



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

## **Il dolore viscerogenico ed i possibili patterns di dolore riferiti all'area addomino-pelvica**

Candidato:

dott. Ft. Riccardo Bocca

Relatore:

dott.ssa Ft. OMT Erica Barboni

## INDICE

Abstract

Introduzione

## CAPITOLO 1

### ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL DOLORE

1.1 Origine, sedi e componenti

1.2 Vie sensoriali

1.3 Modulazione del dolore

1.4 La nocicezione

## CAPITOLO 2

### PATOFISIOLOGIA DEL DOLORE

2.1 Processi di dolore acuto e cronico

2.2 Il dolore somatico ed il dolore viscerale

2.3 Il dolore riferito

## CAPITOLO 3

### REVISIONE NARRATIVA DELLA LETTERATURA

3.1 Materiali e metodi

3.1.1 Strategia di ricerca

3.1.2 Criteri di inclusione

3.2 Risultati

3.2.1 Articoli inclusi

3.2.2 Popolazione

3.2.3 Risultati

### 3.3 Discussione

Conclusioni

Keypoints

Bibliografia

## ABSTRACT

**OBIETTIVI:** Lo scopo di questa revisione è di suggerire un percorso valutativo che possa essere utilizzato dal fisioterapista per riconoscere ed escludere eventuali red flags dell'area addomino-pelvica e differenziare una causa viscerale da una somatica in un paziente che presenta un disordine muscoloscheletrico. Questa esigenza nasce dalla percezione che ad oggi non esistano studi validi per la creazione di un protocollo di valutazione e trattamento in questo ambito, e una ulteriore prova viene fornita dai commenti degli stessi autori che identificano nel trattamento multimodale un valido aiuto per il fisioterapista.

**RISORSE DATI:** La ricerca è stata condotta su database in lingua inglese come Pubmed, Google Scholar e PEDro. Le parole chiave e le stringhe utilizzate per la ricerca comprendono “visceral pain and somatic pain”, “visceral pain or abdominal origin and physiotherapy” e “visceral somatic pain and myofascial pain and physiotherapy”. Gli articoli devono riferirsi ad esseri umani.

**RISULTATI:** gli articoli inclusi sono per la maggior parte revisioni narrative, le quali identificano nel trattamento multimodale un valido strumento per la gestione di questi paziente i cui sintomi non sono regrediti seguendo un trattamento basato sull'ipotesi di una causa somatica alla base di un disordine muscoloscheletrico. I pochi RCT esaminati hanno dimostrato che alterazioni di strutture muscoloscheletriche possono mimare un dolore viscerale e viceversa.

**CONCLUSIONI:** Viene confermata la miglior efficacia di interventi multimodali stabiliti sulla base delle caratteristiche cliniche dei pazienti per valutare la causa di un dolore alla base di un disordine muscoloscheletrico. La carenza di prove di efficacia rende tuttavia ad oggi impossibile l'individuazione di un “gold standard” o anche solo di un procedimento valutativo che sia scientificamente rilevante nel differenziare la sorgente somatica o viscerale di un possibile dolore dell'area addomino-pelvica.

## INTRODUZIONE

Il dolore da sempre è strettamente correlato alla vita umana, risultando una delle maggiori preoccupazioni, in tutti i suoi aspetti. Sebbene con il progresso della scienza medica il dolore acuto associato ad infezioni e malattie può essere correttamente diagnosticato e trattato, molte sindromi da dolore cronico rimangono ancora una sfida per i clinici. Questi a volte possono non essere in grado di identificare correttamente la fonte del dolore, fino al 33% dei casi<sup>(1)</sup>. In assenza di una diagnosi certa, i pazienti vengono etichettati con un dolore di tipo psicogeno, aumentando la loro frustrazione e la relativa sofferenza<sup>(2)</sup>.

La sofferenza da dolore cronico può portare progressivamente ad un deterioramento della qualità di vita, spesso conducendo alla disabilità.

Sebbene il coinvolgimento di un organo in un processo patologico provochi dolore a livello viscerale, è possibile correlare alcuni tipi di dolore muscoloscheletrico come il dolore pelvico cronico a disfunzioni d'organo, come la cistite interstiziale o la sindrome del colon irritabile. Questo tipo di associazione la si ritrova in 1 donna su 4, solitamente con degrado della qualità di vita e del benessere<sup>(3)</sup>, costituendo dal 13% al 52% dei casi la motivazione dei consulti ginecologici<sup>(4)</sup>. Si stima che la spesa sanitaria per i consulti specialistici atti a determinare la provenienza di un dolore di origine viscerale ammonti a circa 881,5 milioni di dollari all'anno nei soli Stati Uniti d'America<sup>(5)</sup>.

La maggior parte dei pazienti che lamentano un dolore viscerale frequentemente riportano una molteplicità di sintomi che sembra coinvolgano più di un organo, talvolta un intero apparato, creando confusione soprattutto sulla sua localizzazione: secondo uno studio effettuato su donne con cistite/sindrome della vescica dolente il 93% infatti riporta sintomi di dolore pelvico, il 70% di dispareunia, il 60% vulvodinia, 52% costipazione, 49% sindrome dell'intestino irritabile, il 17% fibromialgia e il 41% stress ed incontinenza urinaria, senza diretta correlazione con la sede della disfunzione<sup>(6-7-8)</sup>. In questi casi la percezione del dolore solitamente conduce ad una "patologia funzionale", spesso con una base neuropatica. Questo quadro tende a cronicizzare nel tempo se non vengono correttamente interpretati da clinici esperti i meccanismi generatori e sostenitori del dolore viscerale, i quali coinvolgono le vie del dolore, il midollo spinare e le aree corticali (9)

Lo scopo di questa revisione narrativa è approfondire un campo della ricerca poco dibattuto in ambito muscoloscheletrico, riguardante la conoscenza, valutazione ed eventuale

trattamento del dolore viscerogenico nell'area addomino-pelvica. La nostra attenzione è rivolta maggiormente a quei quadri clinici in cui il dolore viscerale simula la presenza di disordini di natura muscoloscheletrica, con minor interesse per patologie specialistiche (es. patologie del tratto gastrointestinale) che esulano dalle competenze strettamente fisioterapiche. A tal fine verranno analizzati i meccanismi neurofisiologici alla base del dolore viscerale riferito ad aree somatiche, cercando di comprendere come un dolore all'area addomino-pelvica, causato da problematiche viscerali, possa mimare un dolore di tipo muscoloscheletrico. Fondamentale sarà il riconoscimento dei pattern di dolore viscerale identificandone gli aspetti peculiari ed elaborando una valutazione specifica che il terapeuta potrà utilizzare per effettuare una corretta diagnosi differenziale rispetto ad un dolore pelvico di tipo somatico.

# CAPITOLO 1:

## ANATOMIA E FISILOGIA DEL DOLORE

### 1.1 ORIGINE, SEDE E COMPONENTI

Lo stimolo doloroso sensoriale può essere costituito da un danno tessutale in atto o da uno stimolo potenzialmente dannoso, o perfino soltanto ritenuto tale: nei primi due casi, lo stimolo è definito nocicettivo perché l'informazione viene raccolta e inviata al sistema nervoso centrale da recettori sensoriali detti appunto nocicettori. Questi forniscono informazioni sulla natura dell'energia applicata (meccanica, termica, chimica), nonché sull'intensità, la durata e la localizzazione dello stimolo. Tale informazione è molto spesso utile per evitare che il danno si verifichi o si protragga, aumentando così le nostre probabilità di sopravvivenza, e sotto questo aspetto è simile all'informazione fornita dagli altri organi di senso. In clinica è molto utile la classificazione del dolore in acuto, di breve durata e ben collegato all'intensità dello stimolo, e cronico, che a sua volta comprende varie forme di dolore, come quello persistente, che si protrae per giorni o mesi, e quello ricorrente, che compare a intervalli più o meno regolari. In genere, nella patologia umana il dolore cronico ha origine diversa da quello acuto, nel senso che non è dovuto al semplice prolungamento di esso. Il dolore acuto viene talvolta suddiviso, in base alla presenza o all'assenza di lesioni tessutali, in patologico e fisiologico. Nella percezione del dolore giocano un ruolo fondamentale componenti di natura diversa: sensoriale, motoria, autonoma, emotiva, cognitiva ecc. La componente sensoriale o sensorio-discriminativa è quella determinata dall'informazione nocicettiva. La componente motoria è quella che dà luogo a risposte tendenti ad allontanare la parte lesa dallo stimolo e ha quindi un significato chiaramente protettivo; anche l'aumento della tensione dei muscoli relativi alle zone stimulate fa parte della componente motoria. La componente autonoma, cioè del sistema nervoso autonomo, comprende numerose modificazioni, come per es. quei riflessi dei vasi sanguigni, costrizione o dilatazione sia locali sia generali, che possono dare luogo a variazioni della pressione arteriosa, le alterazioni dei ritmi cardiaco e respiratorio, la nausea, il vomito o quegli stati di contrattura, gli spasmi, tipici della lesione di alcuni organi interni. Importante è anche la componente emotiva o affettiva, cioè gli aspetti di spiacevolezza prodotti dallo stimolo doloroso. La capacità di valutare il grado di spiacevolezza della sensazione dolorosa, cioè di confrontarlo con altri tipi di dolore provati in precedenza, o quella di attendersi un certo tipo

di dolore per un certo stimolo, o addirittura di prevedere come supporteremo o reagiremo a un certo tipo di stimolo costituiscono la componente cognitiva del dolore. Non solo: noi soffriamo di più o di meno, a parità di lesione, in base alla valutazione che diamo dell'importanza della lesione stessa per il nostro benessere futuro (probabilità di deficit permanenti, presenza di sangue, conseguenze estetiche della lesione). Nella valutazione del dolore influiscono anche fattori sociali, familiari, etnici, culturali e, soprattutto, le circostanze collegate allo stimolo doloroso e alle sue conseguenze. Per es., un soldato ferito in un'azione di guerra, per il quale la ferita significa il ritorno a casa e la possibilità di evitare ulteriori vicissitudini, vive un'esperienza dolorosa diversa da quella di un individuo che soffre una lesione identica nella vita civile, come nel caso di un incidente stradale. La conseguenza di tali processi cognitivi è che il dolore viene espresso con diversa intensità, non soltanto verbalmente, ma anche attraverso gesti, lamenti, richiesta di analgesici ecc. Gli aspetti soggettivi rivestono un ruolo predominante nella valutazione del dolore, trattandosi di un'esperienza individuale. Tale concetto è oramai accettato e condiviso dalla medicina moderna a tal punto che al paziente si richiede l'autovalutazione del dolore. Tra i vari metodi di valutazione, i più comuni sono quelli in cui si chiede al paziente di indicare quale degli aggettivi esprima meglio l'intensità (lieve, spiacevole, disturbante, intollerabile), oppure quelli che implicano l'uso della scala visuoanalogica, in cui al dolore viene attribuito un punteggio da 0 a 10. Per valutare adeguatamente tutte le componenti del dolore si ricorre spesso a veri e propri questionari standardizzati, il più noto dei quali è il McGill pain questionnaire dello psicologo canadese R. Melzack. La misurazione del dolore prende il nome di algometria (o algesimetria), utile in condizioni sperimentali per valutare le proprietà degli stimoli. Gli stimoli più comunemente usati in questi casi sono quelli elettrici, ma possono essere impiegati anche stimoli termici, meccanici o chimici. Si indica così come 'soglia del dolore' l'intensità di stimolazione minima necessaria per provocare una sensazione dolorosa, e come 'soglia di tolleranza' al dolore l'intensità massima tollerata dal soggetto. In casi particolari si usa un dolore sperimentale di varia intensità che il paziente possa paragonare al dolore clinico, permettendo al medico di valutare la sua reattività agli stimoli dolorosi.

## 1.2 VIE SENSORIALI

Tutte le fibre nervose sensitive possiedono, nella terminazione periferica, una porzione specializzata alla trasduzione, cioè alla trasformazione di una energia specifica in segnale elettrico. Si indica con la locuzione energia specifica, o stimolo adeguato, quel tipo di energia

per il quale il recettore risponde a stimoli di bassa intensità e dà risposte sempre maggiori al variare, anche di poco, dell'intensità dello stimolo. La risposta consiste in una variazione improvvisa, di brevissima durata, delle condizioni elettriche della fibra nervosa. Tale attività, denominata potenziale di azione, ha la proprietà di propagarsi immodificata a tutte le porzioni della fibra e, quindi, anche al sistema nervoso centrale, dove la fibra sensitiva va a terminare connettendosi con varie parti (soma, dendriti, assone) di uno o più neuroni. La terminazione centrale della fibra ha la proprietà specifica di liberare, quando raggiunta da un potenziale di azione, alcune sostanze, dette neuromediatrici, che influenzano le proprietà elettriche dei neuroni con i quali sono in contatto. La parte terminale della fibra e la porzione di neurone con cui questa entra in contatto formano la sinapsi. Il potenziale di azione costituisce quindi il messaggio tramite il quale, a livello della sinapsi, un neurone riesce a comunicare con il successivo, producendo in esso o un'eccitazione (aumento della frequenza di potenziali di azione del neurone) o un'inibizione (effetto opposto). Se l'intensità dello stimolo specifico aumenta, la maggior parte dei recettori sensoriali, o sensori, risponde aumentando la frequenza dei potenziali di azione (codice di frequenza), che a loro volta produrranno una maggiore liberazione di mediatori da parte del terminale centrale, e quindi influenzeranno di più i neuroni sui quali vanno a terminare. Le fibre periferiche sono di due tipi, mieliniche e amieliniche, a seconda che siano o no rivestite da una membrana isolante detta appunto mielina. Nelle fibre mieliniche più grosse, che hanno maggiori velocità di conduzione e capacità di scaricare a frequenze elevate (fino a 1000 potenziali di azione al secondo), il terminale periferico, in cui ha sede la porzione specializzata alla trasduzione, è circondato da strutture di natura connettivale che, insieme alla fibra, danno luogo al recettore corpuscolato. Nelle fibre mieliniche più piccole e in quelle amieliniche, a lenta velocità di conduzione, i terminali periferici sono invece privi di strutture connettivali circostanti e vengono per questo indicati come terminazioni libere. Le fibre mieliniche appartengono al gruppo A, quelle amieliniche al gruppo C; le mieliniche piccole, che presentano perifericamente terminazioni libere, appartengono al gruppo Ad: alcune di esse e numerose fibre C sono preposte alla trasduzione e al trasferimento dell'informazione nocicettiva dalla periferia ai centri nervosi. I nocicettori sono appunto quelle fibre nervose che rispondono a stimoli di intensità tale da provocare dolore in un individuo sano. A seconda dell'energia rispetto alla quale sono sensibili, i nocicettori si suddividono in meccanici (pressione, stiramento), termici (caldo, freddo), chimici (variazioni dell'acidità ambientale, ischemia, varie sostanze endogene ed esogene). Tuttavia, la maggior parte dei

nocicettori è polimodale, cioè sensibile a due o tre tipi di energia, purché molto intensa. Nella maggior parte dei tessuti, le terminazioni nocicettive sono localizzate nell'avventizia (membrana esterna) dei vasi sanguigni piccoli, vicino al lume vascolare, e negli spazi connettivali. Attualmente è possibile registrare l'attività di una singola fibra nervosa periferica in un uomo sveglio, non sottoposto ad anestesia e in grado di valutare l'intensità dello stimolo applicato. Grazie a queste tecniche è stato possibile dimostrare l'esistenza di una buona relazione tra la soglia di un nocicettore, ovvero l'intensità minima occorrente a eccitarlo, e l'intensità minima per produrre la sensazione di dolore; con l'aumentare dell'intensità dello stimolo, si assiste a un contemporaneo aumento della frequenza di scarica del nocicettore e della sensazione di dolore. Quindi i nocicettori, al pari di altri recettori, sono in grado di codificare esattamente la sede, l'intensità dello stimolo (almeno inizialmente) e, nel caso dei nocicettori unimodali, anche la sua natura. Per la codificazione della durata, invece, la situazione è più complessa. Infatti il nocicettore è sensibile alle modificazioni del microambiente nel quale è situato: in genere lo stimolo nocivo, specie se applicato a lungo o ripetutamente, produce una lesione e un processo infiammatorio che persistono anche dopo la cessazione dello stimolo esterno (sensibilizzazione centrale). Nella zona colpita si assiste alla comparsa di numerose sostanze, dette algogene perché stimolano il nocicettore, le quali producono anche vasodilatazione ed edema e contribuiscono alla risposta infiammatoria. Esse provengono da tre fonti diverse:

1. dalle cellule danneggiate dallo stimolo;
2. dai substrati liberati dalla lesione o dai vasi;
3. dal nocicettore stesso.

Queste sostanze non hanno lo stesso effetto: per es. il potassio ione, che fuoriesce dalle cellule lese, la serotonina o l'istamina, che derivano rispettivamente dalle piastrine e dai mastociti, e la bradichinina, che proviene dalla frammentazione di grosse molecole proteiche plasmatiche, attivano direttamente il nocicettore, che in questa condizione si comporta anche come un sensore chimico o chemocettore. Altre sostanze, quali le prostaglandine e i leucotrieni rendono il nocicettore particolarmente sensibile alle sostanze algogene attivatrici sopra menzionate. È interessante ricordare che alcuni farmaci, come per es. l'aspirina, leniscono il dolore perché impediscono la formazione delle prostaglandine rendendo praticamente inefficaci le altre sostanze algogene. Infine, anche il nocicettore, tramite una diramazione collaterale della fibra nervosa, rilascia nella zona stimolata diversi neuropeptidi, il più noto dei quali è la sostanza P. Tali neuropeptidi si liberano praticamente soltanto

quando c'è uno stimolo doloroso che, eccitando il nocicettore, produce il potenziale d'azione, il quale, propagandosi anche alla fibra collaterale contenente peptidi, libera tale sostanza. Il fenomeno, caratteristico dei nocicettori polimodali C, assume varie denominazioni: infiammazione nervosa o neurogena, riflesso assonico, attivazione antidromica (nella direzione opposta). I peptidi liberati, inoltre, rendono il nocicettore stesso molto più sensibile alle altre sostanze algogene.

In generale, si dice che le sostanze algogene sensibilizzano il nocicettore, poiché ne abbassano la soglia di risposta – è sufficiente cioè uno stimolo meno intenso per attivarlo – e ne prolungano e accentuano l'attività. Questo spiega perché alcuni analgesici locali, come per es. la novocaina, bloccando la conduzione elettrica nelle fibre periferiche nocicettive della zona in cui sono iniettati, aboliscono non soltanto la sensazione di dolore, ma anche la secrezione dei neuropeptidi, e quindi, diminuendo l'efficacia delle sostanze algogene, riducono anche l'edema e la vasodilatazione. Dal punto di vista soggettivo, la sensibilizzazione dei nocicettori ha come corrispettivo l'iperalgia, cioè un abbassamento della soglia del dolore nella zona lesa: è esperienza comune che è sufficiente un semplice sfregamento a provocare dolore in una zona che ha subito un trauma o una lesione recente. L'infiammazione e le sostanze algogene liberate attivano anche alcuni nocicettori chimici, i quali a loro volta diventano sensibili anche a stimoli meccanici e termici. Questa sensibilizzazione supplementare aumenta il numero dei nocicettori che inviano messaggi ai centri. In conclusione, nella zona in cui uno stimolo nocivo ha agito per un tempo prolungato si creano le condizioni perché i centri ricevano un maggior numero di potenziali di azione dal maggior numero di nocicettori presenti nella zona stessa. Dal punto di vista soggettivo, si assiste spesso anche all'iperalgia secondaria, cioè all'abbassamento della soglia del dolore nelle aree circostanti alla lesione: questo fenomeno è particolarmente importante perché in queste zone i nocicettori non sono sensibilizzati e l'abbassamento della soglia al dolore dipende da fattori che agiscono a livello del sistema nervoso centrale.

La maggior parte degli studi sperimentali condotti sull'uomo e sull'animale ha avuto per oggetto il dolore cutaneo, tuttavia le nozioni in nostro possesso ci consentono di ritenere che i meccanismi che agiscono nel dolore profondo siano abbastanza simili a quelli che agiscono nel dolore viscerale. Per es., il dolore viscerale si accompagna in quasi tutti i casi a infiammazione, e quindi alla presenza di sostanze algogene e di irritanti chimici. I visceri possiedono una minore densità di innervazione dei tessuti somatici e in essi quasi tutte le afferenze sensoriali sono costituite da fibre Ad e C, che peraltro non sono necessariamente

dolorifiche. Nel dolore viscerale la componente motoria può essere costituita da uno spasmo, cioè da una contrattura prolungata della muscolatura viscerale, durante la quale si instaura anche ischemia, con conseguente eccitazione dei nocicettori chimici.

Nel sistema nervoso centrale, le informazioni sensitive entrano nel midollo spinale dalle radici posteriori dei nervi spinali e nel tronco encefalico dai nervi cranici. Il midollo spinale in sezione trasversa appare formato da due componenti: la sostanza grigia, situata all'interno e costituita da neuroni, fibre terminali e relative sinapsi, e quella bianca, all'esterno, che contiene unicamente fibre nervose, sia ascendenti sia discendenti.

Le fibre periferiche possono andare a formare alcuni fasci ascendenti (per es. i cordoni posteriori situati nella sostanza bianca dorsale) o prendere contatto sinaptico con i neuroni della sostanza grigia. Questi ultimi si dispongono a lamine: le prime sei costituiscono il corno posteriore; delle altre, la settima va a formare la zona intermedia, l'ottava e la nona formano il corno anteriore. I neuroni della lamina II, con i dendriti e le connessioni con i neuroni della I, formano la sostanza gelatinosa di Rolando. Le informazioni nocicettive provenienti dalla periferia e trasportate dalle fibre Ad e C prendono contatto sinaptico prevalentemente con le cellule delle lamine I, detta anche lamina marginalis, e V, spesso dopo aver viaggiato tra le fibre ascendenti o discendenti del tratto di Lissauer. I neuroni delle lamine I e V inviano il loro assone nella porzione controlaterale del midollo spinale, dove vanno a formare la via spinotalamica, un tratto complesso costituito con il contributo di assoni provenienti anche da altre lamine. Alcuni neuroni della lamina I, tramite il tratto di Lissauer, si mettono in contatto con neuroni situati al di sopra e al di sotto di essi. Gli stessi neuroni ricevono influenze potenti da parte di interneuroni spinali, sia eccitatori sia inibitori, a loro volta controllati non solo da informazioni provenienti da strutture periferiche ma anche da sistemi discendenti che hanno origine a vari livelli sopraspinali.

Dal midollo spinale l'informazione nocicettiva elaborata e integrata si porta ai centri superiori tramite il sistema spinotalamico, che si articola in due componenti principali, il fascio spinotalamico ventrale e quello laterale. Il fascio spinotalamico ventrale, polisintattico, si connette con varie stazioni della formazione reticolare bulbomesencefalica e termina nei nuclei intralaminari del talamo, da dove l'informazione viene trasmessa alla corteccia in maniera diffusa. Dalla formazione reticolare originano anche sistemi ascendenti che si portano all'ipotalamo, al setto e a tutte le strutture che costituiscono il lobo limbico. Il fascio spinotalamico laterale, monosintattico, è responsabile di una trasmissione nocicettiva codificata e precisa, che termina nei nuclei ventrobasali del talamo, i quali a loro volta

proiettano nella corteccia somatosensoriale controlaterale. È importante ricordare che mentre l'informazione dolorifica cutanea viene trasportata ai centri soprasspinali in canali separati e segregati, quella originantesi dai tessuti profondi, e soprattutto dai visceri, non possiede una via separata, nel senso che non esistono neuroni del sistema nervoso centrale deputati esclusivamente al trasporto di questi segnali; ciò costituisce uno dei motivi per cui tale informazione viene percepita in maniera imprecisa e talvolta distorta. È quello che si verifica in numerose circostanze patologiche, nelle quali una lesione viscerale è percepita superficialmente, oppure in zone lontane superficiali o profonde. L'informazione che origina dalla faccia tramite il nervo trigemino, anziché articolarsi nel midollo spinale, trova strutture e neuroni analoghi nel tronco encefalico, da dove viene poi proiettata al talamo e, di lì, alla corteccia.

Le nozioni sui sistemi ascendenti sono acquisite da oltre mezzo secolo; molto dopo è stata appurata l'importanza di sistemi discendenti inibitori. È interessante ricordare che a tutte le stazioni in cui originano vie inibitorie sul sistema nocicettivo arriva l'informazione periferica nocicettiva; ciò ha una logica operativa: i sistemi antidolorifici sono messi in azione soprattutto quando il dolore è presente. I principali sistemi inibitori, a seconda dei mediatori liberati, vengono definiti oppiati e aminergici. I sistemi oppiati (il termine deriva dal fatto che la loro azione analgesica e le loro proprietà di legame nei siti sinaptici sono simili a quelle dei derivati dell'oppio come, per es., la morfina) liberano diversi mediatori peptidici, i più noti dei quali sono le encefaline, le b-endorfine e la dinorfina: le encefaline sono rilasciate soprattutto da interneuroni localizzati a vari livelli dei centri assiali (lamina II del midollo spinale, sostanza grigia periacquedottale mesencefalica, sostanza reticolare bulbare), mentre le b-endorfine sono sintetizzate dai neuroni del nucleo arcuato dell'ipotalamo e da quelli del nucleo del tratto solitario. Gli assoni dei neuroni b-endorfinergici terminano in varie stazioni encefaliche, soprattutto nella sostanza grigia periacquedottale. I neuroni aminergici hanno sede troncoencefalica e inviano al midollo spinale assoni che decorrono nel funicolo dorsolaterale e terminano a livello dei neuroni di origine del fascio spino-talamico, dove liberano rispettivamente serotonina e noradrenalina. Nella parte rostroventrale bulbare (nucleo del rafe magno) origina la via serotoninergica, nella parte dorsolaterale del ponte originano neuroni noradrenergici.

### 1.3 MODULAZIONE DEL DOLORE

L'eccitazione, da parte dei nocicettori periferici, dei corrispondenti neuroni del sistema nervoso centrale scatena in questi ultimi due meccanismi di modulazione di natura opposta: uno eccitatorio, che tende ad aumentare e a prolungare l'attività nervosa; l'altro inibitorio. Dall'interazione dei due meccanismi e dalla potenza dei fattori che li controllano dipende, l'esperienza individuale del dolore.

I fattori di amplificazione rientrano nella categoria della sensibilizzazione. In risposta a stimoli nocicettivi ripetuti, i neuroni del corno posteriore diventano sempre più facilmente eccitabili, fino a rispondere anche a stimoli normalmente innocui e provenienti da aree vicine alla lesione ma funzionalmente intatte. L'aumento della frequenza di scarica e la diminuzione della soglia di dolore si verificano grazie a diversi fattori relativi alla liberazione di mediatori eccitatori che agiscono a tempi sia brevissimi (millisecondi), come il glutammato, sia più lenti (secondi), come la sostanza P, ma anche agli effetti che questi producono indirettamente facilitando l'ingresso di calcio nel neurone. Il calcio intracellulare, infatti, se diventa molto abbondante per uno stimolo che si prolunga per ore o giorni, può modificare alcuni sistemi genetici nel neurone, rendendolo super eccitabile a lungo, anche per sempre. In una catena di neuroni tra loro collegati, se a un certo livello l'attività aumenta, l'effetto si ripercuote in quelli successivi.

Tali modificazioni, una volta iniziate, persistono anche se si abolisce la causa scatenante, cioè lo stimolo nocicettivo periferico, e hanno tutti i caratteri della memoria. Conseguenza importante di ciò è che il dolore può essere percepito anche dopo la cessazione dello stimolo periferico. In certe condizioni patologiche, i neuroni centrali nocicettivi spinali e talamici possono scaricare ad alta frequenza anche quando la periferia è permanentemente abolita, come nel caso di sezioni dei nervi o delle vie. Si parla allora di dolore da deafferentazione o di anestesia dolorosa, perché il paziente sente il dolore in un'area dove non ha alcuna sensibilità, nemmeno al dolore provocato. Il rischio di anestesia dolorosa ha scoraggiato l'applicazione di terapie neurolesive (sezione dei nervi periferici, delle radici posteriori, delle vie spinotalamiche) in casi intrattabili di dolore. Una situazione estrema è rappresentata dal dolore dell'arto fantasma, in cui il dolore viene percepito in una parte precisa di un arto amputato.

Dal punto di vista terapeutico è quindi importante impedire che si formi la traccia mnemonica, intervenendo immediatamente a vari livelli, oppure addirittura prima che questo si verifichi, come nel caso di operazioni chirurgiche in cui la lesione è obbligatoria e

prevedibile.

Importanti sono anche i già ricordati meccanismi di controllo inibitorio, che sono in grado di ridurre l'arrivo dell'informazione nocicettiva ai centri. Quando il dolore è presente, anche stimoli periferici innocui, quali i massaggi nelle zone circostanti la lesione, l'agopuntura, il freddo, la stimolazione elettrica transcutanea, possono attivare i processi di controllo inibitorio sia oppiati sia aminergici. Sperimentalmente si può ottenere analgesia, cioè abolizione selettiva dell'informazione dolorifica con conservazione di quella innocua, stimolando sia elettricamente sia chimicamente (impianto o iniezione di mediatori o di farmaci) varie strutture cerebrali, come la sostanza grigia periacquedottale mesencefalica e il nucleo del rafe magno, dove appunto sono situati i neuroni aminergici e le terminazioni di quelli oppiati. Tali effetti sono stati ottenuti in varie specie animali e anche nell'uomo. Ciò che è più importante ricordare, però, è che questi meccanismi di controllo sono messi in atto in svariate condizioni naturali in cui sono presenti aspetti emotivi, quali ansia, paura, agonismo. Responsabile dei meccanismi di adattamento all'ambiente e di controllo dell'informazione che si esplicano tramite le strutture troncoencefaliche è infatti il lobo limbico, una struttura cerebrale che gioca un ruolo decisivo nelle emozioni.

Nei pazienti in preda a dolore cronico si assiste spesso a cambiamenti vistosi dell'attività fisica e dell'atteggiamento verso la vita, fino alla comparsa di una vera e propria depressione. Le risposte non sono comunque univoche: alcuni pazienti reagiscono al dolore cronico ignorandolo, altri abbandonandosi a esso con fatalismo, altri ancora impegnandosi a fugarlo con ogni mezzo disponibile. Le prospettive di efficacia terapeutica sono molto diverse per queste categorie di malati, e solo i pazienti che reagiscono attivamente e si impegnano hanno buone probabilità di migliorare la propria situazione. Le possibilità di miglioramento riguardano due aspetti differenti: l'intensità del dolore e la sofferenza. Nel primo caso, il paziente riesce a mettere in atto un meccanismo capace di ridurre o abolire il dolore, mentre nel secondo impara a sopportarlo, evitando che questo lo allontani dai suoi interessi e gli impedisca di mantenere normali rapporti sociali. È interessante rilevare che, pur essendo noti i meccanismi neurofisiologici del controllo e le tecniche per renderli operativi, non è assolutamente chiaro come ciò possa avvenire.

La conseguenza più importante delle conoscenze in nostro possesso è che, comunque, risulta possibile allenare un paziente a usare varie tecniche di distrazione mentale (training autogeno, ipnosi ecc.) che tolgono al dolore la componente emotiva. L'efficacia di tali tecniche dipende da molti fattori: anzitutto dall'impegno e dalla fiducia del malato nel

medico e nel trattamento. A sua volta, l'atteggiamento del malato dipende dal carattere, dalla personalità, dall'educazione e dagli esempi ricevuti nell'infanzia, da esperienze più o meno riuscite di controllo del dolore pregresse o in atto. È chiaro che la terapia del dolore cronico presuppone spesso l'assistenza di un gruppo di specialisti che aggrediscano il problema a più livelli e usino contestualmente mezzi chimici (farmaci), fisici (massaggi, agopuntura, freddo ecc.) e psicologici. A proposito di questi ultimi, è un dato acquisito che anche gli atteggiamenti meno espliciti del personale sanitario o dei parenti possono influenzare l'esperienza di dolore del malato e giustificare sia la disperazione di un individuo che si sente abbandonato, ingannato, in preda a un male inguaribile, sia la serenità di colui che percepisce le attenzioni e l'affetto di un ambiente solidale.

#### 1.4 LA NOCICEZIONE

Tra la sede del danno tissutale e la percezione del dolore come esperienza sensoriale si interpongono una serie di eventi fisiologici che definiscono la cosiddetta nocicezione.

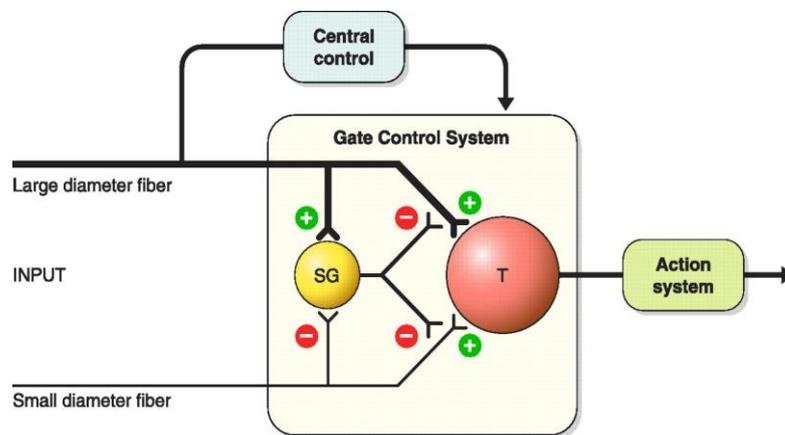
I meccanismi alla base di questi eventi possono essere così riassunti:

- **TRASDUZIONE:** sistema mediante il quale uno stimolo meccanico, termico, pressorio determina una certa sensazione dolorosa. I nocicettori sono rappresentati dalle terminazioni periferiche libere di neuroni sensitivi primari, i cui corpi cellulari sono localizzati nei gangli delle radici dorsali. Sono presenti in gran numero nella pelle, ma sono anche nel muscolo, nel periostio, nella capsula degli organi interni e sulle pareti dei vasi e degli organi cavi. Vengono distinti in unimodali e polimodali, eccitati da vari tipi di stimoli (termici, meccanici e chimici). I nocicettori sono delle strutture nervose ad alta soglia di stimolazione
- **CONDUZIONE:** Trasporto dello stimolo dalla periferia al centro del nostro sistema nervoso attraverso i prolungamenti dendritici del neurone sensitivo. Le fibre interessate sono le fibre Adelta, mieliniche, conduzione veloce (5-25 m/s), unimodali; dolore immediato, puntorio/trafittivo, ben localizzato. Inducono allontanamento dalla fonte del dolore (riflesso nocicettivo flessorio) e le fibre C, amieliniche, sottili, conduzione lenta (2 m/s), polimodali. Dolore secondario al danno tissutale, fastidioso, diffuso, che brucia. Inducono la protezione della zona lesa.
- **TRASMISSIONE:** Le fibre A e C raggiungono il midollo spinale attraverso le radici dorsali. Nel midollo spinale la trasmissione dell'impulso dai neuroni di II ordine si

porta nella parte contro-laterale del midollo e giungono al cervello attraverso il tratto talamico laterale.

A livello del midollo spinale sono stati descritti 2 sistemi di modulazione del dolore:

1. Il sistema delle vie inibitorie discendenti: i meccanismi inibitori centrali sono attivati per modulare il dolore a livello spinale attraverso le vie discendenti. I neurotrasmettitori sono la noradrenalina, la serotonina, le endorfine
2. Il gate control: la trasmissione sarebbe correlata all'equilibrio delle informazioni che attraversano il midollo spinale attraverso le fibre di diametro largo (non nocicettive) e quelle di diametro piccolo (nocicettive); se prevale l'attività nelle fibre larghe il dolore sarà lieve od assente (cancello chiuso) se invece prevale la trasmissione lungo le fibre sottili si percepirà il dolore (cancello aperto)



Esiste un centro di modulazione del dolore nella sostanza gelatinosa del corno midollare posteriore, principalmente a livello delle lamine I, II, V. Qui viene esercitata un'inibizione variabile sulle afferenze del fascio spino-talamico. Tale fenomeno è legato alla presenza di interneuroni inibitori. Se prevalgono gli impulsi trasmessi dalle fibre A-delta l'azione inibitrice risulta aumentata (chiusura del cancello), al contrario se prevale l'azione delle fibre C (chiusura del cancello)

- PERCEZIONE: La principale via di proiezione dell'impulso nocicettivo ai centri superiori è il Tratto Spino-talamico che origina da neuroni localizzati nelle lamine I, V, VII. Le vie nocicettive accessorie sono il tratto Spinoreticolare, il tratto Spinomesencefalico, il tratto Spinocervicale e le Colonne Posteriori.

Per ciò che concerne la elaborazione del dolore nei centri cerebrali, molte sono le strutture coinvolte:

1. Sostanza reticolare: influenza la coscienza (un dolore lieve aumenta l'attenzione, un

dolore severo può causare perdita di coscienza)

2. Midollo allungato: stimola i centri respiratorio e cardiovascolare
3. Talamo: stazione di collegamento, distribuzione dei segnali alle varie aree cerebrali, inclusa la corteccia
4. Ipotalamo e Ipofisi: risposta endocrina e ormonale
5. Sistema Limbico: regola la soglia del dolore e le reazioni emozionali
6. Corteccia cerebrale: percezione dello stimolo come dolore

# CAPITOLO 2:

## PATOFISIOLOGIA DEL DOLORE

### 2.1 PROCESSI DI DOLORE ACUTO E CRONICO

Il dolore può essere classificato in base alla durata o sulla base dei meccanismi biologici che lo evocano. In riferimento alla durata si parla di dolore acuto o cronico. Il dolore acuto rappresenta un vitale strumento di protezione dell'organismo che consente al soggetto esposto ad una minaccia di reagire ad essa, assumendo le caratteristiche di una risposta adattativa (). Dall'altro lato, il dolore cronico risulta una risposta maladattativa e patologica del sistema nervoso ad uno stimolo. Clinicamente viene descritto come un dolore presente da 6 o più mesi, con caratteristiche e decorso altalenanti, che causa disabilità importante ed intervento medico (). In riferimento a questa revisione il dolore pelvico rappresenta uno dei più comuni dolori cronici dell'area addomino-pelvica.

In riferimento ai processi di dolore acuto si parla di:

- **SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA:** abbassamento della soglia dolorosa dei nocicettori a seguito di una risposta infiammatoria.

a. **IPERALGESIA PRIMARIA:** l'effetto della sensibilizzazione dei nocicettori è una aumentata risposta ad uno stimolo doloroso a livello della zona lesa.

b. **ALLODINIA PRIMARIA:** uno stimolo abitualmente innocuo diventa doloroso.

- **SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE SHORT TERM:** in seguito ad un danno tissutale il corpo potenzia temporaneamente il proprio sistema nocicettivo fino alla guarigione del tessuto, con l'obiettivo di proteggere l'organismo da ulteriori lesioni.

a. **IPERALGESIA SECONDARIA:** l'effetto di questo temporaneo potenziamento è una aumentata risposta ad uno stimolo doloroso lontano dalla zona infiammata/lesa.

b. **ALLODINIA SECONDARIA:** può verificarsi una aumentata risposta ad uno stimolo innocuo lontano dalla zona infiammata/lesa

- **WIND UP/SOMMAZIONE TEMPORALE:** potenziamento dei neuroni del corno dorsale in risposta a stimoli ripetuti con la stessa intensità. Il wind up è responsabile del fenomeno della sommazione temporale, che consiste in un dolore crescente e progressivo in risposta all'applicazione ripetuta di uno stimolo

Il sistema nocicettivo può rimanere potenziato anche una volta risolta la lesione periferica, dando origine al fenomeno della **SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE LONG TERM**. In questo caso il

dolore risulta essere espressione di processi patologici maladattativi, non solo alterato dalla marcata sensibilizzazione dei nocicettori ma anche da variazione dei processi sensoriali nel cervello, come una diminuita inibizione ed aumento della facilitazione del sistema top-down. La sensibilizzazione centrale long term è caratterizzata da cambiamenti neuroplastici generalmente associati a cambiamenti corticali di tipo neurochimico, strutturale o funzionale (). Tra i fattori infatti che influenzano la cronicizzazione trovano riscontro atteggiamenti comportamentali come la catastrofizzazione, l'ipervigilanza, l'ansia e la depressione, lo stress.

## 2.2 DOLORE SOMATICO E DOLORE VISCERALE

A seconda dell'origine, il dolore è classificato in somatico e viscerale. Il dolore somatico viene chiamato superficiale se origina dalla cute, mentre se proviene dai muscoli, dalle articolazioni, dalle ossa o dai tessuti connettivi viene definito profondo. Il dolore superficiale prodotto dalla puntura di un ago sulla cute dà luogo a una sensazione ben localizzabile ed è detto anche dolore iniziale, perché è seguito, dopo una pausa di qualche secondo, da una sensazione di carattere sordo, urente (cioè simile a quella prodotta dal fuoco o da corpi arroventati), di difficile localizzazione e che si attenua lentamente. Il dolore profondo è in genere sordo, difficilmente localizzabile e con tendenza a irradiarsi verso i tessuti circostanti. Il dolore viscerale è spesso di difficile definizione e localizzazione, perché avvertito in zone lontane da quelle di origine dello stimolo.

Il dolore somatico è il dolore veicolato dalle fibre afferenti somatiche che trasportano le sensazioni dolorose dalla testa, dal tronco e dalle estremità. Rispondono a stimoli quali pressione, trazione, taglio, sfregamento, variazioni termiche e del pH, azioni enzimatiche. Tre sono gli elementi la cui presenza definisce una disfunzione somatica:

- consistenza tissutale
- asimmetria
- restrizione di movimento

Una disfunzione muscoloscheletrica può interessare anche gli organi interni innervati dallo stesso segmento spinale. Il dolore viscerale è il dolore veicolato dalle fibre che decorrono nei nervi simpatici (di provenienza generalmente toracica) e parasimpatici (provenienti dalle restanti strutture). Gli impulsi nocivi vengono evocati da stimoli quali distensione brusca dei visceri, contrazioni, irritanti chimici, infiammazione. Il dolore viscerale ha cinque importanti caratteristiche cliniche:

1. non è evocato da tutti i visceri
2. non è sempre collegato ad un danno viscerale
3. è diffuso e poco localizzato
4. viene riferito in altre regioni
5. è accompagnato da riflessi motori ed autonomici quali nausea, vomito, etc.

### 2.3 DOLORE RIFERITO

Il dolore riferito viene definito come un dolore proiettato a distanza rispetto al viscere in cui origina lo stimolo nocivo, come ad esempio il dolore al braccio nel corso di un infarto miocardico. Sono state formulate tre teorie per spiegare questo fenomeno:

1. la *teoria metamerica* sostiene che, dato che le fibre afferenti decorrono assieme, lo stimolo doloroso si propaga alle terminazioni vicine a livello corticale, generando quindi la sensazione dolorosa nella sede periferica di loro competenza, differente da quella originale
2. la *teoria della convergenza* afferma che essendo il numero delle fibre nervose periferiche somatiche e viscerali molto superiore rispetto alle cellule nervose della sostanza grigia del midollo spinale, numerose fibre agirebbero sullo stesso assone spino-talamico che verrebbe in tal modo stimolato da fibre provenienti da zone anche molto lontane tra loro
3. la *teoria della facilitazione* sostiene l'esistenza di rapporti tra le fibre somatiche e viscerali. Ritiene che impulsi nocivi viscerali possano abbassare la soglia di attivazione delle fibre somatiche che provocherebbero quindi una percezione dolorosa nelle aree di loro competenza

# CAPITOLO 3:

## REVISIONE NARRATIVA DELLA LETTERATURA

### 3.1 MATERIALI E METODI

#### 3.1.1 STRATEGIE DI RICERCA

La ricerca online è stata svolta da un singolo ricercatore dal mese di dicembre 2014 al mese di febbraio 2015. I database, in lingua inglese, su cui si è svolta la ricerca sono stati:

- Pubmed
- Google Scholar
- PEDro

Di conseguenza, anche le stringhe di ricerca utilizzate comprendono esclusivamente termini in inglese:

- (visceral pain) **and** (somatic pain)
- (visceral pain) **or** (abdominal origin) **and** (physiotherapy)
- (visceral somatic pain) **and** (myofascial pain) **and** (physiotherapy)

Degli articoli più rilevanti, sono state analizzate anche le liste dei riferimenti bibliografici per individuare eventuali articoli interessanti

#### 3.1.2 CRITERI DI INCLUSIONE

Una prima selezione degli articoli è stata effettuata sulla base della pertinenza del titolo e dell'abstract. Gli studi inclusi investigano strategie di diagnosi differenziale tra dolore muscoloscheletrico e dolore viscerale, riconoscendone gli aspetti principali a livello fenotipico e proponendo strategie di intervento. In particolare sono stati esaminati articoli in cui fossero presenti studi effettuati su pazienti affetti da dolore addominopelvico con o senza variazione delle normali funzioni organiche, dall'ambito gastroenterologico a quello ginecologico, pazienti con dolore muscoloscheletrico la cui causa non sia imputabile a fattori esterni (trauma) o a storie di pregressi interventi chirurgici. I criteri di inclusione prevedono inoltre che i soggetti esaminati siano tutti umani (no manichini o animali), non affetti da patologie neoplastiche o gravi patologie infiammatorie e non sottoposti unicamente ad intervento chirurgico per la tentata risoluzione del quadro sintomatologico. Limiti della

ricerca: pubblicazione in lingua inglese e francese.

## 3.2 RISULTATI

### 3.2.1 ARTICOLI INCLUSI

La ricerca iniziale, effettuata sui sopracitati database, ha fornito un totale di 17 articoli; Dopo l'applicazione dei criteri di inclusione sono stati selezionati 13 articoli.

L'estrazione dei dati è stata sviluppata considerando precedenti revisioni sistematiche della letteratura basati su argomenti simili.

In particolare si è posta attenzione su popolazione, obiettivi, materiali e metodi e conclusioni.

I dettagli degli articoli visionati sono riportati in tabella 1 e 2.

Tab.1

Rif.	Obiettivo	Materiali/Metodi	Risultati/Conclusioni
10	descrivere la relazione tra la sindrome da dolore viscerale e la sindrome miofasciale	confronto tra diversi studi riguardo la correlazione tra dolore viscerale, dolore somatico e alcune patologie del tratto gastroenterico ed urinario	Il dolore viscerale viene riferito comunemente ai muscoli assiali o appendicolari, creando una MPS. Conosciuta anche come dolore miofasciale cronico (CMP), la sindrome da dolore miofasciale (MPS) è una patologia causata da dolore cronico prodotto da trigger point multipli e restrizioni di movimento fasciali. Alcune MPS risultanti da altre cause possono mimare MPS indotte da dolore viscerale. Quindi le patologie viscerali, riferite all'area addomino-pelvica, dovrebbero essere attentamente indagate durante l'anamnesi e successivamente dovrebbe essere eseguito un attento esame clinico al fine di formulare una corretta ipotesi diagnostica
11	valutare il dolore lombare discogenico ed il relativo trattamento	popolazione generale, 12 soggetti, età media 56,4, sofferenti di dolore addominale lungo termine non responsivo ad altre terapie. A parte i dati indicanti presenza di ernia o protrusione discale non sono presenti severe patologie in ambito gastroenterologico, vascolare o addominale. Criteri inclusione: dolore addominale per almeno 6 mesi, emiazione anteriore del disco, segnale intenso in T2 alla MRI per protrusione discale; Criteri esclusione: patologie addominali, disturbi della coagulazione, condizioni di salute precarie o impairment cognitivo iniezione sotto guida tac di 20ml di lidocaina 1% in corrispondenza del disco erniato. VAS a 30 min dall'iniezione. Test + per diminuzione di meno del 60% del dolore VAS	tutti i pazienti sottoposti alla iniezione sono risultati + al test. Inoltre la scala VAS del dolore è significativamente migliorata dopo il trattamento in tutti i pazienti, da 1 a 24 settimane. E' importante considerare la possibilità di dolore viscerogenico di origine discale in diagnosi differenziale con dolore idiopatico addominale.
12	valutare l'efficacia della manipolazione spinale nel trattamento del dolore viscerale	ricerca su database Pubmed e Chiropratic Literature tra 25 e 29 aprile 2011 con termini "spinal manipulation" o "spinal manipulative therapy" in associazione con i termini "somatoviscerale" (9 articoli), "cardiovascolare" (15 articoli), "respiratorio" e "gastrointestinale" (1 articolo) e "ginecologico".	non sono presenti studi attendibili e sufficienti sull'efficacia della manipolazione spinale nel trattamento del dolore viscerale, specie per quanto riguarda le risposte neurologiche, gastrointestinali, cardiovascolari e respiratorie conseguenti ad una manipolazione spinale
13	identificare le domande che possono aiutare la diagnosi di dolore addominale di origine muscolo scheletrica	popolazione generale, 120 soggetti, 2 gruppi (60-60), età media 44 anni. Criteri inclusione: dolore addominale da almeno 12 settimane con o senza cambiamenti intestinali associati a cause ignote. Criteri esclusione: patologie severe gastrointestinali primo gruppo: valutazione medica standard + valutazione fisioterapica con creazione di un questionario ottenuto comparando i risultati delle 2 valutazioni; secondo gruppo: somministrazione del questionario ottenuto dallo studio sul precedente gruppo	alta affidabilità per i questionari usati per il secondo gruppo nella diagnosi di dolore viscerale di origine muscolo scheletrica. Su 8 pazienti del primo gruppo risultati positivi al test ( $x^2=7,37$ $p<0,01$ ) e seguiti per 2 anni da un fisioterapista 6 hanno avuto remissione dei sintomi. Su 5 pazienti del secondo gruppo risultati positivi al test ( $x^2=7,17$ $p<0,01$ ) e seguiti per 2 anni 4 hanno avuto remissione dei sintomi. E' dunque possibile inserire nell'esame iniziale un cluster di domande predittive la presenza di disordine muscolo scheletrico
14	valutazione di test per la differenziazione dell'origine dolorosa somatica o viscerale in donne affette da chronic pelvic pain	popolazione generale, 81 donne, età media 33,9 +/- 1,2. Criteri inclusione: affette da chronic pelvic pain da almeno 6 mesi, selezionate in base alla disponibilità data all'istituto utilizzo di 3 test: un filamento di cotone per i test di sensibilità, la ricerca di trigger points e l'utilizzo di un anestesimetro (Von Frey)	62 donne risultano affette da dolore viscerale, 19 da dolore somatico. Da ciò ne deriva che i test per l'allodinia cutanea e la presenza di trigger point nell'area addomino-pelvica sembra abbiano la più alta probabilità di identificare una fonte di dolore somatico da una viscerale
15	proporre un caso che possa mostrare la stretta relazione differenziale tra le patologie del pavimento pelvico e il CPP. Proporre una corretta impostazione del trattamento fisioterapico in caso di pazienti affetti da CPP	discussione su un caso clinico di CPP, donna 26 anni con diagnosi di dolore pelvico inviata dal ginecologo al fisioterapista	il trattamento multidisciplinare è fondamentale per inquadrare il disturbo ed evitare l'ipersensibilizzazione della regione pelvica. Utile informare il paziente, attenuare la presenza di sensibilizzazione centrale, attraverso esercizi di respirazione diaframmatica, training cardio vascolare, controllo delle posture quotidiane, terapia manuale una volta che il dolore è gestito autonomamente, esercizi di controllo motorio dei muscoli del pavimento pelvico ed addominali

Tab.2

Rif.	Obiettivo	Materiali/Metodi	Risultati/Conclusioni
16	discussione sul ruolo delle afferenze primarie e dei meccanismi spinali nel processo di manifestazione del dolore viscerale e dell'iperalgia	l'autore mette a confronto diversi studi per approfondire i meccanismi alla base del dolore viscerale, iperalgia e sensibilizzazione. Pochi riferimenti al dolore muscoloscheletrico, sebbene interessante per approfondire la neurofisiologia del dolore.	il dolore viscerale e l'iperalgia sono entrambi fenomeni riconducibili a disfunzioni di origine centrale e periferica, anche associati, a causa della duplice innervazione di organi e relativi segmenti spinali
17	discussione sui meccanismi coinvolti nel dolore pelvico analizzando le molecole e le vie nervose coinvolte	l'autore, attraverso riferimenti a diversi studi, discute di questo quadro clinico come di un ingente problema per la popolazione mondiale, associandolo non solo ad un aspetto puramente fisico ma anche psicosociale, legato a costi molto alti per la spesa sanitaria e alla mancanza di comunicazione tra il team medico ed i pazienti. Molto interessante e ben spiegata tutta la parte dedicata alla classificazione e fisiologia del dolore	il dolore pelvico è una condizione clinica molto delicata ed il suo trattamento risulta essere molto difficile, soprattutto nella gestione del profilo psicosociale dei pazienti. Dato che la sorgente dei sintomi molte volte non è chiaramente identificabile il pelvic pain risulta essere una sfida per i professionisti sanitari, che devono abbracciare un approccio multi disciplinare con particolare attenzione alla relazione professionista – paziente
18	identificare le strategie più efficaci nel riconoscimento dei principali sintomi che possono manifestarsi in un quadro clinico di chronic pelvic pain	l'autrice cita alcuni autori per discutere i concetti di convergenza viscerogenica e viscerosomatica, sensibilizzazione centrale con espansione dei campi recettivi, con particolare attenzione al pavimento pelvico	nella gestione del paziente con disfunzione del pavimento pelvico ai fini della pianificazione del corretto trattamento bisogna considerare 3 possibili scenari: pazienti solo con dolore viscerale; pazienti che presentano dolore viscerale in associazione a dolore miofasciale; pazienti che hanno solo dolore miofasciale. Un approccio multidisciplinare è la strategia più efficace
19	riportare e discutere gli studi recenti in merito al fine di catalogare correttamente il dolore viscerale e sviluppare efficaci strategie di intervento	l'autore approfondisce i concetti alla base del dolore viscerale, inclusi elementi di biochimica, sensibilizzazione e wind up, nuove tecniche di studio del dolore	il dolore viscerale viene convenzionalmente descritto come una variante del dolore somatico, a causa della credenza che alla base del dolore ci sia un unico meccanismo. È possibile però affermare che i meccanismi alla base del dolore viscerale differiscono da quelli del dolore somatico, producendo differenti caratteristiche cliniche, che devono essere attentamente indagate durante l'esame clinico
20	riportare e discutere alcuni studi sul dolore viscerale al fine di comprenderne il difficile meccanismo	l'autore approfondisce i concetti di afferenze viscerali e nocicettori, stimoli associati alla produzione di dolore, caratteristiche, convergenza viscerosomatica, iperalgia viscerale e mediatori chimici	questa revisione pone maggiormente l'attenzione sull'aspetto farmacologico del trattamento del dolore viscerale, oltre al trattamento multimodale
21	identificare le strategie più efficaci nel riconoscere il dolore addominale non di origine viscerale	in questa revisione vengono discussi i principali quadri patologici che possono evocare dolore addominale, dovuti a cause muscoloscheletriche o nervose; una parte della relazione viene dedicata allo studio dei meccanismi alla base del segno di Carnett, ipotizzandolo come uno dei principali strumenti diagnostici per il dolore addominale non di origine viscerale.	il clinico deve essere al corrente della presenza di cause non viscerali che possono provocare dolore addominale. L'anamnesi è fondamentale, e l'esame fisico deve contenere il riconoscimento di trigger/tender points lungo la colonna vertebrale, Carnett's sign, test per verificare la presenza di iperestesia.
22	illustrare ai fisioterapisti quanto sia importante la conoscenza della patofisiologia del dolore somatico e viscerale, come impostare un corretto esame fisico al fine di distinguere una red flag da un dolore NMS, facendo riferimento al distretto della spalla	discussione sulla modalità di svolgimento dell'esame fisico, sul dolore persistente alla spalla provocato da strutture non muscolo- scheletriche. Vengono riportati e discussi 3 casi clinici nei quali i sintomi riferiti ad aree della spalla erano provocati non da disordini neuromuscoloscheletrici ma da altri tipi di patologie, neoplastiche, infiammatorie.	è responsabilità del fisioterapista riconoscere ed interpretare i segni e sintomi di patologie che possono simulare quadri nms all'arto superiore. La conoscenza dei fattori di rischio e dello stile di vita del paziente possono aiutare il fisioterapista ad individuare una possibile red flag

### 3.2.2 POPOLAZIONE

Gli articoli considerati presentano soggetti con differenti età e caratteristiche fisiche. Ciò è forse dovuto al fatto che la disponibilità di studi in questo campo è piuttosto limitata ed estremamente eterogenea, dunque non si dispone di un'ampia scelta.

Gli articoli esaminati presentano una differente dimensione campionaria e tipologia: il gruppo maggiore prevede 120 soggetti nello studio di V. Sparkes, T. Prevost, J. Hunter <sup>(13)</sup>, seguito dallo studio di J. Jarrell et al <sup>(14)</sup> con 81; per finire con lo studio di T. Yuan, Zhang et al <sup>(11)</sup> con 12. Gli altri articoli sono revisioni narrative della letteratura.

### 3.2.3 RISULTATI

Dei 13 studi analizzati 3 sono RCT, 1 è un case report e 9 sono revisioni narrative.

Nei tre RCT vengono utilizzati metodi differenti per cercare di definire con chiarezza le caratteristiche del dolore viscerale e del dolore somatico al fine di poterli differenziare correttamente, in relazione ai sintomi riferiti dai pazienti. Ad esempio lo studio di Tang Yuan-Zhang et al.(11), in relazione alla possibilità da parte di un'ernia discale di generare dolore viscerale, dopo esperimenti con infiltrazione di lidocaina nella zona sede della lesione, identificata con RMN, ha ottenuto diminuzioni significative del dolore (utilizzando la scala VAS come misura di outcome) in tutti e 12 i pazienti ( $P < 0.05$ ) durante il periodo del ricovero. Successivamente però la diminuzione del dolore ha subito un netto calo, dagli 11/12 pazienti con regressione dei sintomi dopo un follow up a 1 settimana, fino a 5/12 pazienti a 24 settimane.

Diverso è l'approccio dello studio di Sparkes et al. (13) nel quale si cercano di identificare domande specifiche che possano aiutare a riconoscere un dolore viscerale rispetto ad uno di origine muscoloscheletrica. In particolare, le domande "l'inizio dei suoi sintomi può essere collegato ad un precedente trauma?" - "Ci sono alimenti che se ingeriti aumentano il dolore?" - "Il suo peso è cambiato dalla manifestazione dei sintomi?" sembrano avere ottime capacità prognostiche ( $K 1,00 - 0,83$ ). Confrontando le ipotesi diagnostiche del medico specialista con quelle del fisioterapista dopo una valutazione fisica ed anamnestica approfondita (dolore viscerale o non) nel primo gruppo di pazienti (60 unità), i risultati indicano una buona affidabilità, in quanto nell'83% dei casi si evidenzia accordo tra i professionisti. Somministrando l'esame fisico ed anamnestico ottenuto nel primo gruppo nel secondo (60 unità) si ottengono valori di accordo del 93%.

Una metodica differente viene utilizzata da Jarrell et al. (14) per la discriminazione tra dolore

somatico e viscerale. Su un campione di donne affette da chronic pelvic pain da almeno sei mesi vengono effettuati test per valutare la presenza di trigger points a livello della muscolatura addominale e test per l'allodinia a livello della parete addominale e del perineo. Lo studio evidenzia come la presenza di allodinia cutanea a livello addominale e perineale e di trigger point addominali possa essere fortemente discriminante tra dolore viscerale e somatico ( $P < 0,001$ ). Invece i trigger point a livello perineale sembra non siano affidabili per differenziare il dolore.

In tutti gli articoli esaminati risulta fondamentale la necessità da parte del fisioterapista di possedere un bagaglio formativo non solo riferito alle tecniche manuali, ma anche a screening clinico e problem solving. La revisione di Perlow et al (22) ribadisce l'importanza delle capacità di ragionamento clinico da parte del fisioterapista, il quale deve riconoscere eventuali segni e sintomi causa di dolore viscerale che riconducono ad una patologia di interesse specialistico. I casi clinici riportati sono un valido esempio di quadri di dolore non riferito a cause muscoloscheletriche ma viscerali, come nella malattia ischemica cardiaca o nel tumore polmonare.

Anche Gerwin (10) ribadisce l'importanza di una corretta anamnesi al fine di riconoscere quadri disfunzionali di competenza specialistica. Nella sua revisione, dopo una breve descrizione dei meccanismi fisiologici e patologici del dolore, elenca ed analizza alcune patologie che possono mimare un quadro doloroso di tipo somatico che in realtà è causato da disordini viscerali. A sostegno di tali affermazioni riporta un caso clinico di una donna affetta da dolore di apparente origine somatica trattata con tecniche manuali le quali risolvevano temporaneamente i sintomi ma che a lungo termine risultavano inefficaci. Infatti la paziente progressivamente riferiva dolore in altre aree corporee con impairment crescente. Ad un'indagine dettagliata è stata riscontrata la presenza di una cista epatica congenita la cui asportazione ha risolto definitivamente il quadro clinico. Vengono inoltre riportati dati sulla correlazione tra sindrome dell'intestino irritabile e fibromialgia, con il 70% di pazienti affetti da quest'ultima che riferiscono dolore viscerale ed il 65% di pazienti con sindrome del colon irritabile affetti da fibromialgia. Anche i disordini urologici sembrano fortemente correlati con lo sviluppo di sindrome fibromialgica, come commentano Vecchiet e Giamberardino (23), riportando una sensibilizzazione dei tessuti muscolari, cutanei e sottocutanei nel 90% dei casi dei pazienti affetti da patologie come la cistite interstiziale.

A supportare l'idea che una corretta anamnesi ed un trattamento multimodale siano le armi più efficaci nel riconoscimento e trattamento delle sindromi dolorose compaiono Origoni et

al (17), Hoffman (18), Sharpstone et al. (21) e George et al. (15). Lo studio (17) ripropone alcuni studi di Giamberardino riguardo la correlazione tra patologie viscerali soprattutto del tratto urinario e riproduttivo ed il dolore somato viscerale. Lo studio (18) identifica l'aumento del tono dei muscoli del pavimento pelvico come causa di sintomi viscerali. Questo ipertono può essere generato da patologie come la cistite interstiziale o la sindrome dell'intestino irritabile, l'endometriosi. Anche la revisione di Foreman (20) ribadisce l'importanza dell'anamnesi all'interno delle strategie adottate dal fisioterapista per l'inquadramento clinico del paziente, con una maggiore attenzione agli aspetti farmacologici.

La revisione di Bolton et al (12) si prefigge invece l'obiettivo di ricercare nella manipolazione un valido trattamento al dolore. Sono state indagate numerose branche della medicina, come la cardiologia, la pneumologia, la gastro enterologia, la ginecologia e l'immunologia, alla ricerca di variazioni dei parametri fisiologici stabiliti come misure di outcomes dopo la manipolazione in alcune aree della colonna vertebrale. I risultati dimostrano che la manipolazione influisce sui parametri sopra citati ma non in maniera così rilevante da poterla utilizzare come strumento di valutazione per identificare se la sorgente dolorosa sia di origine viscerale o meno.

Cervero et al. (19), dopo una breve illustrazione anatomica e fisiologica dei meccanismi del dolore, riportano brevemente gli ultimi risultati di studi condotti sul SNC mediante le ultime tecniche per lo studio del dolore viscerale, soprattutto la PET e la microstimolazione intracranica.

### 3.3 DISCUSSIONE

La conoscenza dei meccanismi che generano sia il dolore somatico che viscerale è necessaria per comprendere le cause della manifestazione di specifici sintomi e per organizzare le modalità di intervento finalizzate a migliorare o recuperare le condizioni fisiche iniziali.

Il successivo livello di analisi, per questa revisione, approfondisce i principali quadri clinici che possono mascherare una possibile causa viscerale, pur mostrando caratteristiche fenotipiche di tipo somatico, soprattutto a carico del distretto addomino-pelvico. I casi più frequenti di dolore addominale con dolore apparentemente somatico hanno infatti una causa viscerale e questa deve essere scrupolosamente indagata per escludere importanti patologie viscerali.

La letteratura supporta l'idea che il sistema muscoloscheletrico possa produrre dolore addominale, come ad esempio nella associazione tra dolore provocato dalla palpazione delle vertebre toraciche e sintomi toracici/addominali o nella degenerazione dei dischi del tratto toracico, che porta alla comparsa di dolore addominale(13). Sembra che la risposta affermativa del paziente alla domanda “il dolore aumenta se starnutisce, tossisce, effettua un respiro profondo, si inclina su un lato, si siede o si gira nel letto?” e la risposta negativa alla domanda “Ha notato cambiamenti nelle sue abitudini intestinali in concomitanza con la comparsa dei sintomi?” oppure “mangiare certi alimenti le provoca più dolore?” oppure “ha notato cambiamenti nel peso da quanto sono iniziati i sintomi?” siano affidabili per la formulazione di una ipotesi diagnostica di dolore addominale di origine muscoloscheletrica. Queste domande possono essere facilmente inserite in una valutazione clinica iniziale (13)

In riferimento al dolore addominale/pelvico, è stata valutata la porzione anteriore del disco intervertebrale lombare, i corpi vertebrali ed il legamento longitudinale anteriore, i quali sono innervati dalle branche del tronco simpatico. Anatomicamente il muscolo psoas funge da “imbottitura” per i corpi vertebrali lombari offrendo un “cuscinetto protettivo” tra il disco ed il tronco simpatico. In caso di ernia discale il nucleo polposo potrebbe migrare verso i tronchi nervosi, e dato che l'erniazione del disco induce infiammazione e reazioni autoimmuni, è possibile ipotizzare che l'erniazione del disco intervertebrale lombare può condurre ad infiammazione del nervo con conseguente produzione di dolore viscerale. (11)

Sebbene il dolore viscerale non risulti sempre correlato ad una patologia grave, esso contribuisce al peggioramento delle condizioni di vita con un notevole impatto negativo sulla vita sociale e lavorativa del paziente.

Studi eseguiti mediante l'utilizzo della PET supportano l'ipotesi che il dolore viscerale può

essere il risultato di una sensibilizzazione a carico del paziente che “coscientizza” in maniera amplificata la presenza di un disturbo d'organo (19). Questo processo amplifica la sensibilizzazione dei nocicettori periferici oppure altera i processi a livello del SNC che conducono ad una maggiore attivazione delle vie nocicettive viscerali. A tal fine deve essere dedicato molto tempo all'educazione del paziente, fin dall'inizio, curando ad esempio la postura sul luogo di lavoro (soprattutto la retrazione cervicale e scapolare, l'estensione toracica con la giusta distribuzione del peso sulle tuberosità ischiatiche) al fine di ridurre la pressione in regione addomino/perineale/pelvica, eliminare le attività che possono aumentare la pressione interna come la plank position, sit ups. Inoltre possono essere eseguiti degli esercizi autogestiti sul controllo della postura e sul rilassamento della muscolatura del pavimento pelvico. In aggiunta a questi consigli ed esercizi, sembra affidabile per la riduzione della sintomatologia dolorosa la manipolazione dell'articolazione sacroiliaca, attivando la muscolatura inibita e migliorando i sintomi durante l'esercizio aerobico (15)

Il trattamento multimodale deve ricercare una risoluzione rapida dei disordini muscoloscheletrici al fine di evitare la sensibilizzazione della regione sede del danno.

Il primo obiettivo del trattamento deve essere la riduzione della presenza di sensibilizzazione centrale, mediante esercizi di respirazione diaframmatica, che sembra essere efficace nel diminuire la reattività del sistema simpatico. E' fondamentale inoltre programmare sedute di esercizio aerobico al fine di ridurre lo stress e l'eventuale impairment psicologico.

E' responsabilità del fisioterapista riconoscere eventuali segni clinici potenzialmente indicatori di una grave patologia viscerale o di un disordine muscoloscheletrico. È importante interpretare le condizioni di salute del paziente determinando o meno l'intervento di uno specialista. L'anamnesi e la storia familiare risultano i più affidabili strumenti in possesso del fisioterapista per effettuare un corretto screening. Conoscere i fattori di rischio che accompagnano specifiche patologie o stili di vita possono aiutare il professionista a riconoscere quadri clinici potenzialmente severi. Il riconoscimento dei sintomi tipici dei disordini viscerali facilitano l'individuazione dei sintomi tipici delle patologie muscoloscheletriche (22)

## CONCLUSIONI

Dall'analisi di quanto affrontato si può concludere che i pazienti che presentano dolore viscerale solitamente riferiscono sintomi che creano confusione riguardo la sede d'origine. Un valido approccio clinico in aiuto alla determinazione della sorgente dolorosa ed alla elaborazione di una corretta ipotesi diagnostica potrebbe essere immaginare tre possibili scenari.

Il primo scenario è caratterizzato dalla sorgente dolorosa di origine viscerale. Per esempio una endometriosi potrebbe evocare sintomi tipici della sindrome dell'intestino irritabile, oltre agli altri sintomi tipici.

Il secondo scenario prevede l'origine sia viscerale che somatica della sorgente dolorosa. Questo è comunemente il caso di pazienti che presentano sindrome dell'intestino irritabile o cistite interstiziale, endometriosi o sindromi vescicali e contemporaneamente ipertono dei muscoli del pavimento pelvico o della parete addominale.

Il terzo ed ultimo scenario prevede che la sorgente dolorosa abbia un'origine unicamente somatica. In questa situazione, un paziente sottoposto ad un pregresso intervento o coinvolto in un trauma diretto nell'area addomino pelvica può sviluppare trigger points ed aumento del tono nella parete addominale, schiena, o bacino, i quali possono condurre a rigidità e disfunzione dei muscoli del pavimento pelvico.

Da non dimenticare la presenza del dolore provocato dalla pressione da infezione, infiammazione oppure ostruzione del rivestimento della cavità addominale e pelvica.

Il fisioterapista ha l'obbligo di riconoscere ed interpretare i sintomi del paziente utilizzando sia un corretto esame fisico sia un colloquio approfondito per poter escludere eventuali patologie di interesse medico specialistico. Soprattutto nel colloquio iniziale è opportuno indagare eventuali cambiamenti a carico dei principali apparati come quello gastrointestinale, respiratorio od urinario. Variazioni nelle normali, quotidiane funzioni fisiologiche può indicare la presenza di stati infiammatori a carico di organi che con il passare del tempo possono mimare un disordine muscoloscheletrico. Particolare attenzione deve essere data al racconto del paziente riguardo l'insorgenza del dolore, improvvisa o progressiva, al tipo ed alla sua localizzazione, alla associazione tra la sua variazione in rapporto al cambio di posizione o ad alcuni movimenti.

Il fisioterapista dovrà inoltre indagare se eventuali terapie indicate dal medico per la risoluzione dei sintomi hanno avuto o meno efficacia.

Dovranno essere utilizzate scale valutative per quantificare il dolore ed identificarne la tipologia e l'impatto sulla vita del paziente. Sebbene la VAS si sia dimostrata facilmente somministrabile ma non altrettanto comprensibile da tutti i pazienti, la NRS più indicata ma poco specifica, la Sickness Impact Profile-Roland Scale risulta maggiormente adeguata e completa, oltre ad essere in italiano, quindi di facile interpretazione. Ad essa è possibile associare la Roland-Morris Disability Questionnaire per valutare come il dolore abbia influenzato le attività di vita quotidiana del paziente, e la SF-36 per valutare lo stato di salute generale. Nel caso il paziente sia fortemente condizionato dalle proprie convinzioni, paure ed ansie rispetto alla presenza dei sintomi è indicata la somministrazione della Tampa Scale of Kinesiophobia.

Al termine il fisioterapista attraverso un efficace processo di ragionamento clinico dovrà interpretare i risultati ottenuti al fine di individuare eventuali red flags e laddove, invece, queste vengano escluse impostare un adeguato trattamento riabilitativo.

## KEYPOINTS

- La ricerca della causa del dolore in un soggetto affetto da persistente disordine muscoloscheletrico non può essere affrontata dal fisioterapista in modo univoco. E' necessario approfondire ogni aspetto della vita del paziente al fine di identificare elementi che possano giustificare il quadro sintomatologico. Importanza di un approccio di tipo bio-psico-sociale.
- Alcuni disturbi di origine viscerale, come patologie a carico del tratto genito-urinario, gastrointestinale o respiratorio possono mimare un disordine muscoloschetrico.
- La letteratura ad oggi non ha individuato in modo certo i criteri clinici per poter definire un approccio efficace nel riconoscimento di quadri sintomatologici non di natura muscoloscheletrica.
- Nonostante la scarsità di dati rilevanti da un punto di vista scientifico il trattamento multimodale, il confronto tra il fisioterapista e altri specialisti e una attenta anamnesi sembrano essere alla base di un corretto management di questi pazienti e possono contribuire al risolvimento del quadro sintomatologico.

## BIBLIOGRAFIA

1. P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò, A. Abbiati, G. Barbara, L. Fedele, Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnosis approach, *Gynecological endocrinology*, vol 25, no3, pp 149-158, 2009
2. P.Vercellini, R. Daguati, A. Abbiati, Chronic pelvic pain in non invasive management of gynecologic disorders, Arici and Seli, Eds, pp 33-51, 2008
3. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP et al. The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour. *Br/Gen Prat* 2001;51(468):514-547
4. Ghaly AF, Chien PW, Chronic pelvic pain: clinical dilemma or clinician's nightmare. *Sex Transm Infect*, 2000;76(6):419-425
5. Gunter J 2003, Chronic pelvic pain: an integrated approach to diagnosis and treatment, *Obstet gynecologic Surv*, 58, 615-623
6. Peters K et al, Characterization of a clinical cohort of 87 women with cystitis/painful bladder syndrome, *Urology*, 2008, 7(4), 634-40
7. H. Merskey and N. Bogduk, Classification of chronic pelvic pain, IASP press, Seattle, 2nd edition, 1994
8. C.J. Woolf, Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacology management", *Annals of Internal Medicine*, vol.140, no6, pp 441-451, 2004
9. American College of obstetricians and gynecologists, ACOG practice bulletin no51, chronic pelvic pain", *obstetrics and gynecology*, vol 103, pp589-605,2004
10. Myofascial and visceral pain Syndromes: visceral somatic pain representations, R. Gerwin, *Journal of musculo skeletal pain* Vol 10, No ½, 2002, pp 165-175
11. Anterior herniation of lumbar disc induces persistent visceral pain: discogenic visceral pain, T. Yuan - Zhang et al, *Chinese medical journal*, 2013, 126 (24), 4691- 4695
12. Visceral responses to spinal manipulation, P. Bolton, B. Budgell, *Journal of Electromyography and Kinesiology* 22, 2012, 777-784
13. Derivation and identification of questions that act as predictors of abdominal pain of musculo skeletal origin, V. Sparkes, T. Prevost, J. Hunter, *European Journal of Gastro enterology and Hepatology*,2003,15, 1021-1027
14. Beside testing for chronic pelvic pain: discriminating visceral from somatic pain, J.

- Jarrell et al, Pain research and treatment, 2011, No 692102, pp6
15. Physical therapy management of female chronic pelvic pain: anatomic considerations, S. George, S. Clinton, D. Borello – France, *Clinical Anatomy*, 2013, 26, pp 77-88
  16. Sensitization in visceral pain and hyperalgesia, Richard J. Traub, *Seminars in Pain Medicine*, vol 1 no 3, 2003
  17. Neurobiological mechanisms of pelvic pain, M. Origoni, U.L.R Maggiore, S. Salvatore, M. Candiani, *Biomed research international*, volume 2014, id 903848, pp9
  18. Understanding multisymptom presentation in chronic pelvic pain: the inter-relationships between the viscera and myofascial pelvic floor dysfunction, D. Hoffman, *Current pain Headache Rep* (2011), 15:343-346
  19. Visceral pain, F. Cervero, J. MA Laird, *Lancet* 1999, 353: 2145-48
  20. Mechanisms of visceral pain: from nociception to target, R. Foreman, Elsevier, vol 1, no 4, 2004
  21. Chronic, non visceral abdominal pain, D. Sharpstone, DG Colin-Jones, *Gut* 1994, 35: 833-836
  22. Persistent shoulder pain: possible visceral or systemic sources, E. Perlow; AM Lucado, *Physical Therapy Review*, 2014, vol.19, no2, pp124-130
  23. Giamberardino, MA, Recent and forgotten aspects of visceral pain, *Eur J Pain*, 3: 77-92, '99