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾;

- fratture alla spalla coinvolta ^(66,67,69);
- artrite reumatoide ^(66,67);
- storia di osteoartrosi alla spalla ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾;
- problemi renali e gastrointestinali ^(66,67);
- rottura completa della cuffia rotatori ^(65,66) e lesioni tendinee ⁽⁷⁰⁾;
- problematiche psichiatriche ^(66,67) e depressione ⁽⁷⁰⁾;
- dolore cronico in altre sedi ^(66,67,68), fibromialgia e problemi sistemici ^(69,70);
- problematiche neurologiche periferiche ^(65,67,69,70);
- soggetti che avevano effettuato chirurgia alla spalla affetta ⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾;
- soggetti che avevano svolto iniezioni di steroidi e trattamenti conservativi alla spalla e al collo ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾;
- gravidanza, insorgenza traumatica dei sintomi, storie di infortunio alla spalla, lassità legamentosa (positività Sulcus test e apprehension test) e indice di massa corporea > 28 kg / m² ⁽⁷⁰⁾.

La tabella seguente (tab.1) mostra i criteri di inclusione/esclusione per i soggetti con dolore alla spalla di ciascuno studio. Il pallino nero indica la presenza del criterio.

Tabella 1: CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE DEI SOGGETTI CON DOLORE ALLA SPALLA

Legenda: Il pallino nero indica la presenza del criterio

CRITERI INCLUSIONE	Coronado ⁽⁶⁷⁾	Tracy Maria Paul ⁽⁶⁸⁾	Amparo Hidalgo-Lozano ⁽⁶⁹⁾	Alburquerque-Sendin ⁽⁷⁰⁾	Gwilym ⁽⁶⁵⁾	Valencia ⁽⁶⁶⁾
Dolore alla spalla uguale o superiore a 4 sulla VAS 0-10		•	•			
Essere in lista per l'intervento in artroscopia	•				•	•
SIS		•	•	•	•	
Capsulite adesiva SLAP	•					•
Durata sintomi		•	•	•		
CRITERI ESCLUSIONE						
tumore	•					•
infezione	•	•				•
fratture alla spalla coinvolta	•		•			•
artrite reumatoide	•					•
osteoartrosi alla spalla	•				•	•
problemi renali e gastrointestinali	•					•
rottura completa della cuffia rotatori					•	•
lesioni tendinee				•		
problematiche psichiatriche	•					•
depressione				•		
dolore cronico in altre sedi	•	•				•
fibromialgia e problemi sistemici			•	•		
Precedente chirurgia	•	•	•	•		•
problematiche SNP	•		•	•	•	
steroidi e trattamenti conservativi			•	•		

Nei gruppi di controllo degli studi⁽⁶⁵⁻⁷⁰⁾ sono stati esclusi i soggetti:

- con dolore alla spalla recente^(65,68) e al collo^(67,69);
- con problemi agli arti superiori^(67,70);
- che assumevano attualmente farmaci per il dolore^(67,69);
- con una precedente storia di chirurgia della spalla⁽⁶⁷⁾;
- affetti da dolore subacuto cronico in altre sedi⁽⁶⁸⁾;
- che eseguivano esercizi di resistenza per l'arto superiore⁽⁶⁷⁾;
- con problemi sistemici^(68,69).

OUTCOME E MISURE

Le valutazioni sono state eseguite al baseline, a 24 /48 ore ^(66,67) e a quattro settimane ⁽⁶⁵⁾ dall'intervento chirurgico, al 3 mese ^(65,66) e al 6 mese ⁽⁶⁶⁾ post intervento.

Outcome primario: La percezione del dolore è stata indagata in tutti gli studi. Per determinarla sono state valutate: la sensibilità dolorifica pressoria, attraverso il rilevamento della PPT (ad eccezione dello studio di Valencia ⁽⁶⁶⁾) e la sensibilità termo-algesica mediante il rilevamento della TT, della ST, del SHPR ^(66,67) e del CPM ⁽⁶⁶⁾.

La PPT è stata misurata nei soggetti con dolore alla spalla a livello della spalla affetta, della controlaterale sana ^(65,67,68,70), del massetere ⁽⁶⁷⁾, delle articolazioni zigoapofisarie di C5-C6 ⁽⁷⁰⁾ e del terzo prossimale del ventre muscolare del tibiale anteriore ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾. I valori di PPT ottenuti dai pazienti sono stati confrontati con quelli dei controlli ottenuti sulle stesse sedi.

Solo Amparo Hidalgo-Lozano ⁽⁶⁹⁾ non ha rilevato la PPT sul lato controlaterale a quello affetto nei soggetti con dolore.

La TT, espressa in °C e NPRS (Numerical Pain Rating Scale) da 0-10, e la ST, espressa in °C, nello studio di Coronado ⁽⁶⁷⁾ sono state entrambe misurate sulla superficie volare dell'avambraccio bilateralmente. La ST è stata utilizzata anche da Valencia ⁽⁶⁶⁾.

Coronado ⁽⁶⁷⁾ e Valencia ⁽⁶⁶⁾ hanno utilizzato la SHPR, i cui valori venivano espressi con la VAS (da 0 a 100) misurata all'eminanza tenar bilateralmente.

Solo lo studio di Valencia ⁽⁶⁶⁾ ha indagato la CPM, misurata su entrambi gli arti superiori, i cui valori venivano espressi con la VAS (da 0 a 100).

Outcome secondari

L'indagine dei MTrPs è stata svolta da due studi ^(69,70).

- Ricerca di TrPs muscolari attivi e latenti bilateralmente in entrambi i gruppi a carico dei muscoli: trapezio superiore, elevatore della scapola, sovraspinoso, sottospinoso, sottoscapolare, scaleni, deltoide medio, piccolo pettorale, capo lungo del bicipite brachiale e serrato anteriore. Albuquerque-Sendin ⁽⁷⁰⁾.
- MTrPs sono stati individuati solo sull'arto affetto, che era il destro per tutti, nei controlli solo sul destro, nei muscoli elevatore della scapola, sopraspinato, infraspinato, sottoscapolare, gran

pettorale e bicipite brachiale. Sono stati identificati quelli attivi e quelli latenti. Amparo Hidalgo-Lozano ⁽⁶⁹⁾.

Il dolore riferito lungo l'arto superiore affetto è stato giudicato come criterio di sensibilizzazione centrale solo da Gwilym ⁽⁶⁵⁾.

Le variabili psicologiche, sintomi depressivi e catastrofizzazione del dolore sono state misurate:

- da Coronado ⁽⁶⁷⁾ con tre questionari: Fear of Pain Questionnaire (FPQ-9), Pain Catastrophizing Scale (PCS) and Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK-11).
- da Valencia ⁽⁶⁶⁾ con il Patient Health Questionnaire (PHQ-9) e la Pain Catastrophizing Scale (PCS);

L'intensità del dolore alla spalla è stata misurata in questo modo:

- Brief Pain Inventory (BPI), che includeva la somministrazione della NPRS da 0-10 per valutare la peggiore e la minore, nelle ultime 24 ore e l'attuale intensità di dolore ^(66,67);
- PainDETECT e NPRS (da 0 a 10) ⁽⁶⁵⁾.

La disabilità è stata valutata con le scale DASH ⁽⁶⁶⁾ e OSS ⁽⁶⁵⁾.

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI ESCLUSI

Alcuni studi potenzialmente eleggibili dalla lettura dell'abstract sono stati esclusi in seguito alla lettura del fulltext, poiché avevano considerato soggetti acuti e subacuti ^(71,72) e per l'assenza di un gruppo di controllo di soggetti sani, rendendo impossibile ogni tipo di riflessione sulla presenza di sensibilizzazione centrale ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS

Sono stati esaminati gli items di reporting per gli studi osservazionali, secondo STROBE e STARD, come spunto per individuare lacune metodologiche al fine di giudicare la qualità degli studi.

1) IL RECLUTAMENTO DEI PARTECIPANTI E I CRITERI INCLUSIONE/ESCLUSIONE SONO STATI BEN DEFINITI?

Alcuni studi hanno specificato i criteri di inclusione e di esclusione per tutti i partecipanti, cosa che non è accaduta per il gruppo di controllo negli studi di Albuquerque-Sendin⁽⁷⁰⁾ e Gwilym⁽⁶⁵⁾.

Per gli studi di Gwilym⁽⁶⁵⁾ e di Tracy Maria Paul⁽⁶⁸⁾ non sono stati riportati i criteri e le informazioni sulla diagnosi di SIS, considerando inoltre che il reclutamento dei soggetti è stato effettuato da cliniche e specialisti diversi⁽⁶⁸⁾.

2) SONO STATE CONSIDERATE TUTTE LE VARIABILI CONOSCIUTE CHE POTREBBERO MODIFICARE I RISULTATI?

Per quanto riguarda i soggetti con dolore alla spalla, gli studi che hanno considerato un maggior numero di variabili importanti sono stati quelli di Coronado⁽⁶⁷⁾ e di Valencia⁽⁶⁶⁾. Tuttavia Coronado⁽⁶⁷⁾ non ha preso in esame, come altri studi⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾, la presenza di lesioni tendinee, in particolare quelle a tutto spessore, utilizzate da Gwilym⁽⁶⁵⁾ e da Valencia⁽⁶⁶⁾, che potrebbero incidere sui risultati.

Avere dolore cronico in altre sedi, aspetto fondamentale, non è stato menzionato in alcuni studi^(65, 69,70).

Le variabili psicologiche, come tante altre patologie specifiche di spalla, sono state indagate solo dagli studi di Coronado⁽⁶⁷⁾ e di Valencia⁽⁶⁶⁾. Lo studio di Albuquerque-Sendin⁽⁷⁰⁾ ha escluso a priori i soggetti con impairment psicologici, ossia quei pazienti maggiormente a rischio per la presenza della sensibilizzazione centrale.

La cronicità dei sintomi come criterio di inclusione, espresso con la durata dei sintomi, è stata considerata solo da alcuni studi^(68,69). Gli studi restanti hanno di conseguenza incluso alcuni soggetti acuti^(65-67,70).

Solamente 2 studi per i controlli sani hanno escluso la presenza di dolore cronico in altre sedi⁽⁶⁸⁾ e di problemi sistemici^(68,69).

L'etnia dei soggetti è stata considerata solo da due studi^(66,68).

3) STRUMENTI E MISURE UTILIZZATE

Gli strumenti e le misure utilizzate per indagare la sensibilizzazione centrale erano adeguati e ben descritti, ad eccezione dello studio di Gwilym⁽⁶⁵⁾, in cui non è stata spiegata adeguatamente la stimolazione a 256 mN. Non si comprende pienamente se venga somministrato un unico stimolo o un treno di stimoli come contenuto nello studio⁽⁷⁷⁾ a cui questo fa riferimento.

4) VALUTATORI IN CIECO?

I valutatori erano in cieco rispetto alla collocazione dei soggetti nei gruppi e al feedback del soggetto durante la valutazione dei MTrPs ^(69,70);

Nello studio di Tracy Maria Paul ⁽⁶⁸⁾ i valutatori erano a conoscenza della collocazione dei soggetti nei gruppi, ma erano all'oscuro del tasso di pressione applicata. Nello studio di Valencia ⁽⁶⁶⁾ i valutatori erano in cieco rispetto alle caratteristiche cliniche e psicologiche dei soggetti esaminati. Non sono presenti informazioni negli studi di Gwilym ⁽⁶⁵⁾ e di Coronado ⁽⁶⁷⁾.

5) SONO STATE PRESE DELLE MISURE PER RIDURRE I BIAS DI VALUTAZIONE?

La procedura valutativa viene riportata nel dettaglio negli studi. I valutatori sono stati formati per eseguire la procedura in maniera standardizzata. La somministrazione degli stimoli era alternata tra un lato e l'altro o si aspettavano almeno 30 secondi tra una prova e l'altra. In questo modo vi era un tempo sufficiente per limitare al massimo i fenomeni di accomodamento.

Gwilym ⁽⁶⁵⁾ non descriveva la procedura di somministrazione del QST e c'era solo un valutatore.

6) NUMERO DI SOGGETTI RECLUTATI

Coronado ⁽⁶⁷⁾ e Valencia ⁽⁶⁶⁾ hanno reclutato un buon numero di soggetti, rispettivamente 60 ⁽⁶⁷⁾ e 78 ⁽⁶⁶⁾ per gruppo.

Tracy Maria Paul ⁽⁶⁸⁾ e Albuquerque-Sendin ⁽⁷⁰⁾ hanno reclutato mediamente 30 soggetti per gruppo.

In due studi ^(65,69) il numero di soggetti era estremamente esiguo: 12 pazienti ⁽⁶⁹⁾ e 17 pazienti ⁽⁶⁵⁾.

7) C'E' DIFFERENZA NELLE VARIABILI TRA I GRUPPI DI SOGGETTI?

Per gli studi cross-sectional non erano presenti differenze statisticamente significative per le variabili demografiche considerate, ad eccezione dello studio di Tracy Maria Paul ⁽⁶⁸⁾ dove c'erano delle diversità al baseline per età, sesso e etnia. Per l'etnia è stata effettuata un'analisi a parte, mentre per le altre variabili sono stati usati strumenti statistici.

8) I DIVERSI CONFRONTI STATISTICI RILEVANTI VENGONO DESCRITTI E RIPORTATI IN MODO DETTAGLIATO?

Non tutti i confronti nei risultati sono stati riportati in maniera chiara o considerati ^(65,70).

9) L'ESCLUSIONE DI ALCUNI SOGGETTI PUO' ESSERE FONTE DI BIAS?

Sono state perse alcune informazioni riguardanti i questionari BPI e DASH. Questi soggetti sono stati esclusi dalle analisi ⁽⁶⁶⁾.

Alcuni soggetti sono stati successivamente esclusi per diversi motivi ⁽⁶⁵⁾.

10) SONO STATI INDIVIDUATI DURANTE LO STUDIO SOGGETTI NON RISPONDENTI AI CRITERI DI INCLUSIONE E NE E' STATO TENUTO CONTO NELLE ANALISI STATISTICHE?

I risultati dei due pazienti con lesione completa del sovraspinato, individuata durante l'intervento, non sono stati analizzati a parte ⁽⁶⁵⁾.

RISULTATI DEGLI STUDI

Per ogni studio incluso è stata redatta una tabella, nella quale viene riportato:

- la tipologia di studio;
- le caratteristiche dei partecipanti:
 - numero soggetti
 - sesso
 - età
 - durata dei sintomi
- gli outcome, con le relative misure, suddivisi in:
 - primari
 - secondari
- I risultati delle misurazioni effettuate;
- la qualità degli studi, nella quale sono stati riportati i criteri non soddisfatti, secondo l'ordine numerico utilizzato nella sezione valutazione dei bias.

DISEGNO DI STUDIO	Cross-sectional
PARTECIPANTI	-58 soggetti "Shoulder Pain" (SP) (41 maschi e 16 femmine, di età 32,3+/-11,6 anni, con dolore da 75,1 +/- 81,9 settimane); -56 controlli sani (40 maschi e 21 femmine, di età 28,7+/-8,4); Non differenze per età e sesso (P>0,015 IC: 97%)
OUTCOME	<i>Outcome primario:</i> La percezione del dolore, indagata con PPT (spalla e massetere), ST,TT (misurate sulla superficie volare dell'avambraccio bilateralmente) e SHPR (misurata all'eminenza tenar); Gli indici di sensibilizzazione centrale (CSI) sono stati creati con le PPT medie (CSI-PPT) e la media delle SHPR (CSI-SHPR) in base alle differenze bilaterali tra i SP rispetto ai sani. <i>Outcome secondari:</i> intensità dolore indagato con BPI e le variabili psicologiche indagate con FPQ-9, PCS e TSK-11;
RISULTATI	<i>Outcome primario: PPT</i> -PPT spalla inferiori (p <0,015 IC97%) sul lato colpito (4.7 ± 2.9 kg/ cm ²) rispetto al lato non interessato (5.1 ± 3.0 kg/ cm ²) dei SP; PPT inferiori su entrambe le spalle dei SP rispetto al lato di controllo dei soggetti sani (5.8 ± 1.9 kg/ cm ²); -PPT massetere inferiori (p <0,015) per il lato affetto (1.7 ± 0.9 kg/ cm ²) dei SP rispetto al lato di controllo (1.9 ± 0.5 kg/ cm ²) dei soggetti sani; nessuna differenza nelle PPT al massetere tra lati dei SP (p = 0,269) e tra il lato non affetto (1.8 ± 1.0 Kg/ cm ²) e quello di controllo dei sani (p = 0.020); 31 dei SP avevano un valore di CSI-PPT al di sotto del 25 °percentile del campione sano e sono stati considerati centralmente sensibilizzati. <i>Outcome primario: ST,TT e SHPR</i> -Non differenze nella ST tra i lati dei SP (p = 0,669), tra il lato malato e sul lato di controllo dei sani (p = 0.233), o tra il lato non interessato e lato di controllo dei sani (p = 0,177).

	<p>- non differenze di temperatura per la TT tra i lati dei SP ($p = 0,642$), tra il lato malato e il lato di controllo dei sani ($p = 0,792$), o tra il lato non affetto e il lato di controllo dei sani ($p = 0,642$). Non differenze per NRS tra i lati dei SP ($p = 0,781$), o tra l'interessato ($p = 0,112$) e lato non affetto ($p = 0,119$) rispetto al lato di controllo;</p> <p>-Non differenze tra i due lati dei SP nella SHPR ($p = 0,071$). SHPR maggiori, tra il lato colpito ($p < 0,015$) e il lato non affetto ($p < 0,015$) rispetto ai sani.</p> <p>21 con SP avevano valori di CSI-SHPR sopra del 75 ° percentile del campione sano e sono stati considerati centralmente sensibilizzati.</p> <p><i>Outcome secondari</i></p> <p>intensità dolore indagato con BPI:</p> <p>-Pre-intervento punteggi medi BPI gruppo SP: peggiore 5,4+/- 2,6, minore 1,6 +/-1,8 corrente 2,9+/- 2,4.</p> <p>Nessuna associazione ($p > 0,015$) tra BPI Pre-intervento con i tra i 31 soggetti CSI-PPT/SHPR</p> <p>variabili psicologiche indagate con FPQ-9, PCS e TSK-11;</p> <p>-Non differenze ($p > 0,015$) nei valori dei FPQ-9 e PCS tra controlli sani e SP;</p> <p>-TSK-11 nei SP (24,8+/- 5,4), superiore ($p < 0,015$ IC: 97%) rispetto ai sani (18,3+/- 5,2);</p> <p>Associazione significativa solo tra i 31 soggetti CSI-PPT con i punteggi della TSK-11 ($p < 0,015$). L'associazione tra CSI-PPT e PCS ($p = 0,021$) vicino alla significatività statistica.</p>
QUALITA'	<p>Punto 2: non vengono considerate alcune variabili importanti, in particolare l'esclusione di lesioni tendinee a tutto spessore e di pazienti acuti/subacuti.</p> <p>Punto 4: non viene riportata la cecità dei valutatori;</p>

DISEGNO DI STUDIO	Cross-sectional
PARTECIPANTI	<p>-31 soggetti con “shoulder impingement syndrome” (SIS) (15 maschi e 16 femmine, di età 51,7 +/- 10 anni, con dolore da più di 6 mesi; 16 soggetti di etnia caucasica);</p> <p>-31 controlli sani (10 maschi e 21 femmine, con età 39,5 +/- 10,9 anni; 29 soggetti di etnia caucasica)</p> <p>Non differenze per sesso (p=0,2 95% IC); differenze per età (p<0,02 95% IC) e per etnia (p<0,001 95% IC).</p>
OUTCOME	<i>Outcome primario:</i> La percezione del dolore, indagata con PPT su entrambe le spalle e a livello del tibiale anteriore controlaterale dei soggetti.
RISULTATI	<p>Outcome primario: PPT significativamente più basse (p<0,05) per i soggetti con SIS in tutte le sedi testate rispetto ai controlli:</p> <ul style="list-style-type: none"> -una differenza di 1,4 kg / cm² (95% CI 1,2-1,5) per la spalla colpita; -una differenza di 0,7 kg / cm² (95% CI 0,5-0,9) per la spalla non colpita, -1,1 kg / cm² (95% CI 1,1-1,2) per il sito del tibiale anteriore; <p>Tenendo in considerazione le differenze di etnia e età i risultati non cambiavano.</p>
QUALITA'	<p>Punto 1: assenza criteri diagnostici per individuare la SIS;</p> <p>Punto 2: non vengono considerate alcune variabili importanti; in particolare l'esclusione di lesioni tendinee a tutto spessore;</p> <p>Punto 6: entità del campione mediocre;</p> <p>Punto 7: presenza di differenze (P<0,05) in età ed etnia tra i gruppi di soggetti, ma ne è stato tenuto conto nelle analisi;</p>

DISEGNO DI STUDIO	Cross-sectional
PARTECIPANTI	-12 soggetti "shoulder impingement syndrome" (SIS) (7 uomini e 5 donne, di età 25 +/- 9 anni, con dolore da 8,5 mesi 95% CI 5–12); -10 controlli (5 uomini e 5 donne, di età 26 +/- 8 anni); Non differenze per età e sesso (P = 0.497 95% IC)
OUTCOME	<i>Outcome primario:</i> La percezione del dolore, indagata con PPT(diversi muscoli della spalla) solo sul lato affetto dei SIS e il dominante dei controlli e a livello del tibiale anteriore. <i>Outcome secondari:</i> presenza di MTrPs
RISULTATI	<i>Outcome primario:</i> PPT inferiori($p < 0,001$) nel gruppo SIS in tutti i siti testati rispetto ai controlli sani. <i>Outcome secondari:</i> Per la presenza dei MTrPS solo il gruppo SIS, con 4,5 +/-1 totali, presentava quelli attivi (2,5+/-1) , quelli latenti erano significativamente presenti in quantità elevata nei SIS (2+/-1) rispetto ai controlli (1+/-1). Queste differenze erano significative sia per quelli attivi (P < 0.001) che per quelli latenti (P = 0.003).
QUALITA'	Punto 2: non vengono considerate alcune variabili importanti; in particolare l'esclusione di lesioni tendinee a tutto spessore e l'aver dolore cronico in altre sedi; Punto 6: entità del campione estremamente scarsa;

DISEGNO DI STUDIO	Cross-sectional
PARTECIPANTI	<p>-27 soggetti "shoulder impingement syndrome" (SIS) (13 uomini e 14 donne, di età 37+/- 11,2 anni (IC95% 31,8-42,2) con dolore da 44,3+/-54 mesi (95% IC 23-65,7);</p> <p>-20 controlli sani (9 uomini e 11 donne, di età 35,6+/- 12,1 anni IC95% 30,8-40,4);</p> <p>Non differenze per l'età (p=0,686) e il sesso (p=0,831).</p>
OUTCOME	<p><i>Outcome primario:</i> La percezione del dolore, indagata con PPT su entrambe le spalle (diversi muscoli della spalla), a livello del tibiale anteriore controlaterale e delle articolazioni zigoapofisarie di C5-C6 dei soggetti.</p> <p><i>Outcome secondari:</i> presenza di MTrPs</p>
RISULTATI	<p><i>Outcome primario: PPT</i></p> <p>Non differenze significative (P>0,05) per la PPT nei diversi confronti, in tutte le zone, se non per il sovraspinato (p=0,045 IC95%) tra lato affetto dei SIS rispetto ai sani.</p> <p><i>Outcome secondari: presenza di MTrPs</i></p> <p>-media totale di 8 +/-5,9 nei SIS, con 4,3+/-4,4 per gli attivi e con 3,6+/-3,2 per i latenti.</p> <p>- nei controlli sani presenti solo quelli latenti (3,8+/-4,3).</p> <p>Differenze (p=0,010) nel numero totale di MTrPs tra i due gruppi; I Mtrp latenti erano sovrapponibili tra i gruppi.</p> <p>Differenza significativa (p=0,017) per il numero totale dei muscoli coinvolti dai MTrPs tra il lato affetto dei SIS (4,7+/-3,1) e il lato dominante dei controlli (2,2+/-2,8).</p> <p>Gli autori sostengono che non vi è differenza significativa tra il numero totale dei MTrPs del lato non affetto e i lati dei controlli. Non è stato riportato in maniera chiara, senza alcuna descrizione del p value, il confronto tra il numero totale dei MTrPs del lato non affetto (3,2+/-3) rispetto al dominante e al non</p>

	<p>dominante (1,6+-1,7) dei controlli.</p> <p>Differenze significative nel numero degli attivi tra il lato affetto (3,3+-3) dei SIS e il non affetto (1,1+-2,2) con $p=0,003$.</p> <p>Non vi era differenza significativa per i latenti tra i due lati di ciascun gruppo ($p=0,454$).</p>
QUALITA'	<p>Punto 1: assenza criteri esclusione/inclusione per gruppo di controllo sani;</p> <p>Punto 2: non vengono considerate alcune variabili importanti; in particolare l'esclusione di lesioni tendinee a tutto spessore, di pazienti acuti/subacuti e l'aver dolore cronico in altre sedi;</p> <p>Punto 6: entità del campione mediocre;</p> <p>Punto 8: non vengono riportati alcuni confronti importanti;</p>

Gwilym ⁽⁶⁵⁾

DISEGNO DI STUDIO	Longitudinale prospettico
PARTECIPANTI	<p>20 SIS iniziali, 3 esclusi: 1 per cervicalgia e 2 per chirurgia in un altro istituto;</p> <p>- 17 SIS (7 maschi e 10 femmine, con età media 55 anni (42-60), con dolore da 75,1 +/- 81,9 settimane);</p> <p>-17 controlli sani (7 maschi e 10 femmine, con età media di 53 anni IC95%38-59);</p> <p>Non differenze per età e sesso ($p = 0,91$ 95%IC)</p>
OUTCOME	<p><i>Outcome primario:</i> La percezione del dolore, indagata con PPT</p> <p><i>Outcome secondari:</i> presenza di dolore riferito, disabilità indagata con OSS, intensità dolore indagato con PainDETECT e NPRS</p> <p>Misurazioni 4 settimane dall'intervento chirurgico e al terzo mese post chirurgia;</p>
RISULTATI	<p><i>Outcome primario: PPT</i></p> <p>-PPT spalla inferiori ($p <0.001$) sul lato colpito 1,56 Kg/cm² (95%CI 1,05-2,2) rispetto al lato non interessato 1,86 Kg/cm² (95%CI 1,05-2,49) dei SIS; PPT inferiori ($p <0.001$) sulla spalla affetta dei SP rispetto al lato di controllo dei</p>

	<p>soggetti sani 2,04 Kg/cm² (95%CI 1,16-2,76); non riportato confronto statistico tra spalla non affetta SIS e lato controllo sani 2,11 (95%CI 1,61-2,66);</p> <p><i>Outcome secondari:</i> presenza di dolore riferito, disabilità con OSS, intensità dolore indagato con PainDETECT e NPRS.</p> <p>-11 pazienti hanno riportato dolore riferito lungo il braccio nel preoperatorio;</p> <p>-nessuna differenza trovata tra i punteggi dei pazienti PainDETECT pre e tre mesi dopo l'intervento (p = 0,517);</p> <p>-Nel Pre-operatorio, SIS con media di OSS totale di 20 (13 a 42), migliorata a 34 (da 20 a 46) tre mesi dopo l'intervento chirurgico (p <0.001).</p> <p>-I punteggi NPRS medi si sono ridotti significativamente da 5,6 (3 a 9) a 2,3 (da 1 a 4) (p <0.001);</p> <p>SIS con iperalgesia pre-operatoria (individuata con PPT) e con dolore riferito pre-operatorio hanno avuto un OSS peggiore postoperatorio, tre mesi dopo l'operazione, rispetto ai soggetti con bassa iperalgesia (p = 0,04 per PPT e p = 0,005 per dolore riferito). Non riportate indagini di correlazione per intensità dolore.</p> <p>2 pazienti con lesione completa del sovraspinato, individuata durante l'intervento;</p>
QUALITA'	<p>Punto 1: assenza criteri esclusione/inclusione per gruppo di controllo sani;</p> <p>Punto 2: non vengono considerate alcune variabili importanti; in particolare l'esclusione di pazienti acuti/subacuti e l'aver dolore cronico in altre sedi;</p> <p>Punto 3: descrizione non sufficiente delle procedure usate;</p> <p>Punto 4: non viene riportata la cecità dei valutatori;</p> <p>Punto 5: non vengono descritte procedure per ridurre bias valutativi;</p> <p>Punto 6: entità del campione scarsa;</p> <p>Punto 8: non vengono riportati alcuni confronti importanti;</p> <p>Punto 9: Alcuni soggetti furono successivamente esclusi per diversi motivi;</p> <p>Punto 10: i dati dei 2 SIS con lesione completa del sovraspinato, individuata durante l'intervento, non vengono presi in considerazione;</p>

DISEGNO DI STUDIO	Longitudinale prospettico
PARTECIPANTI	<p>78 soggetti "Shoulder Pain" (SP), divisi in 2 gruppi, migliorati e non, sulla base dell'esito alla DASH (migliorati ≥ 15 punti) e BPI (migliorati 30% in meno) a 6 mesi dall'intervento chirurgico. Dati DASH disponibili per 77, dati BPI disponibili per 73:</p> <ul style="list-style-type: none"> -55 Migliorati per disabilità, al baseline dolore da 68.98 SD 68.59 settimane; -23 non migliorati per disabilità, al baseline dolore da 88.78 SD 137.13 settimane; -59 Migliorati per dolore, al baseline dolore da 71.17 SD 86.69 settimane; -14 non migliorati per dolore, al baseline dolore da 100.36 SD 129.82 settimane; <p>Non differenze ($P > 0,05$) tra i pazienti migliorati e non migliorati per entrambi i gruppi per età, sesso, lato operato, etnia, durata del dolore</p>
OUTCOME	<p><i>Outcome primario:</i> la percezione del dolore, indagata con SHPR, CPM e ST;</p> <p><i>Outcome secondari:</i> variabili psicologiche indagate con FHQ-9 e PCS, intensità dolore indagato con BPI e disabilità indagata con DASH;</p> <p>Misurazioni eseguite al baseline, da 24 a 48 ore dall'intervento chirurgico, al 3 mese e al 6 mese post intervento.</p>
RISULTATI	<p><i>Outcome primario: SHPR, CPM e ST</i></p> <p>al baseline non differenze ($p > 0,05$) per il CPM, la SHPR e la ST, tra i migliorati e i non migliorati per il dolore (BPI), mentre tra i migliorati e i non migliorati per la disabilità (DASH) presente differenza solo per SHPR con $p = 0,02$, con una media dei migliorati di $40,68 \pm 24,72$, contro i $27,22 \pm 19,29$ dei non migliorati.</p> <p>Solo la SHPR a 3 mesi è risultata differente tra i gruppi migliorati e non migliorati per il gruppo dolore ($p = 0,02$) e per il gruppo disabilità ($p < 0,03$).</p> <p><i>Outcome secondari: variabili psicologiche (FHQ-9 e PCS),</i></p> <p>-PCS non differenze al baseline ($p = 0.39$), a 3 mesi ($p = 0,75$) tra i gruppi del dolore, ma a 6 mesi vi era una differenza ($p = 0,02$).</p>

	<p>-PCS non differenze al baseline ($p = 0.29$), a 3 mesi ($p=0,21$) e a 6 mesi ($p=0,46$) tra i gruppi disabilità.</p> <p>-PHQ-9 non differenze al baseline ($p = 0.14$), a 3 mesi ($p=0,07$) tra i gruppi del dolore, ma a 6 mesi vi era una differenza ($p=0,01$).</p> <p>-PHQ-9 non differenze al baseline ($p = 0.83$), a 3 mesi ($p=0,06$) e a 6 mesi ($p=0,07$) tra i gruppi disabilità.</p> <p><i>Intensità dolore indagato con BPI e disabilità indagata con DASH;</i></p> <p>Nessuna correlazione tra i soggetti con più alti livelli di dolore e disabilità e il gruppo dei non migliorati.</p>
QUALITA'	<p>Punto 9: perdita dati riguardanti i questionari BPI e DASH. Questi soggetti sono stati esclusi dalle analisi. Non vi erano differenze ($p>0,05$) tra gli inclusi e gli esclusi per le variabili considerate nello studio.</p>

DISCUSSIONE

Ad oggi solo pochi studi si sono occupati della presenza del fenomeno della sensibilizzazione centrale (SC) all'interno dei soggetti con dolore cronico aspecifico alla spalla. Lo scarso numero di studi inclusi e la scarsa qualità di alcuni di essi (tre di buona qualità ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ e tre di scarsa qualità ^(65,69,70)) forniscono un'evidenza debole della presenza della SC.

I risultati di questa revisione, pur escludendo studi su soggetti acuti e subacuti, sono in accordo con quelli di N Sanchis ⁽⁶⁰⁾.

La scelta di escludere gli studi sui soggetti acuti/subacuti è dovuta al fatto che la SC, in questi soggetti, è un fenomeno fisiologico, conseguente all'impairment periferico (da cui provengono i segnali nocicettivi), mentre nel soggetto cronico una mancata risoluzione della SC potrebbe essere il motivo della permanenza del dolore.

Negli studi inclusi sono state utilizzate diverse procedure valutative per stimare la percezione del dolore e lo stato di iperalgesia dei soggetti. L'argomento non è ancora completamente compreso e manca un sistema di valutazione/misurazione completamente accettato da tutti gli studiosi. È emerso che le misure e i sistemi classificativi erano differenti nei diversi studi e che anche le risposte a questi potevano essere contrastanti. Ad esempio, la soglia termica del dolore era simile tra i controlli e i pazienti, mentre la soglia dolorosa pressoria differiva.

Dai dati è emerso che possono essere considerati dei segnali della presenza di SC elementi come un mancato miglioramento della disabilità e del dolore post intervento (associato a SHPR elevate), la presenza di dolore riferito lungo l'arto (anche causata dai MTrPs attivi), gli elevati livelli di allodinia o iperalgesia, la presenza di MTrPs attivi (la cui compressione elicit il dolore familiare del paziente) nella spalla controlaterale a quella affetta e i punteggi elevati ai questionari di valutazione psicologica. Questi possono aiutarci ad individuare quei pazienti centralmente sensibilizzati.

Attualmente solo Nijs J ⁽⁷⁸⁾ ha fornito delle indicazioni generali, da utilizzare in un contesto clinico, per poter individuare i soggetti sensibilizzati centralmente. Nijs J ⁽⁷⁸⁾ ha sviluppato uno strumento per classificare la tipologia di dolore cronico che affligge il paziente nei disordini muscoscheletrici, suddividendolo in dolore da sensibilizzazione centrale, neuropatico e nocicettivo periferico. Questo sistema di classificazione prevede prima l'esclusione del dolore neuropatico, ad esempio la sindrome radicolare, in secondo luogo la differenziazione rispetto ad un dolore nocicettivo periferico.

Per poter differenziare il dolore da SC da quello nocicettivo periferico è necessario valutare:

1-dolore sproporzionato, in termini di severità e disabilità associata, rispetto alla natura del problema;

2-distribuzione diffusa del dolore;

3-allodinia e iperalgesia in aree lontane dal disordine muscoloscheletrico.

Tale tassonomia, nata da studi e osservazioni prevalentemente sul rachide lombare, è stata estesa successivamente ad altri distretti muscoloscheletrici, compresa la spalla.

Sono state riscontrate sia analogie che discordanze tra i criteri di Nijs J⁽⁷⁸⁾ e ciò che è emerso in questa revisione.

In alcuni articoli inclusi^(65,67,69,70) nella revisione è stato applicato il criterio di esclusione dei soggetti con dolore neuropatico, in accordo con Nijs J⁽⁷⁸⁾.

Gli studi^(66,67) della presente revisione che hanno preso in considerazione il primo criterio di Nijs J⁽⁷⁸⁾, per differenziare il dolore da SC da un dolore nocicettivo periferico, non confermano tale criterio poiché non era presente un'associazione tra elevata intensità del dolore e l'alto livello di disabilità con la presenza di SC nei soggetti con dolore cronico alla spalla.

Tenere in considerazione il livello di disabilità e l'intensità del dolore è fondamentale quando il soggetto che ha svolto l'intervento chirurgico non migliora a distanza di 6 mesi⁽⁶⁶⁾. In questo caso un'assenza di miglioramento nel dolore e di un incremento delle abilità rappresentano un importante indicatore della presenza di SC in quel soggetto.

La distribuzione diffusa del dolore è stata indagata solo da due studi^(65, 70) della corrente revisione. Gwilym⁽⁶⁵⁾ ha rilevato che i soggetti che più degli altri presentavano livelli di PPT elevate, quindi considerati sensibilizzati centralmente, accusavano dolore riferito lungo l'arto affetto. Albuquerque-Sendin⁽⁷⁰⁾ ha notato la presenza di dolore diffuso nell'arto controlaterale a quello con SIS, scatenato dalla compressione dei MTrPs alla spalla sana.

Allodinia e iperalgesia anche in un'area lontana dal disordine muscoloscheletrico sono state confermate da tutti gli studi inclusi nella presente revisione, che si sono avvalsi tuttavia del rilevamento della PPT, della TT, della ST e della SHPR per valutarle. Queste procedure sono riservate e utilizzabili solo in contesti sperimentali. Indagare la presenza di allodinia e di iperalgesia in un contesto clinico può risultare difficile, soprattutto in quei soggetti con stati di sensibilizzazione centrale non massivi perché la SC si manifesta con diverse entità. Il livello di sensibilizzazione può essere minimo, intermedio o massimo, come ad esempio la fibromialgia nell'ultimo caso⁽¹⁷⁾.

In base a quanto riportato, per individuare quei soggetti con SC nel distretto spalla, è consigliato escludere prima di tutto i soggetti con dolore neuropatico periferico. Per la differenziazione tra un dolore nocicettivo centrale e uno nocicettivo periferico solo un criterio di Nijs J ⁽⁷⁸⁾ è stato accolto dagli studi della revisione.

Un altro fattore utile in ambito clinico, non indagato da Nijs J ⁽⁷⁸⁾, per individuare i soggetti con dolore cronico alla spalla sostenuto da SC è lo stato psicologico dei pazienti.

Da due studi ^(66,67) della presente revisione è emersa l'importanza delle variabili psicologiche, in particolare la depressione, la catastrofizzazione e la kinesiofobia che, agendo come fattori discendenti, possono potenziare lo stato di eccitabilità del sistema nocicettivo centrale. George SZ ⁽⁷⁹⁾ ha dimostrato che la catastrofizzazione dei sintomi e la kinesiofobia costituivano degli importanti fattori di rischio per la cronicizzazione del dolore alla spalla.

Attraverso dei questionari che valutino lo stato psicologico è possibile individuare quei pazienti che più di altri presentano un rischio maggiore di avere SC.

Nello studio di Albuquerque-Sendin ⁽⁷⁰⁾, ad esempio, sono stati esclusi soggetti con impairment psicologici, dove solitamente i processi di sensibilizzazione sono diffusi e multisegmentali ^(66,67).

Questo potrebbe spiegare la mancata differenza nelle PPT con i controlli.

Tutte le informazioni fornite finora sono fondamentali al fine di individuare i soggetti con SC all'interno della popolazione dei soggetti con dolore cronico di spalla.

Intercettando quei pazienti che più di altri mostrano aspetti o fattori di rischio tipici della SC è possibile

prevedere che molto probabilmente l'intervento chirurgico non avrà l'effetto desiderato e, di conseguenza,

valutare con più attenzione l'utilizzo di questa procedura ⁽⁶⁸⁾.

Bisogna però considerare che non in tutti i soggetti cronici il dolore è sostenuto dalla SC ⁽²⁷⁾. Il fenomeno della SC è presente e può essere uno dei fattori predominanti, in alcuni soggetti, che può predisporre a una cronicizzazione. Gli studi inclusi hanno evidenziato anche la presenza della sensibilizzazione periferica (SP) attraverso le differenze nella percezione del dolore tra la spalla affetta e quella non affetta dei soggetti con dolore.

All'interno dei gruppi di pazienti, alcuni soggetti presentavano livelli di allodinia e iperalgesia più elevati di altri a livello della spalla sana e in zone periferiche ⁽⁶⁷⁾ e sono stati considerati sensibilizzati centralmente sulla base di questo criterio. In questo studio ⁽⁶⁷⁾ i soggetti che avevano una PPT più bassa nella spalla affetta rispetto ad altri sono stati considerati sensibilizzati

perifericamente sulla base di questo criterio. I soggetti considerati sensibilizzati perifericamente e quelli sensibilizzati centralmente non sempre erano gli stessi. Lo studio⁽⁶⁷⁾ quindi evidenzia la possibilità di avere sottogruppi all'interno della popolazione di soggetti con dolore cronico alla spalla, con situazioni caratterizzate da una predominanza di SC, dove la SP ricopre un ruolo marginale, e viceversa, e da una situazione mista, dove il dolore è sostenuto da meccanismi centrali e periferici, senza una predominanza di uno sull'altro.

LIMITI DELLA REVISIONE

Sono presenti diverse limitazioni nello studio che abbiamo condotto.

La prima è che non è stato redatto un protocollo di revisione in maniera formale.

La seconda è che la selezione degli studi, l'acquisizione dei dati e l'interpretazione dei risultati è stata eseguita da un unico revisore. Questo potrebbe aver causato variabilità nei risultati.

Una terza limitazione risiede nel fatto che non è stata svolta una completa valutazione del rischio di Bias tra gli studi; non è stata indagata la disponibilità dei protocolli degli studi inclusi e la concordanza delle informazioni contenute nello studio (*selective reporting bias*).

La quarta limitazione, non essendo disponibile in letteratura uno strumento universalmente accettato per valutare il rischio di bias per gli studi osservazionali, consiste nell'attribuzione di un giudizio soggettivo (fondato sul rispetto degli items di reporting proposti da STARD e STROBE) di alto o basso rischio sulla base di un sistema valutativo, appositamente creato per questa revisione.

La quinta limitazione è che non è stata fatta un'analisi quantitativa, ma solamente qualitativa.

CONCLUSIONE

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

Possiamo affermare che vi è una debole evidenza a sostegno della presenza della SC nei soggetti cronici con dolore alla spalla.

Dalla revisione emerge che la maggior parte degli strumenti per individuare i soggetti sensibilizzati sono riservati al contesto sperimentale e attualmente solo pochi elementi possono essere sfruttati in ambito clinico. La cronicità del disturbo rappresenta un importantissimo fattore di rischio per uno stato di sensibilizzazione centrale *long term*. È stata però rilevata la presenza di altri indicatori clinici, utilizzabili nella pratica clinica, come il mancato miglioramento in seguito alla chirurgia, la presenza di dolore riferito lungo l'arto e la presenza di MTrPs attivi nella spalla controlaterale, che ci permettono di individuare quei soggetti potenzialmente sensibilizzati centralmente.

La SC può essere uno dei motivi per cui in alcuni soggetti, dove i processi di dolore possono essere mediati da una problematica centrale, l'approccio conservativo e chirurgico fallisce.

Risulta necessario rendere l'approccio terapeutico più specifico, mirato alla tipologia di *impairment*.

IMPLICAZIONI PER LA RICERCA

Purtroppo i concetti di alterazione dei meccanismi di nocicezione e di percezione del dolore sono stati poco studiati nel distretto spalla rispetto al distretto lombare, dove sono universalmente accettati come causa di dolore cronico ^(80,81,82).

La ricerca su questo argomento, applicato alla spalla, è ancora in fase iniziale. Sono necessari ulteriori studi, con campioni di entità più vasta di qualità metodologica elevata e che reclutino solamente soggetti cronici, al fine di rafforzare le scarse evidenze, dimostrate da questa revisione, attualmente disponibili sulla presenza del fenomeno nei soggetti con dolore alla spalla.

Sono necessarie revisioni sistematiche che valutino la capacità predittiva degli elementi diagnostici utilizzabili in clinica (evidenziati nel presente elaborato), presi singolarmente e/o in cluster, nell'individuare, all'interno della popolazione dei cronici, i pazienti con SC.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenberg DL (2014) Evaluation and treatment of shoulder pain. *Med Clin N Am* 98:487–504
2. Luime JJ, Koes BW, Hendriksen IJ, et al (2004) Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol* 33:73–81
3. Ryall C, Coggon D, Peveler R, Reading I, Palmer KT (2006) A case– control study of risk factors for arm pain presenting to primary care services. *Occup Med (Lond)* 56:137–143
4. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21(3):403–425.
5. Van der Windt DA, Koes BW, Boeke AJ, et al . Shoulder disorders in general practice: prognostic indicators of outcome. *Br J Gen Pract.* 1996; 46(410):519–523.
6. Croft P, Pope D, Silman A. The clinical course of shoulder pain: prospective cohort study in primary care. Primary Care Rheumatology Society Shoulder Study Group. *BMJ.* 1996; 313(7057): 601–602.
7. Dorrestijn O, Stevens M, Winters JC, van der Meer K, Diercks RL. Conservative or surgical treatment for subacromial impingement syndrome? A systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009; 18:652–660.
8. Ketola S, Lehtinen J, Arnala I, et al. Does arthroscopic acromioplasty provide any additional value in the treatment of shoulder impingement syndrome? a two-year randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2009; 91(10):1326–1334.
9. Dean BJ, Gwilym SE, Carr AJ (2013) Why does my shoulder hurt? A review of the neuroanatomical and biochemical basis of shoulder pain. *Br J Sports Med* 47:1095–1104
10. Ali Z, Meyer RA, Campbell JN (1996) Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain* 68:401–411
11. Konttinen YT, Kemppinen P, Segerberg M, et al (1994). Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum* 37:965–982
12. Woolf CJ (2011) Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152:S2–S15
13. Merskey H, Bogduk N (1994) Part III: pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H, Bogduk N (eds) *Classification of chronic pain.* IASP Press, Seattle, pp 209–214

14. Meyer RA, Campbell IT, Raja SN (1995) Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 13–44
15. Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y (2014) Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain* 155:663–665
16. Petersen-Felix S, Curatolo M. Neuroplasticity – an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Med Wkly.* 2002; 132:273–278.
17. Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Central hypersensitivity in chronic pain: mechanisms and clinical implications. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2006; 17:287–302.
18. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009 Sep; 10(9):895–926.
19. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain.* 2003; 105(3):403–413
20. Price DD, Staud R, Robinson ME, et al. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain.* 2002; 99(1–2):49–59.
21. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2001; 91(1–2): 165–175.
22. Leffler AS, Kosek E, Lerndal T, Nordmark B, Hansson P. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Eur J Pain.* 2002; 6(2):161–176.
23. Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain.* 2001; 93(2):107–114. [PubMed: 11427321]
24. Maixner W, Fillingim R, Sigurdsson A, Kincaid S, Silva S. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain.* 1998; 76:71–81.
25. Fernandez-Carnero J, Fernandez-de-Las-Penas C, de la Llave-Rincon AI, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in unilateral epicondylalgia: a blinded, controlled study. *Clin J Pain.* 2009; 25(7):555–561. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA (2010)
26. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2010; 149(3):573–581.

27. Schliessbach J, Siegenthaler A, Streitberger K, et al (2013). The prevalence of widespread central hypersensitivity in chronic pain patients. *Eur J Pain* 17:1502–1510
28. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain*. 2009; 10(6):556–572.
29. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. *Curr Rheumatol Rep*. 2002; 4(4):313–321.
30. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(10):599–606.
31. Vanderweeën L, Oostendorp RA, Vaes P, Duquet W. Pressure algometry in manual therapy. *Man Ther*. 1996; 1(5):258–265.
32. Coronado RA, Kindler LL, Valencia C, George SZ. Thermal and pressure pain sensitivity in patients with unilateral shoulder pain: comparison of involved and uninvolved sides. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011; 41(3):165–173.
33. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, et al. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2006;26:940–948
34. Fernández-Carnero J, Fernández-de-las-Peñas C, De-La-Llave-Rincón AI, Ge HY, Arendt-Nielsen L (2009) Widespread mechanical pain hyper-sensitivity as sign of central sensitization in unilateral lateral epicondylalgia: a blinded, controlled study. *Clin J Pain* 25:555–561
35. Price DD, McHaffie JG. Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain*. 1988; 34:245–252.
36. Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain*. 2010; 14:339.
37. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*. 2000; 88:69–78.
38. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2007
39. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC (2003) Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 101:259–266
40. Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*. 2005; 115(3):410–418.

41. Edwards RR, Doleys DM, Fillingim RB, Lowery D. Ethnic Differences in Pain Tolerance: Clinical Implications in a Chronic Pain Population. *Psychosomatic Medicine*.
42. Mechlin BM, Maixner W, Light KC, Fisher JM, Girdler SS. African Americans Show Alterations in Endogenous Pain Regulatory Mechanisms and Reduced Pain Tolerance to Experimental Pain Procedures. *Psychosomatic Medicine*. 2005; 67:948–956.
43. Staud R, Bovee CE, Robinson ME, Price DD. Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain*. 2008;
44. Granot M, Friedman M, Yarnitsky D, Zimmer EZ. Enhancement of the perception of systemic pain in women with vulvar vestibulitis. *BJOG*. 2002; 109:863–866.
45. Sandrini G, Rossi P, Milanov I, et al . Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia*. 2006; 26:782–789.
46. Staud R. Predictors of clinical pain intensity in patients with fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2004; 6:281–286.
47. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*. 2001; 87:88–98.
48. Valencia C, Fillingim RB, George SZ. Suprathreshold heat pain response is associated with clinical pain intensity for patients with shoulder pain. *J Pain*. 2011; 12:133–140.
49. Neziri AY, Curatolo M, Nuesch E, et al. Factor analysis of responses to thermal, electrical, and mechanical painful stimuli supports the importance of multi-modal pain assessment. *Pain*. 2011
50. Nielsen CS, Staud R, Price DD. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain*. 2009; 10(3):231–237.
51. Sivan M, Venkateswaran B, Mullett H, et al. Peripheral paresthesia in patients with subacromial impingement syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127:609-12.
- 52 . Leffler AS, Kosek E, Hansson P. Injection of hypertonic saline into musculus infraspinatus resulted in referred pain and sensory disturbances in the ipsilateral upper arm. *Eur J Pain* 2000;4:73-82.
53. Jensen R, Hystad T, Kvale A, Baerheim A. Quantitative sensory testing of patients with long lasting patellofemoral pain syndrome. *Eur J Pain* 2007;11:665-76.
54. Arendt-Nielsen L, Laursen RJ, Drewes AM. Referred pain as an indicator for neural plasticity. *Prog Brain Res*. 2000; 129:343–356.
55. Ge HY, Ferná'ndez-de-Las-Pen~ as C, Yue SW. Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation. *Chin Med*. 2011;25:13.

56. Fernández-de-las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Miangolarra J (2007a) Myofascial trigger points in subjects presenting with mechanical neck pain: a blinded, controlled study. *Man Ther* 12:29–33
57. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA (2007b) Myofascial trigger points and sensitisation: an updated pain model for tension type headache. *Cephalalgia* 27:383–393
58. Fernández-de-las-Peñas C, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Cuadrado ML, Pareja JA (2007c) Referred pain from trapezius muscle trigger point shares similar characteristics with chronic tension type headache. *Eur J Pain* 11:475–482
59. Fernández-de-las-Peñas C, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Cuadrado ML, Pareja JA (2007d) The local and referred pain from myofascial trigger points in the temporalis muscle contributes to pain proWle in chronic tension-type headache. *Clin J Pain* 23:786–792
60. N Sanchis M1, Lluch E2, Nijs J3, Struyf F4, Kangasperko M1. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review.
61. Simons DG, Travell J, Simons LS (1999) Travell and Simons' Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Volume 1, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore
62. Gerwin RD, Shanon S, Hong CZ, Hubbard D, Gevirtz R (1997) Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain* 69:65–67
63. Tatyana Shamliyan,*, Robert L. Kanea, Stacy Dickinsonb .A systematic review of tools used to assess the quality of observational studies that examine incidence or prevalence and risk factors for diseases. *Journal of Clinical Epidemiology* 63 (2010) 1061e1070
64. Sanderson et al. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol.* 2007 Jun;36(3):666-76.
65. S. E. Gwilym, H. C. L. Oag, I. Tracey, A. J. Carr. Evidence that central sensitisation is present in patients with shoulder impingement syndrome and influences the outcome after surgery. *J Bone Joint Surg [Br]* 2011;93-B:498-502.
66. Carolina Valencia, Roger B. Fillingim, Mark Bishop, et al. Investigation of Central Pain Processing in Postoperative Shoulder Pain and Disability. *Clin J Pain* Volume 30, Number 9, September 2014
67. Rogelio A. Coronado, PT, CSCS, FAAOMPT1, Corey B. Simon, PT, DPT, FAAOMPT1, Carolina Valencia, PT, PhD2, and Steven Z. George, PT, PhD1,3. Experimental Pain Responses Support

- Peripheral and Central Sensitization in Patients with Unilateral Shoulder Pain. *Clin J Pain*. 2014 February ; 30(2).
68. Tracy Maria Paul, Jennifer Soo Hoo, John Chae, and Richard D. Wilson. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 December ; 93(12): 2206–2209.
69. Amparo Hidalgo-Lozano · César Fernández-de-las-Peñas · Cristina Alonso-Blanco , et al. Muscle trigger points and pressure pain hyperalgesia in the shoulder muscles in patients with unilateral shoulder impingement: a blinded, controlled study. *Exp Brain Res* (2010) 202:915–925
Central Hypersensitivity in Patients with Subacromial Impingement Syndrome.
70. Francisco Albuquerque-Sendín, Paula R. Camargo, Amilton Vieira, Tania F. Salvini. Bilateral Myofascial Trigger Points and Pressure Pain Thresholds in the Shoulder Muscles in Patients With Unilateral Shoulder Impingement Syndrome A Blinded, Controlled Study. *Clin J Pain* Number 6, June 2013
71. Carolina Valencia et al 2012. Investigation of central pain processing in shoulder pain: converging results from two musculoskeletal pain models.
72. Carolina Valencia et al 2013. Stability of conditioned pain modulation in two musculoskeletal pain models: investigating the influence of shoulder pain intensity and gender.
73. Carolina Valencia, et al 2011. Suprathreshold Heat Pain Response is Associated with Clinical Pain Intensity for Patients with Shoulder Pain
74. ROGELIO A. CORONADO, et al 2011 Thermal and Pressure Pain Sensitivity in Patients With Unilateral Shoulder Pain: Comparison of Involved and Uninvolved Sides.
75. Hong-You Ge, et al 2008. Topographical mapping and mechanical pain sensitivity of myofascial trigger points in the infraspinatus muscle
76. George SZ, et al 2009. Psychologic influence on experimental pain sensitivity and clinical pain intensity for patients with shoulder pain.
77. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006;10:77-88.
78. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, et al (2014b) Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician* 17:447–457
79. Steven Z. George, Geoffrey C. Dover. Biopsychosocial Influence on Exercise-induced Delayed Onset Muscle Soreness at the Shoulder: Pain Catastrophizing and Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Diplotype Predict Pain Ratings. *Clin J Pain*. 2008 ; 24(9): 793–801.

80. George SZ, Fritz JM, Bialosky JE, Donald DA. The effect of a fear-avoidance-based physical therapy intervention for patients with acute low back pain: results of a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. Dec 1; 2003 28(23):2551–2560.
81. George SZ, Zeppieri G Jr, Cere AL, et al. A randomized trial of behavioral physical therapy interventions for acute and sub-acute low back pain (NCT00373867). *Pain*. Nov 15; 2008 140(1): 145–157.
82. Hill JC, Whitehurst DG, Lewis M, et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet*. Oct 29; 378(9802):1560–1571.