UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

campus savona

Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

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

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A 2014/2015

Campus Universitario di Savona

L'efficacia dell'esercizio aerobico nelle sindromi dolorose croniche caratterizzate da alterazioni nella modulazione endogena del dolore

Candidato:

Marco De Lorenzo

Relatore:

Alessio Natoli

INDICE

ABSTRACT **5**

Premessa **6**

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 IL DOLORE SOMATICO: ASPETTI NEUROFISIOLOGICI DI INTERESSE CLINICO **7**

1.1.1 I nocicettori 8

1.1.2 I neuroni del corno dorsale 11

1.1.3 Le vie ascendenti del dolore 13

1.1.4 Il ruolo dei nuclei talamici 15

1.1.5 Il ruolo della corteccia cerebrale 16

1.1.6 La modulazione endogena del dolore 17

1.2 LA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE: DALLA NEUFISIOLOGIA

ALLA PRATICA CLINICA **20**

1.2.1 La sensibilizzazione periferica 23

1.2.2 La sensibilizzazione centrale 24

1.2.3 Sensibilizzazione centrale e disordini muscolo scheletrici:

dalla teoria alla pratica clinica 26

1.2.4 Proposte di trattamento per la sensibilizzazione centrale 36

1.3 L'ESERCIZIO AEROBICO NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE **37**

1.3.1 Dall'attività fisica all'esercizio aerobico 37

1.3.2 L'esercizio fisico attiva l'analgesia endogena nei soggetti sani 38

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI **41**

2.1 Data base 41

2.2 Criteri di ricerca 41

2.3 Stringhe di ricerca 42

2.4 Selezione degli articoli 42

CAPITOLO 3: RISULTATI **43**

3.1 Selezione degli studi 43

3.2 Estrapolazione dei dati 44

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE **55**

CAPITOLO 5: CONCLUSIONI **57**

Bibliografia **58**

ABSTRACT

Titolo: Efficacia dell'esercizio aerobico nelle sindromi dolorose croniche caratterizzate da alterazioni nella modulazione endogena del dolore.

Background: Il fenomeno della sensibilizzazione centrale è ritenuto la causa del protrarsi del dolore in molti pazienti affetti da sindromi dolorose croniche. Molto spesso il trattamento basato sulla terapia manuale risulta insufficiente nella gestione del dolore in questa tipologia di pazienti. La letteratura suggerisce che l'approccio riabilitativo ottimale è basato su un intervento multifattoriale comprendente anche l'attività fisica. L'esercizio fisico aerobico attiva i meccanismi analgesici endogeni nei soggetti sani e rappresenta un efficace trattamento in molte sindromi dolorose croniche.

Obiettivo: Scopo della revisione è analizzare l'efficacia dell'esercizio aerobico nelle sindromi dolorose croniche che mostrano segni di sensibilizzazione centrale per poterne valutare se i benefici indotti da tale attività nei soggetti sani, possano essere ugualmente perseguiti anche in pazienti affetti da sindromi dolorose croniche con alterazioni della modulazione endogena del dolore.

Materiali e metodi : La ricerca bibliografica è stata condotta attraverso le banche dati di Pubmed, Cochrane e Pedro. Sono state inserite le seguenti stringhe di ricerca: "Chronic Pain"[Mesh]) AND "Exercise"[Mesh], chronic pain and central sensitization and (exercise or aerobic or training), (chronic pain syndrome or central sensitization) and aerobic exercise, Chronic low back pain and central sensitization and aerobic exercise, Chronic whiplash and central sensitization and aerobic exercise, Temporomandibular disorders and central sensitization and aerobic exercise, Myofascial pain syndrome and central sensitization and aerobic exercise, Osteoarthritis and central sensitization and aerobic exercise, Rheumatoid arthritis and central sensitization and aerobic exercise, Fibromyalgia and central sensitization and aerobic exercise, Chronic fatigue syndrome and central sensitization and aerobic exercise, Chronic headache and central sensitization and aerobic exercise, Irritable bowel syndrome and central sensitization and aerobic exercise

Risultati e conclusioni : Gli articoli esaminati durante il corso della revisione hanno evidenziato come l'approccio multidisciplinare basato sulla fisioterapia ma anche sull'esercizio aerobico, sul rinforzo muscolare e sull'informazione sia la modalità di trattamento migliore per i pazienti affetti da sindromi dolorose croniche con alterazioni della modulazione endogena del dolore. Tuttavia non sono stati trovati studi che analizzassero unicamente l'efficacia dell'esercizio aerobico nei pazienti. Inoltre qualora l'esercizio aerobico venisse somministrato all'interno di un percorso di cura multidisciplinare, i protocolli di somministrazione sono risultati assai eterogenei tra gli studi e scarsamente confrontabili.

PREMESSA

Uno degli obiettivi primari che il fisioterapista cerca di raggiungere è quello legato al miglioramento della sintomatologia dolorosa del paziente. Molto spesso non è semplice perseguirlo soprattutto quando i pazienti lamentano dolori cronici che perdurano da tanto tempo.

I protocolli riabilitativi tradizionali e la terapia manuale molto spesso si rivelano poco efficaci e le linee guida per i pazienti con dolore cronico propongono sempre di più un'idea di trattamento che non si limiti all'esecuzione delle sole tecniche manuali ma che possa comprendere anche l'esercizio fisico al fine di ricondizionare il paziente e stimolare i processi di analgesia endogena che proprio l'esercizio fisico è in grado di stimolare.

In particolare questa dissertazione si occuperà di cercare le migliori evidenze scientifiche che possano supportare l'introduzione dell'allenamento aerobico nei pazienti affetti da dolore cronico con la presenza della sensibilizzazione centrale.

Il fenomeno della sensibilizzazione centrale è sempre più accreditato come l'elemento preponderante nel mantenimento della condizione dolorosa in molte patologie croniche di origine muscolo-scheletrica.

Molti autori hanno provato a sperimentare il trattamento attraverso l'esercizio aerobico per questa tipologia di pazienti con l'obiettivo di capire se gli effetti di analgesia endogena prodotti dall'esercizio nei soggetti sani possano essere riproposti anche in pazienti con dolore cronico e sensibilizzazione centrale.

La tesi proporrà nella prima parte un'analisi attraverso le più moderne acquisizioni delle neuroscienze sul dolore cercando di cogliere gli spunti di maggiore interesse clinico per il fisioterapista. In seguito verranno illustrati i criteri clinici utili al fisioterapista per riconoscere la presenza della sensibilizzazione centrale.

L' ultima parte della tesi sarà dedicata a capire se l'esercizio aerobico, risultato efficace nel trattamento delle sindromi dolorose croniche, possa rivelarsi una carta vincente anche nella riabilitazione dei pazienti con sensibilizzazione centrale, cercando di cogliere i suoi potenziali benefici attraverso un lavoro di ricerca letteraria sulle principali banche dati.

Il processo metodologico seguito sarà dettagliatamente esplicitato nel quarto capitolo. I risultati ottenuti e le conclusioni verranno esplicitate nell'ultimo capitolo.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 IL DOLORE SOMATICO: ASPETTI NEUROFISIOLOGICI DI INTERESSE CLINICO

Le sensazioni che noi chiamiamo dolorose, quali punture, bruciature, malesseri, dolori acuti e sofferenze, sono diverse da tutte le altre modalità sensoriali. Naturalmente il dolore è una sub-modalità della sensibilità somatica, al pari del tatto, della sensibilità agli stimoli pressori e del senso di posizione. Esso svolge anche una importante funzione protettiva poiché mette in guardia da quelle condizioni che arrecano danni ai tessuti e che quindi devono essere evitate o corrette con interventi terapeutici[1].

A differenza delle altre modalità somatiche, le sensazioni di dolore si presentano con le caratteristiche dell'urgenza e della primordialità, che sono responsabili degli aspetti affettivi ed emozionali della percezione del dolore. Inoltre l'intensità con cui vengono avvertiti gli stimoli dolorosi può essere modificata dalle condizioni esterne e uno stesso stimolo applicato nelle medesime condizioni può produrre risposte diverse in persone diverse[1].

La IASP (*International Association for the Study of Pain*) nel 1986 definì Il dolore come "una esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno. È una esperienza individuale e soggettiva, a cui convergono componenti puramente sensoriali (nocicezione) relative al trasferimento dello stimolo doloroso dalla periferia alle strutture centrale, e componenti esperienziali ed affettive, che modulano in maniera importante quanto percepito". Questa definizione è ancora valida. Anche se il dolore è mediato dal sistema nervoso, occorre quindi fare una distinzione fra il dolore e i meccanismi nervosi implicati nella nocicezione che rappresentano la risposta alla percezione o alla presenza di lesioni tissutali. Questa distinzione è molto importante sia dal punto di vista clinico e sia dal punto di vista sperimentale.

La maggior parte dei tessuti possiedono recettori sensitivi specializzati, detti nocicettori, che vengono attivati per stimoli lesivi riguardanti i tessuti periferici. Tuttavia l'attivazione dei nocicettori non provoca necessariamente una esperienza di dolore. Il dolore infatti è una percezione, non una sensazione. Esso è il prodotto di un processo di elaborazione e di astrazione dei segnali sensitivi afferenti operato dal sistema nervoso centrale[1].

Il dolore è caratterizzato da una spiccata soggettività che costituisce uno dei fattori che rendono difficile la sua definizione e il suo intervento terapeutico. Non esistono "stimoli dolorifici", se con questa espressione ci riferiamo a stimoli che inevitabilmente inducono percezione di dolore in tutte le persone. Per esempio, molti soldati feriti non avvertono dolore fino a che non vengono portati fuori dal campo di battaglia. Analogamente, gli atleti spesso non si rendono conto di essersi provocati delle lesioni fino al termine della gara[1].

1.1.1 I nocicettori

Gli stimoli lesivi applicati sulla cute o sui tessuti sotto cutanei, come le articolazioni o i muscoli, attivano diversi tipi di **nocicettori.** Essi sono costituiti dalle terminazioni periferiche dei neuroni sensitivi primari, i cui corpi cellulari sono situati nei gangli delle radici dorsali del midollo spinale oppure nel *ganglio di Gasser,* annesso al nervo trigemino[1].

Verranno prese in esame sia le tre più importanti classi di nocicettori ovvero termici, meccanici e polimodali, sia una particolare tipologia di recettori denominati silenti.

I *nocicettori termici* vengono attivati a livelli estremi di temperatura corporea (> 45° C o < 5° C). Possiedono fibre di tipo A delta di piccolo diametro, dotate di una sottile guaina mielinica, che conducono ad una velocità di circa 5-30 m/sec[1].

I *nocicettori meccanici* vengono attivati da stimoli pressori di elevata intensità applicati alla cute. Anche essi sono caratterizzate da fibre A delta di piccolo diametro, dotate di sottile guaina mielinica, che conducono anche essi ad una velocità di circa 5-30 m/sec[1,2].

I *nocicettori polimodali* vengono attivati da stimoli meccanici di intensità elevata, da stimoli chimici e da stimoli termici (sia del caldo che del freddo) ed hanno fibre C di piccolo diametro, amieliniche, che conducono impulsi ad una velocità inferiore a 2 m/sec[1,2].

Queste tre classi di nocicettori si distribuiscono in modo estensivo, sia sulla cute sia nei tessuti profondi, e spesso operano insieme. Per esempio, se con un colpo di martello ci si schiaccia il pollice, immediatamente dopo viene attivato un primo dolore di tipo puntorio, seguito successivamente da un senso di indolenzimento, che a volte diventa un vero e proprio secondo dolore di tipo urente . il dolore rapido , puntorio viene trasmesso dalle fibre A delta mentre il dolore sordo, lento viene attivato dalle fibre C dei recettori polimodali[1,2].

I *recettori silenti* si trovano nei visceri. Normalmente non sono attivati da stimoli nocivi, ma la loro soglia viene abbassata in misura considerevole dai processi infiammatori e da varie sostanze chimiche[1].

Data la varietà di stimoli (meccanici, termici e chimici) che danno origine a sensazioni di dolore, la **trasduzione** dei segnali nocicettivi è un argomento complesso. Mentre alcuni aspetti rimangono non spiegati, alcuni chiarimenti sono derivati dall'identificazione di specifici recettori associati a sensazioni di eccessivo calore[2].

La soglia per percepire uno stimolo termico come nocivo si aggira attorno ai 43°C e questa soglia del dolore corrisponde alla sensibilità di sottotipi delle terminazioni di fibre nocicettive di tipo A delta e C. Questi recettori sono sensibili sia al calore sia alla **capsaicina**, contenuta nel peperoncino e responsabile della sensazione di bruciore e intorpidimento data dai cibi piccanti[2].

Il recettore detto *vanilloide* (TRPV1), presente sulle fibre C e A delta, è un membro della più grande famiglia di canali a **potenziale di recettore transitorio** (TRP), inizialmente identificati attraverso studi della via di fototrasduzione nei moscerini e oggi conosciuti come famiglia di recettori sensibili a differenti intensità di calore e di freddo[2].

Strutturalmente i canali TRP sono simili ai canali del potassio voltaggio-dipendenti o ai canali associati ai nucleotidi aciclici, con sei domini trans membrana e un poro tra i domini 5 e 6. In condizioni di riposo il poro del canale è chiuso[2].

Nello stato di attivazione, il canale è aperto e permette il passaggio di ioni sodio e calcio generando potenziali di azione nelle fibre nocicettive. Poiché lo stesso recettore è sensibile sia al calore e sia alla capsaicina, non è sorprendente che il sapore piccante del peperoncino generi anche una sensazione di bruciore[2].

Rimane ancora da chiarire il motivo per cui il sistema nervoso centrale (SNC) sia sensibile a una sostanza chimica presente nel peperoncino. Come nel caso di altri composti contenuti nelle piante che attivano che attivano in maniera selettiva i recettori neuronali, è probabile che i recettori TRPV1 siano sensibili a sostanze endogene la cui struttura chimica assomiglia a quella della capsaicina. Di fatto è stato recentemente dimostrato che nei tessuti periferici in risposta ad un danno sono prodotti gli *endovanilloidi* e che queste sostanze, insieme ad altri fattori, contribuiscano alla risposta nocicettiva del danno[2].

I recettori responsabili della trasduzione di stimoli meccanici e chimici nocivi sono molto meno conosciuti. Sono state identificate diverse proteine coinvolte nella trasduzione, tra cui altri membri della famiglia dei canali TRP (TRPV2 e TRPA1) e alcuni membri della famiglia degli ASIC (canali ionici sensibili agli acidi)[2].

Si ritiene che i canali TRP siano responsabili del rilevamento delle sostanze irritanti presenti nell'ambiente. È stato dimostrato che il TRPA1, in modo particolare, è sensibile a diversi irritanti chimici, compresi gli ingredienti acri presenti nella senape e nell'aglio, e alle sostanze irritanti contenute nei gas lacrimogeni, nei gas di scarico delle auto e nel fumo di sigaretta[2].

Il canale del sottotipo **ASIC3** è specificamente espresso nei nocicettori, ed è presente in notevoli quantità nelle fibre che innervano i muscoli scheletrici ed il cuore. Si ritiene che gli ASIC3 siano responsabili del **dolore muscolare** e cardiaco associato a **cambiamenti di pH** durante situazioni di **ischemia**[1,2].

I potenziali graduati generati dai recettori nelle ramificazioni delle fibre nocicettive devono essere trasformati in potenziali di azione allo scopo di essere convogliati alle sinapsi nel corno dorsale del midollo spinale. In questo processo svolgono un ruolo fondamentale i canali sodio-potassio voltaggio dipendenti, e uno specifico sottotipo di canale del sodio, Nav 1.7 , sembra essere particolarmente importante nella trasmissione delle informazioni nocicettive[2].

La trasmissione sinaptica tra nocicettori e neuroni del corno dorsale è mediata da neurotrasmettitori chimici liberati dalle terminazioni centrali delle fibre sensitive. Il principale neurotrasmettitore eccitatorio, liberato sia dalle fibre A delta e C e sia dalle afferenze non nocicettive, è l**'aminoacido glutammato**. La liberazione del glutammato da parte delle terminazioni sensitive provoca l'insorgenza di potenziali sinaptici rapidi nei neuroni del corno dorsale che sono dovuti all'attivazione dei recettori per il glutammato di tipo AMPA[1,2].

Le fibre afferenti primarie di natura nocicettiva provocano l'insorgenza di potenziali post-sinaptici eccitatori nei neuroni del corno dorsale anche attraverso la liberazione di neurotrasmettitori di natura peptidica[1].

Le terminazioni delle fibre afferenti primarie di piccolo diametro a livello del corno dorsale contengono sia vescicole sinaptiche piccole, che appaiono chiare alla microscopia elettronica e contengono glutammato, e sia vescicole più grandi con una zona centrale densa di elettroni che contengono **neuropeptidi**. Fra i numerosi neuropeptidi presenti nei neuroni sensitivi nocicettivi, la **sostanza P** è stata quella studiata in modo più approfondito. Essa viene liberata dalle fibre C in risposta a stimoli lesivi per i tessuti o a seguito di intense stimolazioni provenienti dai nervi periferici[1,2].

Il glutammato e i neuropeptidi vengono liberati insieme dalle terminazioni delle fibre afferenti ed esercitano azioni fisiologiche diverse sui neuroni post-sinaptici, anche se agiscono in modo coordinato nella regolazione delle proprietà di scarica dei neuroni post-sinaptici. I neuropeptidi, compresa la sostanza P, aumentano e prolungano l'azione del glutammato[1,2].

Anche le azioni delle due classi di neurotrasmettitori può essere diversa. L'azione del glutammato rimane circoscritta ai neuroni post sinaptici situati nelle immediate adiacenze delle terminazioni sinaptiche per l'azione di un efficace meccanismo di riassunzione di questo amminoacido nelle cellule gliali o nelle terminazioni nervose[1,2].

Al contrario, i neuropeptidi liberati dalle terminazioni sensitive possono diffondere a distanze considerevoli dai loro siti di liberazione, perché non esiste alcun meccanismo specifico di riassunzione. Perciò è probabile che la liberazione di neuropeptidi da una singola fibra afferente influenzi numerosi neuroni post-sinaptici del corno dorsale[1,2].

Questa caratteristica dei neuropeptidi, unita al fatto che la concentrazione dei peptidi aumenta in misura significativa nelle condizioni di dolore persistente, suggerisce che le azioni dei peptidi contribuiscono sia all'eccitabilità dei neuroni del corno dorsale, che al carattere diffuso che caratterizza molte sindromi dolorose[1].

1.1.2 I neuroni del corno dorsale

Le fibre afferenti nocicettive terminano principalmente nel corno dorsale del midollo spinale. In base alle caratteristiche citologiche dei suoi neuroni , il corno dorsale può essere diviso in 6 strati o lamine. I tipi di neuroni afferenti primari che ritrasmettono informazioni di diversa modalità terminano in lamine diverse del midollo spinale: vi è una forte corrispondenza tra organizzazione funzionale e organizzazione anatomica dei neuroni del corno dorsale del midollo spinale[1].

Neuroni nocicettivi sono presenti nella parte superficiale del corno dorsale, che comprende la zona marginale (lamina I) e la *substantia gelatinosa* (lamina II). La maggior parte di questi neuroni riceve afferenze sinaptiche direttamente dalle fibre A delta e C[1].

Molti neuroni dello strato marginale (lamina I) rispondono esclusivamente a stimoli nocivi e per questo sono chiamati *neuroni nocicettivi specifici.* Essi proiettano ai centri cerebrali superiori. Alcuni neuroni dello strato marginale sono chiamati *neuroni ad ampio spettro dinamico* poiché rispondono in modo graduato sia a stimoli meccanici non nocivi che a stimoli nocivi (WDR wide dynamic range o HIGH TRESHOLD)[1].

La *substantia gelatinosa* (lamina II) è composta quasi esclusivamente da interneuroni (sia eccitatori e sia inibitori), alcuni dei quali rispondono solo a stimoli nocicettivi mentre altri rispondono anche a stimoli non nocivi.

Le lamine III e IV sono disposte ventralmente alla *substantia gelatinosa* e contengono neuroni che ricevono afferenze monosinaptiche da fibre Aβ. Questi neuroni rispondono prevalentemente a stimoli non nocivi e possiedono campi recettoriali molto piccoli organizzati in modo topografico[1].

La lamina V contiene prevalentemente *neuroni ad ampio spettro dinamico* che proiettano al tronco dell'encefalo e al talamo. Questi neuroni ricevono afferenze monosinaptiche da fibre Aβ e A delta. Essi ricevono anche afferenze da fibre C, sia direttamente a livello dei loro dendriti, che si estendono in direzione dorsale nella parte superficiale del corno dorsale, che indirettamente attraverso interneuroni eccitatori che, a loro volta, ricevono afferenze direttamente da fibre C. Molti neuroni della lamina V ricevono anche afferenze monosinaptiche da strutture viscerali. La convergenza di afferenze nocicettive somatiche e viscerali sui neuroni della lamina V può fornire una spiegazione al "dolore riferito" che è una forma di dolore in cui il dolore da lesione di un organo viscerale viene avvertito sistematicamente e in modo prevedibile in altre aree della superficie corporea. Per esempio i pazienti colpiti da infarto miocardico riferiscono frequentemente dolore non solo al torace ma anche al braccio sinistro[1].

I neuroni della lamina VI ricevono afferenze da fibre afferenti di grande diametro provenienti dai muscoli e dalle articolazioni e rispondono a manipolazioni non dolorose delle articolazioni (da spiegare meglio). Si ritiene che questi neuroni non contribuiscano alla ritrasmissione di segnali nocicettivi[1].

Infine i neuroni posti nelle lamine VII e VIII del corno ventrale, molti dei quali rispondono a stimoli nocivi, presentano proprietà di risposta più complesse poiché le afferenze nocicettive alla lamina VII sono polisinaptiche. Inoltre, anche se la maggior parte dei neuroni del corno dorsale riceve solo afferenze ipsilaterali, molti neuroni nella lamina VII rispondono alla stimolazione di entrambi i lati del corpo. I neuroni della lamina VII, attraverso le loro connessioni con la formazione reticolare del tronco dell'encefalo possono contribuire a molte forme di dolore diffuso[1].

1.1.3 Le vie ascendenti del dolore

Le informazioni relative alle alterazioni tissutali vengono ritrasmesse dal midollo spinale al cervello attraverso cinque vie principali[1]:

- Tratto spinotalamico
- Tratto spinoreticolare
- Tratto spinomesencefalico
- Tratto cervicotalamico
- Tratto spinoipotalamico

Il *tratto spinotalamico* è la via nocicettiva ascendente più sviluppata del midollo spinale. È costituito dagli assoni dei neuroni nocicettivi specifici e ad ampio spettro dinamico delle lamine I e V-VII del corno dorsale. Questi assoni si portano dal lato controlaterale del midollo spinale, ascendono nel cordone anterolaterale del midollo per terminare poi a livello talamico. La stimolazione elettrica del tratto spinotalamico provoca l'insorgenza di dolore, mentre la sua sezione a scopo terapeutico con intervento di cordotomia anterolaterale determina una marcata riduzione della sensibilità dolorifica dal lato controlaterale alla sezione[1].

Il *tratto spinoreticolare* è composto dagli assoni dei neuroni delle lamine VII e VIII. Ascende anche esso nel quadrante anterolaterale del midollo spinale e termina sia nella formazione reticolare che nel talamo. A differenza del tratto spinotalamico molte fibre spinoreticolari non si decussano[1].

Il *tratto spinomesencefalico* è composto dagli assoni dei neuroni delle lamine I e V, che salgono nel quadrante antero-laterale del midollo spinale proiettando alla formazione reticolare del mesencefalo, alla sostanza grigia periacqueduttale e, per il tramite del tratto spinoparabrachiale, ai nuclei parabrachiali. A loro volta i nuclei parabrachiali proiettano all'amigdala, che è la principale formazione del sistema limbico, che è il sistema implicato nell'elaborazione delle emozioni. Il tratto spinomesencefalico contribuisce alla componente affettiva del dolore. Molti assoni di questo tratto proiettano alla parte dorsale del funicolo laterale piuttosto che al quadrante anterolaterale. Perciò, se queste fibre non vengono sezionate nel corso di un intervento chirurgico eseguito al fine di alleviare il dolore, come la cordotomia anterolaterale, il dolore può rimanere o tornare in un secondo momento[1].

Il *tratto cervicotalamico* si origina dai neuroni del nucleo cervicale laterale, situato in corrispondenza della sostanza bianca laterale dei due segmenti cervicali superiori. Il nucleo cervicale laterale riceve proiezioni da neuroni delle lamine III e IV del corno dorsale. La maggior parte degli assoni del tratto cervicotalamico attraversano la linea mediana e salgono nel lemnisco mediale del tronco dell'encefalo fino a raggiungere alcuni nuclei del mesencefalo ed i nuclei posterolaterale e posteromediale del talamo[1].

Alcuni assoni delle lamine III e IV si portano alle colonne dorsali del midollo spinale, decorrendo insieme alle fibre afferenti primarie mieliniche di grande diametro, per terminare nei nuclei gracile e cuneato dl bulbo[1].

Il *tratto spinoipotalamico* è composto dagli assoni delle lamine I,V e VIII e proietta direttamente ai centri di controllo sovraspinali del sistema nervoso autonomo. Si ritiene che esso attivi risposte cardiovascolari ed endocrine complesse[1].

1.1.4 Il ruolo dei nuclei talamici

Le informazioni nocicettive vengono elaborate da diversi nuclei talamici. Fra questi due sono particolarmente importanti: il nucleo laterale ed il nucleo mediale. Il *gruppo nucleare laterale*, che comprende il *nucleo ventrale posterolaterale* (NVPL) ed il *nucleo posteriore,* riceve afferenze attraverso il tratto spinotalamico, principalmente dai neuroni nocicettivi specifici e ad ampio spettro dinamico delle lamine I e V del corno dorsale del midollo spinale[1].

I neuroni di questi nuclei hanno campi recettivi piccoli come i neuroni dai quali ricevono proiezioni. Per questo motivo il **talamo laterale** è implicato principalmente nella mediazione delle informazioni relative alla localizzazione della sede di uno stimolo nocivo, informazioni che di norma raggiungono il livello di corteccia come dolore acuto[1].

Le lesioni del tratto spinotalamico e delle sue sedi di terminazione provocano l'insorgenza di una condizione di dolore intenso detto dolore centrale. Per esempio, un infarto a carico di una piccola regione del NVPL del talamo può comportare al comparsa della cosidetta sindrome talamica (di *Dejerine-Roussy*). I pazienti affetti da questa sindrome provano spesso un dolore spontaneo di tipo urente e altre sensazioni anormali (disestesia) in regioni del corpo dove gli stimoli nocivi non provocano di norma l'insorgenza del dolore[1].

Il *gruppo nucleare mediale,* che comprende il nucleo centrale laterale ed il complesso intralaminare, riceve afferenze soprattutto dai neuroni delle lamine VII e VIII del midollo spinale. La via che dal midollo spinale si porta al **talamo mediale** è stata la prima a comparire nel corso dell'evoluzione dei mammiferi e per tale ragione è stata denominata *tratto paleospinotalamico*[1]*.*

Questo tratto viene anche detto tratto spinoreticolotalamico perché è anche costituito da vie polisinaptiche passanti per la formazione reticolare del tronco dell'encefalo. Le proiezioni che vanno dal midollo spinale ai nuclei talamici NVPL e NVPM (nucleo ventrale postero mediale) raggiungono il massimo sviluppo nei primati e perciò vengono anche dette *tratto neospinotalamico*[1].

Molti neuroni del talamo mediale rispondono in modo ottimale a stimoli nocivi, ma hanno proiezioni diffuse ai **nuclei della base** e a numerose **aree corticali**. Perciò questi neuroni non sono solo implicati nell'elaborazione delle informazioni nocicettive, ma forniscono anche informazioni relative agli stimoli che attivano un sistema aspecifico che presiede allo stato di vigilanza[1].

1.1.5 Il ruolo della corteccia cerebrale

Fino a poco tempo fa la maggior parte delle ricerche concernenti i meccanismi proposti all'elaborazione centrale delle informazioni dolorifiche si sono concentrate sul talamo. Tuttavia, il dolore è una percezione complessa che viene influenzata dall'esperienza pregressa e dal contesto in cui gli stimoli nocivi vengono ad operare[1,2].

Neuroni di parecchie regioni della corteccia cerebrale rispondono in modo selettivo ai segnali nocicettivi. Alcuni di questi si trovano nella **corteccia somatosensitiva** e hanno campi recettivi molto piccoli. Perciò essi possono contribuire a quelle forme di dolore persistente diffuso che caratterizzano la maggior parte delle condizioni dolorifiche di origine patologica[1].

Ricerche di visualizzazione mediante tomografia ad emissione di positroni (TEP) condotte nell'uomo hanno dimostrato che anche due altre regioni corticali, il **giro del cingolo** e la **corteccia dell'insula** sono implicate nella risposta agli stimoli nocicettivi. Il giro del cingolo fa parte del sistema limbico e si ritiene che sia implicato nell'elaborazione emozionale del dolore. La corteccia dell'insula riceve proiezioni direttamente dai nuclei talamici mediali e dai NVPL e NVPM[1].

I neuroni della corteccia dell'insula elaborano informazioni relative ai visceri e contribuiscono all'elaborazione della componente vegetativa della risposta complessiva agli stimoli dolorifici. Le lesioni della corteccia dell'insula producono una sindrome particolare detta *asimbolia del dolore*. I pazienti affetti da questa sindrome percepiscono come dolorosi gli stimoli nocivi ma non presentano alcuna risposta emozionale al dolore[1].

La corteccia dell'insula può così integrare le componenti sensitiva, affettiva e cognitiva, che sono tutte e tre essenziali della risposta normale agli stimoli dolorifici[2].

1.1.6 La modulazione endogena del dolore

Una delle scoperte più importanti nel campo della ricerca sul dolore è quella che riguarda la dimostrazione che il sistema nervoso centrale (SNC) possiede dei **circuiti modulatori** la cui funzione principale è quella di regolare la percezione del dolore. Parecchi sistemi modulatori del SNC regolano la risposta agli stimoli nocicettivi[1].

Il primo sito di modulazione si trova a livello del **midollo spinale**, a livello del quale la ritrasmissione di informazioni nocicettive ai centri cerebrali superiori può essere controllata per il tramite delle interconnessioni fra le vie afferenti nocicettive e quelle non nocicettive[1].

Il dolore infatti non è semplicemente il prodotto dell'attività delle fibre afferenti nocicettive, ma viene regolato dall'attività di altre fibre mieliniche che non sono direttamente implicate nella trasmissione delle informazioni nocicettive. L'ipotesi che il dolore dipenda dal rapporto tra l'attività delle fibre afferenti nocicettive e non nocicettive fu avanzata intorno al 1960 e venne denominata *teoria del controllo a cancello*[1,2]*.*

Questa teoria tiene conto di alcune importanti osservazioni sperimentali. In primo luogo, i neuroni della lamina V, e forse anche quelli della lamina I, ricevono afferenze eccitatorie sia da fibre Aβ mieliniche, di grande diametro non nocicettive, che da fibre A delta e C nocicettive. In secondo luogo le fibre Aβ di grande diametro inibiscono la scarica dei neuroni della lamina V per il tramite dell'attivazione dell'interneuroni inibitori della lamina II. In terzo luogo le fibre A delta e C nocicettive eccitano i neuroni della lamina V ma inibiscono anche la scarica degli interneuroni inibitori della lamina II che vengono attivati dalle fibre Aβ. In altre parole, le afferenze non nocicettive "chiudono il cancello" attraverso il quale avviene la ritrasmissione centrale delle informazioni relative agli stimoli nocivi mentre le afferenze nocicettive lo "aprono"[1,2].

La teoria del controllo a cancello fornisce anche la spiegazione fisiologica del fatto che uno stimolo vibratorio, che attiva selettivamente le fibre afferenti di grande diametro, può ridurre il dolore[1,2].

Un meccanismo ancor più potente in grado di controbilanciare gli effetti dei segnali nocicettivi è l'analgesia indotta dalla stimolazione della **sostanza grigia periacqueduttale.** La sostanza grigia che circonda in terzo ventricolo e l'acquedotto cerebrale provoca una profonda e selettiva analgesia. La stimolazione della sostanza grigia attiva le vie discendenti che inibiscono i neuroni nocicettivi del midollo spinale. Essa inibisce anche la scarica dei neuroni delle lamine I e V. solo pochi neuroni della sostanza grigia proiettano al midollo spinale[1,2].

Al contrario, i neuroni della sostanza grigia periacqueduttale stabiliscono connessioni eccitatorie con neuroni della regione rostro-ventrale del **bulbo,** ed in particolare con i neuroni serotoninergici del *nucleo rafe magno,* situato in corrispondenza della linea mediana[1,2].

I neuroni di questo nucleo proiettano al midollo spinale, attraverso un fascio di fibre che decorre nella parte dorsale del funicolo laterale, e stabiliscono connessioni inibitorie con i neuroni delle lamine I,II, V del corno dorsale. La stimolazione della regione rostro-ventrale del bulbo inibisce i neuroni del corno dorsale, compresi i neuroni del tratto spinotalamico he rispondono agli stimoli nocivi[1,2].

Altri sistemi inibitori discendenti che sopprimono l'attività dei neuroni nocicettivi del corno dorsale prendono origine dal **locus coeruleus**, che contiene neuroni noradrenergici, e da altri nuclei del bulbo e del ponte. Queste vie discendenti bloccano i neuroni di proiezione delle lamine I e V mediante azioni inibitorie dirette e indirette ed interagiscono anche con i **circuiti endogeni del corpo dorsale** costituiti da neuroni che contengono oppioidi[1,2].

L'aspetto più interessante scaturito nel tempo dal tentativo di comprendere i meccanismi centrali della regolazione del dolore è stata proprio la scoperta degli **oppioidi endogeni**. Da recenti studi condotti su animali è emerso che diverse regioni del cervello sono sensibili all'azione di farmaci oppiacei, in particolare la **sostanza grigia periacquedutttale** e altre sorgenti di proiezione discendenti come il **nucleo serotoninergico del Rafe Magno**[1,2].

È stato dimostrato che l'analgesia indotta dalla morfina viene bloccata dall'iniezione del naloxone, un antagonista degli oppioidi, sia a livello della sostanza grigia periacqueduttale che a livello del nucleo serotoninergico del rafe magno. Inoltre, la sezione bilaterale del funicolo dorsolaterale del midollo spinale blocca sia l'analgesia indotta dalla stimolazione che l'analgesia indotta dalla morfina. Queste osservazioni indicano che la morfina provoca analgesia attivando delle vie discendenti inibitorie[1,2].

Anche a livello del **midollo spinale** ci sono regioni sensibili agli oppiacei. In altre parole, le aree che producono analgesia quando vengono stimolate rispondono anche agli oppioidi esogeni. L'azione analgesica degli oppiacei suggerì l'esistenza di specifici recettori per questi farmaci a livello cerebrale, molto tempo prima che questi recettori fossero scoperti negli anni 1960-1970. Poiché è improbabile che tali recettori si siano evoluti in risposta alla somministrazione esogena dell'oppio e dei suoi derivati, si è progressivamente affermata la convinzione che per spiegare l'evoluzione di questi recettori nel corpo si debba considerare l'esistenza di composti endogeni di tipo oppiaceo[1,2].

Fino ad ora sono state identificate tre classi di **recettori oppioidi: μ κ Ω.** I geni di ciascuno di questi recettori sono stati clonati e si è trovato che essi fanno parte della classe di recettori accoppiati a proteine G. questi recettori sono stati definiti inizialmente in base alla affinità con cui si legano a sostanze antagoniste. Gli alcaloidi oppioidi, come la morfina, sono potenti antagonisti del recettore μ. Di fatto, per quanto riguarda questo recettore, è stata trovata una elevata correlazione fra la potenza di un analgesico e la sua affinità di legame per questo recettore. In linea con questa osservazione, si è trovato che nei topi in cui si è avuta una delezione del gene per il recettore μ è presente una insensibilità alla morfina e ad altri agonisti del recettore[1].

Anche il naxolone si lega al recettore μ ma esso antagonizza l'azione della morfina spostandola dal recettore, senza tuttavia essere in grado di attivarlo[1].

I recettori μ per gli oppioidi sono presenti ad elevata concentrazione nella sostanza grigia periacqueduttale, nella parte ventrale del bulbo, e negli strati superficiali del corno dorsale del midollo spinale, che sono tutte regioni importanti per la regolazione del dolore[1].

Tuttavia, questi recettori sono stati trovati, insieme ad altri recettori per gli oppioidi, in molte altre regioni del SNC e SNP. L'ampia diffusione di questi recettori spiega il fatto che la somministrazione di morfina per via sistemica ha effetti su molti altri processi fisiologici[1].

Oltre ai tre classici recettori per gli oppioidi, è stato identificato anche un nuovo recettore simile a quello per gli oppioidi. Il ligando endogeno di questo recettore è un peptide composto da 17 ammino acidi detto **orafina FQ** o **nocicettina**, che somiglia alla dinorfina. Il recettore per questo ligando endogeno viene espresso in molte regioni del SNC e questo peptide sembra implicato nella regolazione della nocicezione e in molte altre funzioni fisiologiche e comportamentali[1].

Sono state ormai isolate dal cervello diverse categorie di oppioidi endogeni, che sono stati oggetto di studi approfonditi. Queste sostanze si trovano nelle stesse regioni coinvolte nella modulazione delle afferenze nocicettive, sebbene ognuna delle varie famiglie di questi peptidi oppioidi endogeni abbia una distribuzione alquanto diversa[1].

Fino a questo momento sono state identificate tre classi di **peptidi oppioidi endogeni** che interagiscono coi recettori per gli oppioidi: le **encefaline**, la **β-endorfina** e le **dinorfine**[1,2].

I peptidi oppioidi appartenenti a queste tre classi vengono prodotti a partire da poliproteine precursori di grandi dimensioni codificate da tre diversi geni: il gene della pre-encefalina, il gene della pre-oppiomelanocortina e il gene della pre-dinorfina. Le due encefaline, la **leuchin-encefalina** e la **metionin-encefalina**, sono due pentapeptidi. La β-endorfina viene prodotta dalla POMC (pre-oppiomelanocortina), che è una poliproteina precursore espressa principalmente a livello della ghiandola pituitaria, dalla quale deriva anche l'**ACTH** (ormone adenocorticotropina)[1].

Sia la **β-endorfina** che la **ACTH** vengono liberati nel flusso ematico in condizioni di **stress** come ad esempio l'**esercizio fisico**. Le dinorfine derivano da una poliproteina prodotta nel gene della dinorfina. Nonostante le differenze esistenti nella lunghezza di questi peptidi oppioidi endogeni, ciascuno di questi contiene la stessa sequenza peptidica composta da questi quattro aminoacidi: *Tyr-Gly-Gly-Phe*. Le encefaline agiscono a livello dei recettori μ e Ω, mentre la dinorfina è un antagonista selettivo del recettore κ[1].

Tutti e tre i principali gruppi di peptidi oppioidi: **encefaline, endorfine, dinorfine** sono presenti nella sostanza grigia periaqueduttale. Encefaline e dinorfine sono state anche trovate nel bulbo rostrale ventrale, e nelle regioni del midollo spinale coinvolte nella modulazione del dolore[1,2].

Oppioidi come la morfina e i peptidi oppioidi modulano la trasmissione dei segnali nocicettivi mediante due meccanismi inibitori: un'inibizione postsinaptica, dovuta in parte ad un aumento della conduttanza al potassio, e un'inibizione presinaptica della liberazione del glutammato, sostanza P ed altri neurotrasmettitori delle terminazioni dei neuroni sensitivi. La riduzione della liberazione di neurotrasmettitori da parte delle fibre afferenti primarie causata dagli oppioidi avviene attraverso un meccanismo indiretto, per riduzione dell'ingresso di calcio nelle terminazioni sensitive (prodotto da un aumento della conduttanza al potassio), o tramite un meccanismo diretto, per riduzione della conduttanza al calcio[1].

I recettori per gli oppioidi non si trovano solo nelle terminazioni centrali delle vie afferenti primarie, ma anche nelle terminazioni periferiche della cute, delle articolazioni e dei muscoli. Non è stata identificata ancora con certezza da quale fonte vengono liberati gli oppioidi endogeni che di norma attivano le terminazioni sensitive periferiche. Sono state ipotizzate due fonti: le cellule cromaffini della midollare del surrene e cellule del sistema immunitario che, a seguito di processi infiammatori migrano verso la sede delle lesioni, dove sono in grado di sintetizzare gli oppioidi endogeni[1].

Uno degli esempi più convincenti del meccanismo attraverso il quale gli oppioidi endogeni modulano la trasmissione dell'informazione nocicettiva, è rappresentato dalla prima sinapsi nella via del dolore tra afferenze nocicettive e i neuroni che proiettano nel corno dorsale del midollo spinale. Il rilascio di encefalina nelle terminazioni nocicettive impedisce loro di liberare il neurotrasmettitore nei neuroni di proiezione, riducendo il livello di attività che è passato ai centri superiori[1].

Neuroni a circuito locale contenenti encefaline sono essi stessi bersaglio delle proiezioni discendenti, provvedendo così a formare un potente meccanismo attraverso il quale i centri superiori possono ridurre l'attività trasmessa dalle afferenze propriocettive[1].

In modo simile, gli effetti analgesici della marijuana hanno portato alla scoperta degli **endocannabinoidi**. La somministrazione degli endocannabinoidi inibisce i neuroni nocicettivi nel corno dorsale del midollo spinale senza modificare l'attività dei neuroni non nocicettivi[1,2].

Ora sappiamo che i cannabinoidi endogeni agiscono come neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale; sono rilasciati dai neuroni depolarizzati e raggiungono le terminazioni presinaptiche, dove attivano specifici recettori (CB1) attraverso un meccanismo di segnalazione retrograda[1,2].

Si ritiene che gli endocannabinoidi causino una riduzione del rilascio di neurotrasmettitori come il GABA e il glutammato, modulando di conseguenza l'eccitabilità neurale. L'evidenza di un effetto diretto degli endocannabinoidi sulla trasmissioni dei segnali nocicettivi è stata ottenuta con studi che dimostrano come gli effetti analgesici indotti dalla stimolazione della sostanza grigia periaqueduttale possono essere bloccati dalla somministrazione di antagonisti del recettore CB1[1,2].

Sembra inoltre che l'esposizione a stimoli nocivi aumenti i livelli di endocannabinoidi nella spostanza grigia periaqueduttale, una scoperta a sostegno del ruolo fondamentale di queste molecole nel controllo delle vie discendenti della trasmissione del dolore[1,2].

Un aspetto entusiasmante delle vicende correlate alla scoperta dei composti endogeni che contrastano il dolore è il fatto che l'integrazione di fisiologia, farmacologia e ricerca clinica ha permesso di comprendere più a fondo i tipici meccanismi responsabili della modulazione del dolore[1,2].

Queste informazioni hanno iniziato a fare luce sulla variabilità soggettiva degli stimoli dolorifici e sulla singolare dipendenza della percezione del dolore dal contesto dell'esperienza. Il modo esatto attraverso il quale si attua la modulazione del dolore è attualmente oggetto di indagini in molti laboratori, stimolate dagli enormi benefici clinici e d economici che potrebbero derivare da una conoscenza ancora più approfondita della percezione del dolore e delle sue basi molecolari[1].

1.2 LA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE: DALLA NEUFISIOLOGIA ALLA PRATICA CLINICA

Questo capitolo sarà dedicato alla comprensione neurofisiologica del fenomeno denominato sensibilizzazione centrale. Verranno posti in evidenza soprattutto gli elementi di neurofisiologia aventi rilevanza clinica per il fisioterapista, cercando di comprendere quali siano i segni e i sintomi che possono farci pensare alla presenza della sensibilizzazione centrale in pazienti affetti da dolore cronico.

1.2.1 La sensibilizzazione periferica

Anche se generalmente la percezione del dolore varia da persona a persona e nei diversi contesti comportamentali, le forme dolorose di natura patologica possono essere diagnosticate con sufficiente grado di sicurezza[3].

Normalmente i nocicettori hanno una soglia di stimolazione alta, ma la risposta infiammatoria dovuta ad un danno tissutale ne abbassa la soglia di stimolazione. In determinate situazioni l'attivazione dei nocicettori può determinare la comparsa di due tipi di situazioni dolorose anormali: l' **allodinia primaria** e l' **iperalgesia primaria**[1,2,3]**.**

In seguito ad uno stimolo dolorifico associato ad un danno tessutale (per esempio tagli, escoriazioni e contusioni), gli stimoli nell'area della lesione e nella regione che circonda il tessuto danneggiato, che normalmente sarebbero avvertiti come poco dolorosi, vengono percepiti come molto più dolorosi di quanto siano. Questo fenomeno è denominato **iperalgesia primaria**[1,2,3].

Nell' *allodinia* il dolore viene provocato da stimoli che normalmente risulterebbero innocui: un leggero strofinamento di un tratto di cute, se questa è scottata dal sole, il movimento di un articolazione in un paziente affetto da artrite reumatoide e perfino l'alzarsi dal letto al mattino, se il giorno precedenti ci si è sottoposti ad un allenamento intenso (specialmente quando non si è in forma)[1].

Nei pazienti che soffrono di allodinia il dolore non è costante e in assenza di stimoli non si avverte alcun dolore. Al contrario i pazienti che soffrono di *iperalgesia,* che è una risposta eccessiva agli stimoli dolorifici, spesso percepiscono il dolore anche spontaneamente[1].

Questi due fenomeni sono dovuti ai cambiamenti nella sensibilità neuronale che avvengono sia a livello dei recettori periferici, sia a livello dei loro bersagli centrali[1].

La **sensibilizzazione periferica** è dovuta all'interazione dei nocicettori con l'insieme di sostanze infiammatorie rilasciate in seguito ad un danno tissutale. Queste sostanze vengono rilasciate da recettori attivati o da cellule non nervose che risiedono o migrano all'interno dell'area danneggiata[1,3].

I nocicettori rilasciano **peptidi** e neurotrasmettitori come la **sostanza P**, il **CGRP** (gene correlato alla calcitonia) e l'**ATP**. Queste sostanze contribuiscono ad alimentare

ulteriormente la risposta infiammatoria favorendo: vasodilatazione, sudorazione e rilascio di istamina dai mastociti[1].

La lista delle cellule non neuronali che contribuiscono a questo miscuglio di sostanze infiammatorie comprende mastociti, piastrine, granulociti basofili, macrofagi, granulociti neutrofili, cellule endoteliali, cheratinociti e fibroblasti[1].

Queste cellule sono responsabili del rilascio di protoni extracellulari, acido arachidonico e altri metaboliti lipidici, bradichinina, istamina, serotonina, prostaglandine, nucleotidi, fattori di crescita neuronale (NGF) e numerose citochine, soprattutto l'interleuchina 1β e il fattore di necrosi tumorale α (TNF-α)[2].

Il presunto scopo della complessa cascata di segnali chimici che deriva dal danno locale non è solo la **protezione dell'area lesionata** (come risultato di percezioni dolorifiche prodotte da stimoli comini vicini al sito del danno), ma serve anche a **promuovere la guarigione** e a **proteggere da infezioni** il sito lesionato attraverso l'incremento della vasodilatazione e la migrazione dei leucociti nell'area danneggiata[2].

1.2.2 La sensibilizzazione centrale

La **sensibilizzazione centrale** si riferisce ad un aumento immediato attività-dipendente dell'eccitabilità dei neuroni posti nel corno dorsale del midollo spinale in seguito ad alti livelli di attività nelle afferenze nocicettive[3].

Di conseguenza, i livelli di attività nelle afferenze nocicettive che prima dell'evento di sensibilizzazione erano sotto-sogliari diventano sufficienti a generare potenziali di azione nei neuroni del corno dorsale del midollo spinale, contribuendo ad aumentare la sensibilizzazione del dolore[3].

Come la sua controparte periferica, numerosi meccanismi differenti contribuiscono alla sensibilizzazione centrale. Una forma di sensibilizzazione centrale, detta "a molla", coinvolge un aumento progressivo nel livello di scarica dei neuroni del corno dorsale in risposta alla attivazione ripetuta a bassa frequenza di afferenze nocicettive[2].

Un correlato comportamentale del fenomeno a molla è stato studiato esaminando l'intensità percepita del dolore in risposta a presentazioni ripetute di uno stimolo nocivo. Sebbene l'intensità della stimolazione sia costante, l'intensità percepita aumenta a ogni successiva presentazione del singolo stimolo. Il processo a molla dura solo per il periodo della stimolazione e deriva dalla sommazione dei lenti potenziali sinaptici evocati nei neuroni del corno dorsale dai segnali nocicettivi[2].

La depolarizzazione prolungata dei neuroni del corno dorsale è dovuta in parte all'attivazione dei canali del calcio tipo I voltaggio-dipendenti, e in parte alla rimozione del blocco Mg^{2+} da parte dei recettori NMDA. La rimozione del blocco Mg^{2+} aumenta la sensibilizzazione del neurone del corno dorsale al **glutammato**, il trasmettitore delle afferenze nocicettive[2].

Si pena che altre forme di sensibilizzazione centrale che durano più del periodo di stimolazione sensoriale (come l'allodinia) coinvolgano un potenziamento dei potenziali postsinaptici simili all'LTP. Questi effetti dipendono da un aumento di concentrazione di Ca^{2+} ,mediati dai recettori NMDA, nei neuroni del midollo spinale che ricevono segnali sinaptici dai nocicettori. Si ritiene che anche la riduzione dell'inibizione GABAergica o glicinergica nei circuiti del midollo spinale contribuisca alle sindromi di dolore persistente aumentando l'eccitabilità dei neuroni di proiezione nel corno dorsale[1].

Anche microlgia e astrociti contribuiscono al processo di sensibilizzazione centrale, particolarmente quando si verifica una lesione nervosa[2].

Per esempio, le citochine rilasciate dalla microglia promuovono la trascrizione generalizzata dell' **enzima COX-2** e la conseguente produzione di prostaglandine nei neuroni del corno dorsale. Come abbiamo visto per le afferenze nocicettive, aumentati livelli di prostaglandine nel SNC aumentano l'eccitabilità neuronale[2].

Così gli effetti analgesici dei farmaci che inibiscono la trascrizione della COX-2 sono dovuti ad azioni sia in periferia e sia a livello del corno dorsale[2].

Appena il tessuto danneggiato guarisce, la sensibilizzazione indotta da meccanismi periferici e centrali di solito scende e la soglia del dolore torna a livelli antecedenti al danno. Tuttavia, questi processi possono persistere quando sono danneggiate le specifiche vie afferenti o le vie centrali dando origine al dolore di tipo cronico[3].

1.2.3 Sensibilizzazione centrale e disordini muscolo-scheletrici: dalla teoria alla clinica

Come abbiamo visto nei precedenti capitoli in presenza di dolore acuto il sistema nervoso è sottoposto ad alcuni cambiamenti. Quando il tessuto è danneggiato e il dolore persiste per alcuni giorni si verifica un adattamento dei nocicettori unimodali, con un aumento della reattività delle terminazioni nocicettive polimodali ad opera delle sostanze della zuppa infiammatoria[3].

Questo processo, come abbiamo precedentemente descritto, è chiamato iperalgesia primaria o *sensibilizzazione periferica dei nocicettori*, e rappresenta un'azione protettiva del corpo umano al fine di evitare un ulteriore utilizzo delle strutture danneggiate con conseguente ulteriore danno a carico dei tessuti traumatizzati e di quelli circostanti[3].

Con il termine di Iperalgesia secondaria ci riferiamo invece alla maggiore reattività dei neuroni del corno dorsale localizzati nei segmenti spinali della sorgente primaria di nocicezione. Mentre la sensibilizzazione periferica è un fenomeno locale, la sensibilizzazione centrale è un processo che coinvolge l'intero SNC[3].

Meyer nel 1995 definisce la **sensibilizzazione centrale** come un aumento della reattività dei neuroni centrali alimentata dagli input forniti dai recettori unimodali e polimodali[4].

Diversi studi hanno dimostrato che la sensibilizzazione centrale comprende una serie di mal adattamenti del sistema nervoso centrale.

Numerosi studi hanno dimostrato che nei pazienti centralmente sensibilizzati si ha una alterata elaborazione sensoriale del cervello poiché si verifica un iperattività neuronale nell'insula, nella corteccia del cingolo anteriore, nella corteccia prefrontale, nella corteccia frontale dorsolaterale e parietale e in vari nuclei del tronco dell'encefalo[5].
Il potenziamento delle sinapsi neuronali a medio e lungo termine e la diminuzione dell'azione del GABA sembrano essere i due meccanismi alla basa dell'iper eccitabilità corticale[6].
L'amigdala, intimamente connessa all'insula e a molte aree corticali che processano le informazioni dolorifiche, svolge un ruolo fondamentale nella mantenimento della memoria del dolore. L'amigdala contribuisce allo sviluppo di una memoria protettiva nei confronti del dolore soprattutto riguardo a quei movimenti che hanno provocato il dolore. Essa facilita il formarsi di comportamenti protettivi quali posture antalgiche e schemi di movimento scorretti[5].
Altri mal adattamenti sono costituiti da un malfunzionamento dei meccanismi antidolorifici discendenti, da un aumento dell'attività dei percorsi facilitatori del dolore, da una temporanea sommazione del secondo dolore o wind-up, da un potenziamento a lungo termine delle sinapsi neuronali nella corteccia cingolata anteriore che, come precedentemente visto, ha un ruolo fondamentale nel mantenimento in memoria dell'esperienza dolorifica[3].

Tutti i mal adattamenti sopra descitti, trattandosi di meccanismi patologici che dal centro si rivolgono alla periferia, possono essere denominati ***meccanismi top-down*** [3].

È importante rendersi conto però che non solo ci sono alterazioni che dal centro si rivolgono alla periferia, ma anche alterazioni che dalla periferia si rivolgono verso il centro. Tali alterazioni sono indicate col nome di ***meccanismi bottom-up***.

Ad esempio, lesioni periferiche e altre forme di stress come l'esercizio fisico innescano il rilascio di citochine pro-infiammatorie con la conseguente produzione a livello del midollo spinale di **ciclossigenasi** (COX)**,** un importante enzima coinvolto nella sintesi delle prostaglandine[3].

Le prostaglandine, come precedentemente esaminato, contribuiscono enormemente al mantenimento dello stato infiammatorio e dell'eccitabilità neuronale nei confronti delle afferenze nocicettive[1,2,3].

L'esito dei meccanismi sopra descritti scaturisce in una maggiore capacità di risposta ad una varietà di stimoli periferici come la pressione meccanica, l'interazione con sostanze chimiche, la luce, il suono, il freddo, il calore, ed stimoli. La maggiore sensibilità a questi stimoli comporta una diminuita tolleranza al carico da parte del sistema somato-sensoriale e del sistema neuro-muscoloscheletrico[3].

La letteratura internazionale ha dimostrato che la sensibilizzazione centrale è spesso presente in vari disordini muscolo-scheletrici che comportano l'instaurarsi di dolore cronico. In alcune patologie muscolo-scheletriche la sensibilizzazione centrale è stato studiato essere il principale meccanismo che causa il dolore cronico, mentre in altri disturbi cronici essa è presente solamente in un sottogruppo di pazienti[3].

I disordini muscolo-scheletrici associati a sensibilizzazione centrale maggiormente studiati sono: la fibromialgia, l'artrite reumatoide, il mal di schiena, il colpo di frusta, i disordini temporo-mandibolari e tanti altri ancora[3].

La presenza della sensibilizzazione centrale nei pazienti con dolore muscoloscheletrico implica una maggiore complessità del quadro clinico, cioè un aumento dei sintomi non correlati e quindi un più difficile processo di ragionamento clinico. Spesso la sensibilizzazione centrale è associata ad una diminuita probabilità per un esito favorevole della riabilitazione. Purtroppo, per alcuni fisioterapisti, la sensibilizzazione centrale rimane un concetto teorico che difficilmente potrà riguardare il dolore del paziente sottoposto a trattamento riabilitativo[3].

Pertanto, è importante avere la consapevolezza che il fenomeno della sensibilizzazione centrale può essere presente nei pazienti in trattamento. Un'applicazione clinica delle conoscenze neurofisiologiche sulla sensibilizzazione centrale, permetterà al fisioterapista di riconoscerla e di applicare i principi della moderna neurofisiologia del dolore alla pratica della terapia manuale[3].

Un corposo numero di studi ha associato alcune diagnosi mediche alla presenza di sensibilizzazione centrale sia come elemento preponderante per quel che concerne il mantenimento della cronicità del dolore, sia come elemento presente in un sottogruppo di pazienti affetti da una determinata patologia[3].

Table 1
Medical diagnosis associated with an increased likelihood for central sensitization.[3]

Medical diagnosis	Central sensitization is a characteristic of the disorder	Central sensitization is present in a subgroup
Chronic low back pain		✓
Chronic whiplash associated disorders	✓	
(Sub)acute whiplash associated disorders		✓
Temporomandibular disorders		✓
Myofascial pain syndrome		✓
Osteoarthritis		✓
Rheumatoid arthritis		✓
Fibromyalgia	✓	
Chronic fatigue syndrome	✓	
Chronic headache		✓
Irritable bowel syndrome	✓	

TABELLA 1: Diagnosi mediche associate ad una alta probabilità di presenza di sensibilizzazione centrale[3].

La conoscenza della letteratura può essere un grande aiuto per il fisioterapista, soprattutto per quel che concerne il trattamento di sindromi dolorose croniche come la fibromialgia e la *sindrome da fatica cronica.* In entrambe i quadri patologici possiamo affermare con certezza che la sensibilizzazione centrale è la causa principale del dolore dei pazienti[3].

Tuttavia molto spesso i quadri patologici con cui il fisioterapista si rapporta non presentano sempre chiari e ben delineati segni e sintomi di sensibilizzazione centrale. Spesso si tratta di manifestazioni dolorose dove la sensibilizzazione centrale può essere presente senza rappresentare la causa univoca del mantenimento del processo doloroso[3].

Per illustrare il ragionamento appena descritto, verranno presi in esame alcuni spunti suggeriti in letteratura riguardanti patologie spesso trattate attraverso la **terapia manuale**. Esaminiamo alcuni esempi.

La letteratura ci suggerisce che vi è una importante evidenza riguardante la presenza di sensibilizzazione centrale in pazienti che hanno subito un **colpo di frusta** e che presentano disturbi cronici associati ad esso[5]. Tuttavia non tutti i pazienti che hanno subito un colpo di

frusta presentano segni e sintomi correlabili alla sensibilizzazione centrale. Anche il dolore al collo idiopatico non presenta elementi di sensibilizzazione centrale[3].

Un altro esempio è rappresentato dal mal di schiena cronico (LBP). Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di sensibilizzazione centrale in pazienti con **LBP** cronico aspecifico mentre altri hanno negato questa associazione[3].

Altri autori hanno concluso i loro studi sostenendo che la sensibilizzazione centrale può essere presenti in un sottogruppo di pazienti affetti da LBP cronico aspecifico[3].

Altri quadri patologici in cui la sensibilizzazione centrale può essere presente in un sottogruppo di pazienti sono: **disturbi temporo-mandibolari, sindrome da dolore miofasciale, mal di testa, emicrania, artrite reumatoide** e **artrosi**. Artrite reumatoide e artrosi sono esempi di disordini muscolo-scheletrici locali che causano l'attivazione continua dei nocicettori. Tale attivazione continua avvia e sostiene il processo di sensibilizzazione centrale[3].

Un elemento di fondamentale importanza nel ragionamento clinico del fisioterapista per riconoscere la presenza di sensibilizzazione centrale è sicuramente l'anamnesi. Basterà ascoltare la storia del paziente ed essa potrà fornire degli indizi al fisioterapista che lo guideranno verso il riconoscimento della sensibilizzazione centrale[3].

Come abbiamo visto nei precedenti capitoli la sensibilizzazione centrale comporta una ipersensibilità generalizzata agli stimoli dolorifici tra cui:

- stimoli pressori meccanici
- stimoli legati all'interazione con sostanze chimiche
- stimoli termici di caldo e freddo
- stimoli elettrici
- stimoli cognitivi legati allo stress e alle emozioni

il quadro generale che il paziente potrà riferire sarà quello di una intolleranza generale agli stimoli sensoriali con una elevata percezione dello stress mentale. Il tutto sfocia in una diminuita capacità di carico generale.

Se il fisioterapista sospetta la presenza di sensibilizzazione centrale, sarà fortemente raccomandata l'analisi dell'ipersensibilità dei pazienti alla luce, al suono, al tatto, agli odori, al caldo e al freddo e alle pressioni meccaniche. Anche in questo caso la letteratura internazionale ci aiuta suggerendoci i sintomi caratteristici della sensibilizzazione centrale o quelli potenzialmente ad essa correlati[3].

Symptoms related to the presence of central sensitization.

Symptom	Characteristic of CS	Might be related to CS
Hypersensitivity to bright light	✓	
Hypersensitivity to touch	✓	
Hypersensitivity to noise	✓	
Hypersensitivity to pesticides	✓	
Hypersensitivity to mechanical pressure	✓	
Hypersensitivity to medication	✓	
Hypersensitivity to temperature (high and low)	✓	
Fatigue		✓
Sleep disturbances		✓
Unrefreshing sleep		✓
Concentration difficulties		✓
Swollen feeling (e.g. in limbs)		✓
Tingling		✓
Numbness		✓

CS, central sensitization.

TABELLA 2: Sintomi relativi alla presenza di sensibilizzazione centrale[3]

Alcuni pazienti potranno riferire doloroso anche un abbraccio del proprio partner. Altri pazienti potranno riferire di esser costretti a portare gli occhiali da sole anche in inverno all'interno di edifici o di dover abbassare il volume della radio seppur già basso. Altri pazienti potranno riferire dolore esagerato al tatto durante l'esame palpatorio oppure durante l'esecuzione di movimenti in forma sia passiva che attiva[3].

Durante la fase anamnestica il paziente potrà riferire altri sintomi meno evidenti rispetto a quelli sopra descritti ma che possono essere correlati alla presenza di sensibilizzazione centrale. Tali sintomi sono: stanchezza cronica, difficoltà di concentrazione, disturbi del sonno. Essi sono frequentemente riferiti dai pazienti con sensibilizzazione centrale anche se non ci sono ancora prove statisticamente significative che possano sancire la loro presenza in tutti pazienti con sensibilizzazione centrale[3].

Occorre ricordare che un solo sintomo non è significativo per stabilire la presenza di sensibilizzazione centrale. Tuttavia quando due o tre sintomi descritti nella tabella 2 sono presenti allora il fisioterapista potrà orientarsi verso la presenza della sensibilizzazione centrale[3].

Anche in assenza di diagnosi medica in cui la sensibilizzazione centrale è stata riscontrata (tabella 1), la presenza di sintomi caratteristici della sensibilizzazione centrale (tabella 2) devono allertare il fisioterapista[3].

Il ragionamento clinico che il fisioterapista deve seguire in caso di sospetta sensibilizzazione centrale è descritto nel diagramma di flusso riportato qui in basso.

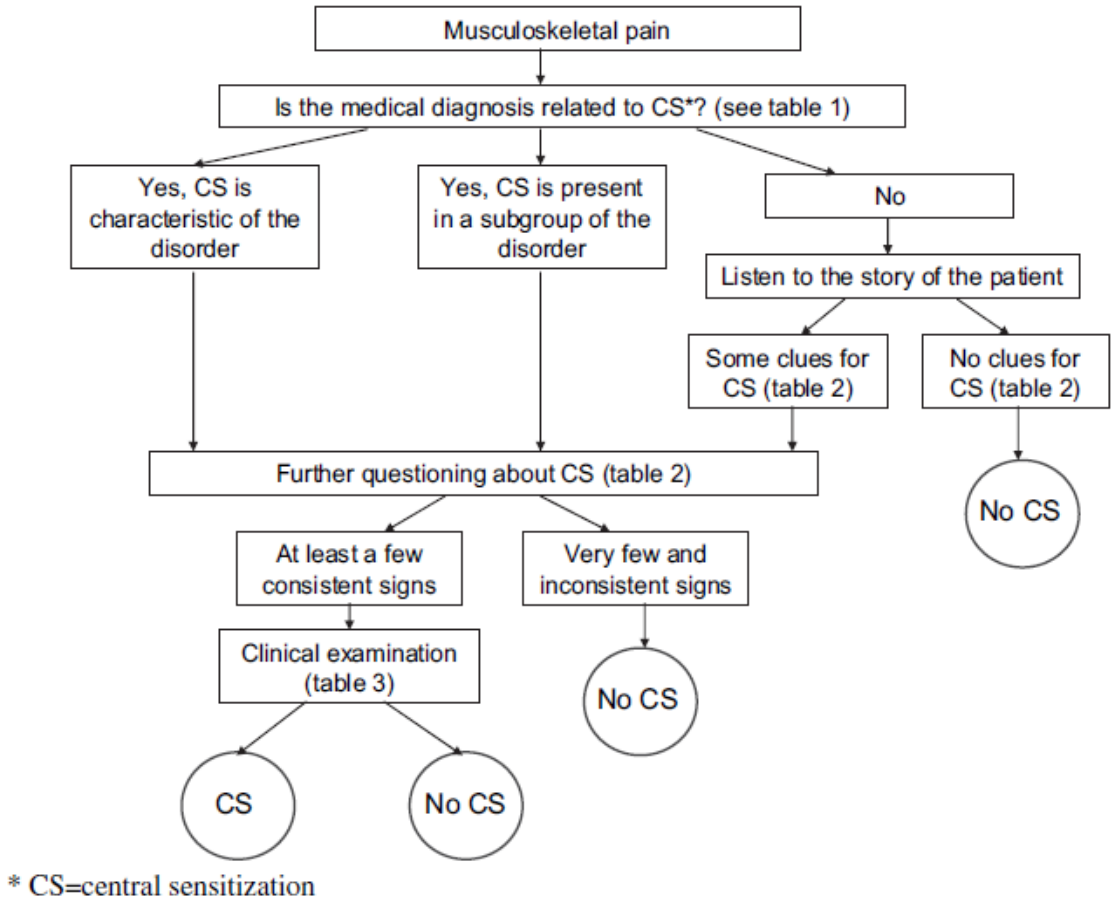


Fig. 2. Diagnostic clinical reasoning process to recognize central sensitization. CS, central sensitization.

FIGURA 1: fasi di ragionamento clinico per riconoscere la sensibilizzazione centrale[3]

Oltre ai sintomi tipici della sensibilizzazione centrale illustrati in precedenza, il paziente può riferire in anamnesi altre informazioni preziose nel guidare il fisioterapista verso il riconoscimento della sensibilizzazione centrale.

In primo luogo la presenza di un dolore localizzato, insorto prima che si verifichi un trauma o una lesione, aumenta di molto le probabilità di sviluppare una sensibilizzazione periferica prima ed in seguito centrale. il dolore può essere localizzato anche in un tessuto diverso da quello lesionato e traumatizzato. Un tipico esempio è fornito dai pazienti che hanno subito un colpo di frusta ma che presentavano dei disturbi dolorosi precedenti all'evento traumatico. Essi avranno una aumentata probabilità di sviluppare sensibilizzazione centrale[3].

In secondo luogo, se il paziente ha subito un trauma, una guarigione tardiva del tessuto lesionato con mantenimento del dolore focale può favorire l'instaurarsi della sensibilizzazione centrale. Questi pazienti spesso presentano un "decorso anomalo" poiché la loro fonte di dolore rimane la stessa ma la gravità dei sintomi aumenta. È il caso spesso di pazienti affetti da artrite reumatoide, colpo di frusta, oppure pazienti in cui precedenti trattamenti riabilitativi hanno dato un esito negativo[3].

Quando il fisioterapista sospetta di essere di fronte ad un paziente centralmente sensibilizzato dovrà utilizzare dei **test clinici** basati sulla valutazione dell'elaborazione di stimoli sensoriali. L'utilizzo di questi test persegue tre finalità[3]:

1. confermare l'ipotesi diagnostica di sensibilizzazione centrale
2. valutarne la gravità
3. monitorare l'efficacia del trattamento
4. determinare i parametri di trattamento appropriati per l'eventuale esecuzione delle tecniche di terapia manuale.

Un elemento caratteristico dei pazienti con sensibilizzazione centrale è la diminuita soglia di dolore per gli stimoli pressori. Questo elemento può essere riscontrato su base generale anche in aree anatomiche lontane non collegate alla sorgente primaria della nocicezione. Per esempio pazienti con colpo di frusta possono lamentare dolore anche agli arti inferiori[3].

Una bassa soglia di dolore alla pressione nelle zone correlate al sito di lesione può essere spiegata dalla presenza di iperalgesia primaria dovuta all'ipereccitabilità dei recettori polimodali come descritto nel corso del primo capitolo. Misurando la soglia di pressione fuori dal sito di lesione può essere rilevata l'iperalgesia secondaria. Qualora essa fosse presente anche in siti anatomici non metamericamente correlati con quello lesionato si potrà dedurre una ipereccitabilità generale del sistema nervoso centrale con conseguente sviluppo di sensibilizzazione centrale[3].

La soglia dolorifica della pressione può essere valutata attraverso un algometro. Una soglia di dolore alla pressione inferiore ai 4 Kg/cm^2 indica un aumento della sensibilità alla pressione. Qualora il fisioterapista non fosse in possesso di un algometro potrebbe utilizzare la palpazione manuale. Qualora egli riscontrasse ipersensibilità generalizzata sarebbe tenuto ad avvisare il medico competente[3].

L'ipersensibilità ad altri stimoli può essere facilmente verificata. Per esempio applicando impacchi caldi e freddi sulla cute il fisioterapista potrà verificare l'ipersensibilità agli stimoli termici. Anche in questo caso il fisioterapista dovrà applicare la stimolazione anche a siti lontani e non correlati a quello lesionato per differenziare l'iperalgesia primaria e secondaria da quella generalizzata. Analogo discorso potrà essere fatto per gli stimoli vibratori per esempio stimolando il malleolo mediale in un paziente con dolore alla spalla[3].

Test di neuro-tensione del plesso brachiale sono stati suggeriti per indagare la presenza di sensibilizzazione centrale in pazienti con colpo di frusta e disordini associati. Come ogni altro tessuto del corpo umano i nervi periferici ed il tessuto nervoso (compreso il connettivo) possono diventare ipersensibili agli stimoli come l'allungamento e la pressione[3].

Durante i test di tensione neurodinamici il dolore può essere normale nel momento in cui l'arto superiore è portato verso la massima estensione di gomito. Una perdita di estensione di gomito bilaterale maggiore di 30° durante l'esecuzione dell'ULNT 1 associata a dolore moderato è patognomonica di sensibilizzazione centrale in pazienti con colpo di frusta. Questo particolare test non dove essere considerato come uno strumento unico per diagnosticare la sensibilizzazione centrale ma deve sempre essere messo in correlazione con i segni e i sintomi riferiti dal paziente in anamnesi. Allo stesso modo devono essere considerati i test di lunghezza muscolare e di *end feel* articolare[3].

Oltre ai test passivi e di valutazione sensoriale sopra elencati e descritti nella tabella sottostante, una modificazione dell'elaborazione sensoriale può essere riscontrata nei pazienti centralmente sensibilizzati anche durante l'esercizio fisico[3].

Table 3
Overview of the clinical examination of patients with suspected central sensitization.[a]

Clinical tests
1. Assessment of pressure pain thresholds at sites remote from the symptomatic site
2. Assessment of sensitivity to touch during manual palpation at sites remote from the symptomatic site
3. Assessment of sensitivity to vibration at sites remote from the symptomatic site
4. Assessment of sensitivity to heat at sites remote from the symptomatic site
5. Assessment of sensitivity to cold at sites remote from the symptomatic site
6. Assessment of pressure pain thresholds during and following exercise
7. Assessment of joint end feel
8. Brachial plexus provocation test

[a] For all the tests used for the assessment of central sensitization, hypersensitivity o a stimulus needs to be demonstrated at both symptomatic and distant sites Yunus, 2007a).

TABELLA 3: elenco dei test clinici per pazienti in cui si sospetta la sensibilizzazione centrale[3]

Nei soggetti sani che praticano **esercizio fisico** la soglia del dolore aumenta fino a 30 minuti dopo la cessazione dell'esercizio. Questo fenomeno è dovuto al rilascio di **oppioidi endogeni** e all'attivazione di **meccanismi sovra-spinali analgesici** attivati da percorsi adrenergici e serotoninergici[3].

In alcune popolazioni di pazienti affetti da dolore cronico sembra che non si attivino i meccanismi analgesici del dolore mentre in altre pare che l'esercizio fisico contribuisca ad aumentare la soglia del dolore. Per esempio in soggetti con lombalgia cronica la soglia del dolore aumenta dopo l'esercizio indicando così l'impossibilità di generalizzare il ritrovamento di meccanismi di analgesia endogena deficitari in tutti i pazienti affetti da dolore cronico[3].

La valutazione di un eventuale abbassamento della soglia dolorifica di pressione dopo l'esercizio fisico può essere formulata dopo l'esecuzione di un semplice test. Al paziente viene richiesto di pedalare su una bici stazionaria a velocità costante. La resistenza all'inizio sarà molto bassa (10-50 kW) per poi essere gradualmente aumentata di 20-50 kW). La soglia di pressione verrà monitorata ogni 1-2 minuti durante l'esercizio in punti anatomici lontani dalla sede del dolore, per esempio la pelle fra pollice e indice in un paziente con LBP. Il test terminerà quando nel corso dell'esercizio si riscontrano dei cambiamenti della soglia dolorifica evidenti, avendo cura di terminare il test prima che possano insorgere dolori da affaticamento agli arti inferiori. Se la soglia del dolore diminuisce possiamo pensare ad un deficit di analgesia endogena e quindi alla presenza di sensibilizzazione centrale[3].

Una soglia del dolore anormale dopo l'esercizio può essere considerato uno dei tanti segni di sensibilizzazione centrale. Tuttavia anche in questo caso il segno va correlato alle informazioni anamnestiche e alla visione globale delle caratteristiche del dolore del paziente[3].

Può capitare che durante il trattamento di disordini muscolo-scheletrici non vi siano segni e sintomi correlabili alla sensibilizzazione centrale durante le fasi iniziali della riabilitazione. Tuttavia essi possono presentarsi durante il percorso riabilitativo[3].

Ciò può essere dovuto alla combinazione di stress fisici ed emotivi durante la riabilitazione che comportano una transizione da dolore acuto a dolore cronico. Esiste quindi il rischio che i sintomi possano espandersi anche in aree non correlate al sito del trattamento.

Non tutti questi casi sono correlati all' insorgenza della sensibilizzazione centrale ma spesso ci può essere correlazione. Qualora il trattamento non produca i risultati sperati i fisioterapisti devono considerare l'ipotesi dell'instaurazione della sensibilizzazione centrale. i fisioterapisti dovranno fare attenzione soprattutto nella somministrazione di esercizi troppo vigorosi, manipolazioni ad alta velocità, forme aggressive di trattamento manuale mio-fasciale che possono ischemizzare il tessuto.

Anche durante il trattamento il paziente con sensibilizzazione centrale può rispondere in modo diverso. Se la sensibilizzazione centrale è presente, la soglia del dolore può ulteriormente diminuire durante il trattamento manuale con tecniche molto intense.

Questo è un segno clinico che denuncia l'incapacità delle vie discendenti di spegnere il fenomeno della sommatoria temporale di stimoli o *wind-up.* Un altro elemento può essere un debole incremento della sintomatologia dopo un blando esercizio fisico.

Concludendo, utilizzando le attuali conoscenze fornite dalla letteratura sulla sensibilizzazione centrale in pazienti con disturbi dolorosi cronici di natura muscolo-scheletrica, i fisioterapisti manuali potranno trasferire le loro conoscenze sulla neurofisiologia del dolore direttamente nella loro pratica clinica.

La diagnosi di sensibilizzazione centrale non è semplice, ma i terapisti manuali potranno utilizzare la diagnosi medica (tabella 1), la storia del paziente, l'esame clinico e il continuo monitoraggio della sintomatologia durante il trattamento. Una guida nella sintesi è rappresentata dalla tabella 4.

Table 4
Summary guide for clinicians.

	Key clinical messages
1	CS is frequently present in various chronic musculoskeletal pain disorders (listed in Table 1)
2	The clinical picture of CS is suggestive of a general load intolerance to all kinds of physical and emotional stressors and hence a large decreased load tolerance
3	To recognize CS, question the patient for hypersensitivity to touch, bright light, sound, smell, hot or cold sensations, mechanical loading of musculoskeletal tissues, and all kinds of physical, mental and emotional stressors (Table 2)
4	In case of CS, hypersensitivity is widespread rather than local (segmental)
5	Clinical tests assessing nociceptive processing may be used to recognize CS, to assess the severity of CS, to examine the treatment response and to determine the appropriate treatment parameters of manual therapy skills
6	The appearance of new symptoms during the treatment course, aggravation of existing symptoms, not responding to established treatments, post-exertional malaise, or a decreased pain threshold during hands-on treatment might indicate a developing or progressive CS

CS, central sensitization.

TABELLA 4: GUIDA AL RICONOSCIMENTO DELLA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

L'esito del processo diagnostico può essere molto prezioso per poi stabilire adeguatamente i parametri di intensità e di frequenza da applicare durante l'esecuzione delle tecniche di terapia manuale.

1.2.4 Proposte di trattamento per la sensibilizzazione centrale

Durante il trattamento del dolore acuto muscolo-scheletrico l'obiettivo primario è quello di ridurre il trigger da cui parte lo stimolo nocicettivo.

In presenza di un dolore in fase sub acuta è importante invece soffermarsi sui generatori del dolore periferico.

Nei pazienti affetti da dolore cronico gli stimoli di tipo nocicettivo raramente dominano il quadro clinico. Molto spesso in questa tipologia di pazienti il dolore permane anche dopo la guarigione del tessuto che lo aveva provocato.

Molte condizioni di dolore cronico sono caratterizzate da modificazioni plastiche del sistema nervoso centrale che sfociano in una ipereccitabilità dello stesso e quindi in un quadro clinico di sensibilizzazione centrale[5].

La sensibilizzazione centrale sembra sempre più essere la causa del mantenimento del dolore in pazienti affetti da patologie croniche. È stato inoltre dimostrato che i pazienti affetti da sensibilizzazione centrale hanno un alterazione dei meccanismi top-down di analgesia endogena con un aumento della facilitazione nocicettiva[3].

Le opzioni terapeutiche per il trattamento di questi pazienti possono essere di natura farmacologica, riabilitative o basate sulle neuro-tecnologie. Ovviamente nel corso di questa dissertazione ci soffermeremo su quelle riabilitative[6].

Attualmente le tre opzioni riabilitative sono l'esercizio terapeutico finalizzato al miglioramento del controllo motorio, allenamento della forza e allenamento aerobico[5]. Un elemento molto importante è anche quello della spiegazione al paziente dei meccanismi neurofisiologici che sono alla base del suo dolore[7].

Considerando i meccanismi top down e bottom up descritti in precedenza possiamo capire come il trattamento riabilitativo di questi pazienti non può rivolgersi esclusivamente a muscoli ed articolazioni. Le moderne neuroscienze che si occupano di dolore cronico hanno spostato il loro focus su strategie mirate alla de-sensibilizzazione del sistema nervoso centrale, sulla rimozione della memoria del dolore, e sul ripristino dell'analgesia endogena attraverso l'attività fisica ed in particolare attraverso l'esercizio aerobico.

Il prossimo capitolo sarà dedicato alla comprensione dei principi mediante i quali l'esercizio fisico di tipo aerobico crea analgesia endogena nei soggetti sani per poi provare, attraverso un indagine di revisione letteraria, a capire se lo stesso esercizio potesse essere ugualmente utile nei pazienti con dolore cronico sensibilizzati centralmente.

1.3 L'ESERCIZIO AEROBICO NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

1.3.1 Dall'attività fisica all'esercizio aerobico

Prima di proseguire è importante chiare alcuni concetti e fornire delle chiare definizioni. Molto spesso attività fisica ed esercizio fisico sono usati come sinonimi ma in realtà sono due concetti diversi.

Per **attività fisica** si intende una serie di movimenti corporei prodotti dai muscoli scheletrici che comportano una spesa energetica maggiore rispetto a quella prevista per il mantenimento del metabolismo basale[8,9,10].

L'esercizio fisico è un sotto gruppo dell'attività fisica ma rispetto ad esso viene eseguito in modo strutturato e con l'obiettivo di mantenere o migliorare la forma fisica[8,9,10].

L' **esercizio fisico aerobico** è qualsiasi attività che prevede il coinvolgimento di grandi gruppi muscolari che intervengono in modo continuo attraverso un ritmo definito e con una moderata intensità di lavoro. Le attività aerobiche più comuni sono: correre, camminare, andare in bicicletta e nuotare[8,9,10]. La finalità di tale esercizio consiste nel migliorare il trasporto dell'ossigeno ai tessuti.

L' **esercizio fisico anaerobico**, al contrario di quello aerobico, si basa su un lavoro svolto ad alta intensità e per un breve intervallo di tempo al fine di migliorare la forza muscolare[8,9,10].

L'intensità del lavoro può essere misurata in modo assoluto o relativo. L'intensità assoluta riflette il tasso di dispendio energetico durante l'esercizio espresso in equivalenti metabolici ovvero in MET. 1 MET corrisponde all'unità di consumo energetico a riposo in posizione seduta ed è pari a 3,5 ml O2/kg /minuto. L'intensità relativa si riferisce invece alla quantità di potenza aerobica erogata durante l'esercizio[8,9].

Essa viene espressa come frequenza cardiaca massima (FC max) o come una percentuale di essa. L'esercizio per poter essere definito aerobico deve stimarsi attorno al 40-60% della FC max o avere un equivalente metabolico attorno ai 4-6 MET[8,9].

Per essere definito "aerobico" l'esercizio deve presentare le caratteristiche descritte precedentemente.

1.3.2 l'esercizio fisico attiva l'analgesia endogena nei soggetti sani

Come è stato descritto nei precedenti capitoli diversi meccanismi sovrapposti, sono attivati durante l'esercizio fisico e svolgono un importante ruolo nell'analgesia endogena. I meccanismi che entrano in azione sono attivati dagli oppioidi endogeni, dagli endocannabinoidi, dai fattori di crescita e dall'attivazione anti dolorifica sopra-spinale orchestrata dal cervello.

Questi meccanismi possono essere correlati a modifiche cardio-vascolari come l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna durante l'esercizio. Questa nozione è supportata dal fatta che pazienti con ipertensione hanno una ridotta sensibilità dolorifica.

Gli **oppioidi endogeni** sono stati scoperti nel 1970 e fin dalla loro scoperta sono stati studiati i loro effetti nella modulazione del dolore. In particolare gli oppioidi endogeni più studiati furono le endorfine e le encefaline. L'endorfina beta è un ormone che può essere paragonato ad una morfina prodotta dall'organismo in particolare dalla ghiandola pituitaria anteriore. La beta endorfina deriva da un pro-ormone chiamato POMC che è il precursore di molti peptidi neuro attivi tra cui la beta-lipoproteina e l'adenocorticotropina. La beta-lipoproteina contiene l'endorfina beta che è fondamentale per la sua attività analgesica[2].

Gli oppioidi endogeni in collaborazione con la **serotonina** hanno l'importante compito di regolare il dolore. L'endorfina beta è rilasciata durante eventi dolorosi e stressanti e va a stimolare recettori oppioidi pre-sinaptici che a loro volta inibiscono la produzione di adrenalina, noradrenalina e serotonina. Diversi studi hanno riportato come spesso in patologie croniche con sensibilizzazione centrale vi sia una disfunzione nel sistema analgesico favorito dalla produzione di oppioidi endogeni[2].

L'esercizio fisico svolge un ruolo importante nel produrre dei meccanismi a cascata che favoriscono l'analgesia endogena tra cui il rilascio di oppioidi endogeni e fattori di crescita e l'attivazione di meccanismi nocicettivi inibitori sovra-spinali orchestrati dal cervello. Questi meccanismi si correlano a modifiche cardiovascolari (aumento della FC e della pressione sanguigna) durante l'esercizio che favoriscono la diminuzione della percezione dolorifica[11,12].

Alcuni studi hanno dimostrato che una volta che la pressione sanguigna è spostata fuori dai valori basali, a causa di stimoli fisiologici o di stati fisiopatologici, il sistema degli oppioidi endogeni comincia ad essere attivato[11,12].

L'esercizio fisico stimola il rilascio delle beta-endorfine dall' ipofisi e dall'ipotalamo che una volta stimolato attiva i recettori per gli oppioidi sia al centro che in periferia, favorendo gli effetti analgesici. L'ipotalamo attraverso le sue proiezioni sul grigio periacqueduttale è in grado di attivare meccanismi discendenti di inibizione del dolore. Ricerche condotte sugli animali hanno dimostrato che esistono sistemi di analgesia multipla: oppioidi e non oppioidi[11,12].

Anche le catecolammine e i corticosteroidi prodotti durante l'esercizio fisico hanno un'azione molto importante poiché inibiscono l'iperattività dei neuroni del corno dorsale deputati al ricevimento delle afferenze nocicettive, potenziando i meccanismi di analgesia endogena anche dopo l'esercizio[12].

Un ruolo analgesico molto importante è fornito anche da sostanze endogene diverse dagli oppioidi endogeni ovvero gli **endocannabinoidi.** I cannabinoidi endogeni, o endocannabinoidi, agiscono assieme alle endorfine nel sistema analgesico anti-nocicettivo[2,11].

Sono stati identificati due sottotipi di recettori per i cannabinoidi denominati CB1 e CB2. Essi assieme alle loro proteine ligando sono derivanti dall'acido arachidonico. I recettori CB1 sono stati trovati sia nel sistema nervoso centrale che periferico, mentre i recettori CB2 sono localizzati maggiormente nei tessuti periferici[2,11].

Nel cervello essi agiscono come neurotrasmettitori retrogradi e sono sintetizzati e rilasciati da neuroni post sinaptici e si legano al CB1 nel terminale presinaptico. In particolare i recettori CB1 inibiscono il rilascio di neurotrasmettitori come il GABA, glutammato, dopamina, noradrenalina e acetilcolina e quindi sono implicati nella modulazione del dolore centrale e nella trasmissione del segnale[2,11].

A livello periferico, una parte degli effetti analgesici possono essere attribuiti all' espressione di recettori CB1 in neuroni afferenti primari e anche di recettori CB2 mediante il ruolo anti infiammatorio degli endocannabinoidi che contribuiscono all'analgesia locale[11].

Una carenza del sistema degli endocannabinoidi è stata ipotizzata come causa di molti quadri patologici dolorosi come l'emicrania[11].

La tipologia ed i parametri dell'esercizio fisico sono fondamentali per determinare quale sistema di analgesia viene attivato durante l'esercizio stesso. Una revisione di articoli effettuata dagli autori Schwartz e Kindrmann nel 1992 ha valutato le variazioni dei livelli di beta-endorfina in risposta ad esercizi aerobici o anaerobici con vari carichi di lavoro e durata. I risultati riguardanti le variazioni di endorfina furono molto diversi tra loro poiché a seconda della tipologia degli esercizi furono rimarcati elevati livelli di produzione endorfinica piuttosto che rilevazioni sovrapponibili ai valori precedenti all'esercizio[13].

Considerando il lattato come un parametro metabolico significativo per rappresentare l'intensità dell'esercizio, gli autori hanno rilevato che la produzione endorfinica cresceva in modo direttamente proporzionale alla quantità di lattato prodotta. Se l'esercizio comportava una produzione di lattato pari a 3 mmol/L non c'erano cambiamenti significativi. Successivi studi hanno dimostrato che l'aumento della produzione endorfinica non veniva riscontrato fino al raggiungimento del 75% della FCmax. Altri autori riscontrarono che esercizi anaerobici di breve durata e alta intensità favorivano un rapido aumento dei livelli di endorfina [10,11,12].

Studi successivi hanno analizzato i livelli di endorfine prodotti a vari gradi di intensità, durata e con un consumo di ossigeno tra 40-80% VO2 max. Gli autori erano concordi nel registrare un aumento di endorfine ad una soglia del 70% di VO2 max e dopo le 4 mmol/L di lattato prodotto[10,11,12].

L'esercizio prolungato di resistenza al 63% di VO2 max e con una produzione di lattato di 3-3,5 mmol/L comportava un aumento delle endorfine dopo 50 minuti di esercizio[10,11,12].

L'aumento della produzione endorfinica non dipende solo dall'intensità dell' esercizio ma anche dalla sua durata.

Il sistema degli endocannabinoidi, come quello delle endorfine, è implicato nei processi di modulazione endogena del dolore attivati dall'esercizio fisico. È stato dimostrato un aumento di livelli di anamide in soggetti che praticavano allenamento aerobico sul treadmill o alla bicicletta[11,12].

I maggiori livelli di produzione di endocannabinoidi sono stati riscontrati dopo un allenamento di corsa di tipo intervallato, con periodi di moderata intensità al 70-80% di FC max alternati a periodi di media intensità al 50-60% di FCmax[11,12].

I valori raggiunti con questo tipo di allenamento sono stati superiori rispetto a quelli riscontrati con la passeggiata lenta e corsa veloce ad alta intensità. Anche in questo caso, come per l'attivazione delle endorfine beta, **la posologia dei parametri dell'esercizio dell' esercizio risulta fondamentale per l'attivazione dell'analgesia indotta dagli endocannabinoidi endogeni.**

CAPITOLO 2

MATERIALI E METODI

2.1 DATA BASE

Per verificare l'efficacia dell'esercizio aerobico nei pazienti affetti da sensibilizzazione centrale sono stati reperiti gli articoli attraverso una ricerca effettuata sulle principali banche dati on line tra le quali Medline tramite PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Cochrane (http://www.cochrane.org) e PEDro (http://pedro.org.au/italian).

2.2 CRITERI DI RICERCA

La ricerca degli articoli è stata condotta revisionando la letteratura in cerca delle migliori evidenze che indagassero l'efficacia dell'esercizio aerobico rispetto alle cure convenzionali sulla riduzione del dolore, in una popolazione di pazienti sofferenti di dolore cronico con sensibilizzazione centrale.

Come descritto nei capitoli precedenti, in alcune patologie croniche è stato dimostrato come la sensibilizzazione centrale sia il principale elemento che contraddistingue la cronicizzazione del dolore, mentre in altre è stato dimostrato che essa può essere presente in un sottogruppo di pazienti (vedi tabella 1).

La ricerca bibliografica è stata condotta in due fasi.

Nella prima (FASE 1) l'obiettivo è stato quello di revisionare la letteratura in modo "specifico" ricercando l'efficacia dell'esercizio aerobico nei disordini muscolo-scheletrici con comprovata presenza di sensibilizzazione centrale (Tabella 1), sia come elemento causale del dolore e sia come elemento presente in un sottogruppo di pazienti.

Nella seconda (FASE 2) l'obiettivo è stato quello di aumentare la sensibilità della ricerca inserendo stringhe di ricerca che non si rivolgessero in modo mirato verso una determinata patologia ma che potessero trattare l'argomento in modo più globale.

2.3 STRINGHE DI RICERCA

Rispettando i criteri di ricerca sopra descritti sono state usate le seguenti stringhe di ricerca e parole chiave:

FASE 1:

- Chronic low back pain AND central sensitization AND aerobic exercise
- Chronic whiplash AND central sensitization AND aerobic exercise
- Temporomandibular disorders AND central sensitization AND aerobic exercise
- Myofascial pain syndrome AND central sensitization AND aerobic exercise
- Osteoarthritis AND central sensitization AND aerobic exercise
- Rheumatoid arthritis AND central sensitization AND aerobic exercise
- Fibromyalgia AND central sensitization AND aerobic exercise
- Chronic fatigue syndrome AND central sensitization AND aerobic exercise
- Chronic headache AND central sensitization AND aerobic exercise
- Irritable bowel syndrome AND central sensitization AND aerobic exercise

FASE 2:

- "Chronic Pain"[Mesh]) AND "Exercise"[Mesh]
- chronic pain AND central sensitization AND (exercise OR aerobic OR training)
- (chronic pain syndrome OR central sensitization) AND aerobic exercise

2.4 SELEZIONE DEGLI ARTICOLI

Gli articoli sono stati selezionati utilizzando criteri di inclusione e di esclusione stabiliti dagli esaminatori:

Criteri di inclusione: presenza di studi condotti su umani che trattassero l'efficacia dell'esercizio aerobico in patologie contraddistinte da dolore cronico e sensibilizzazione centrale.

Criteri di esclusione: sono stati esclusi tutti gli articoli che riguardavano studi effettuati sugli animali, studi che esaminavano una popolazione di pazienti che pur essendo affetti da dolore cronico avessero avuto una storia di cancro, di interventi chirurgici e di trattamenti effettuati mediante agopuntura. Sono stati esclusi tutti gli studi in cui non venivano esaminati gli effetti dell'allenamento aerobico con le caratteristiche descritte nel capitolo di introduzione.

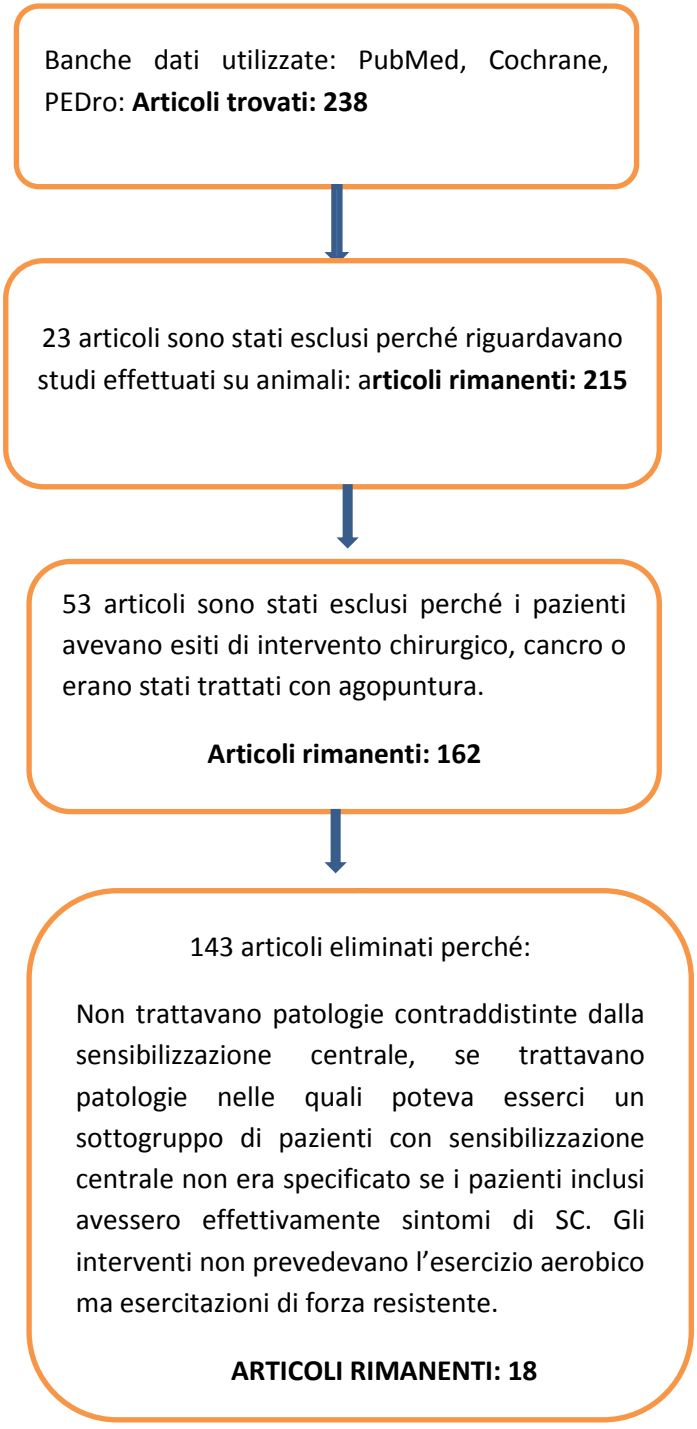
CAPITOLO 3

RISULTATI

3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

Sono state reperite 238 pubblicazioni e di queste 219 sono state escluse.

23 pubblicazioni comprendevano studi effettuati su animali, 53 pubblicazioni sono state escluse poiché i pazienti avevano subito un intervento chirurgico oppure avevano il cancro o erano stati trattati mediante agopuntura. Infine 143 studi sono stati scartati dopo la lettura dell'abstract o del full text poiché non erano idonei rispetto all'argomento trattato.



3.2 ESTRAPOLAZIONE DEI DATI

Al termine della ricerca bibliografica sono state estrapolate ed analizzate 18 pubblicazioni tra cui 2 revisioni sistematiche, 3 studi randomizzati controllati, 1 clinical trial e 12 revisioni narrative e d opinioni di esperti sull'argomento.

Le revisioni narrative e le opinioni degli esperti sono state utilizzate per la costruzione del capitolo introduttivo della tesi mentre le restanti pubblicazioni sono state analizzate e descritte nelle apposite tabelle sinottiche riassuntive.

Tabelle riassuntive: revisioni sistematiche

Primo autore/ anno di pubblicazione	**Tipo di studio**	**Obiettivo**	**Numero articoli / pazienti totali**	**Interventi**	**Scale di valutazione**	**Risultati Conclusioni**
Nuesch 2011[14]	REVISIONE SISTEMATICA	Sintetizzare le evidenze riguardanti il trattamento della fibromialgia confrontando l'intervento farmacologico con quelli non farmacologici.	Le banche dati utilizzate sono state MEDLINE, PsycINFO, Scopus, Cochrane library. Sono stati selezionati gli RCT che prevedevano interventi raccomandati dalle linee guida rispetto a gruppi di controllo. Sono stati selezionati **102 studi** per un totale di **14982 pazienti**. La maggior parte degli studi erano	È stata analizzata l'efficacia di 8 interventi: antidepressivi ciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, acido pregabalin, **esercizio aerobico**, balneoterapia, terapia comportamentale, terapia multicomposita.	**Outcome primari:** dolore (FMS) qualità di vita (FMS) **Outcome secondari:** qualità del sonno (FMS) affaticamento (FMS)	**Risultati sul dolore:** 89 studi con 12979 pazienti sono stati selezionati. La balneoterapia ha avuto effetti molto importanti rispetto al gruppo di controllo. Moderati effetti sono stati riscontrati con l'esercizio aerobico, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, terapia comportamentale e multicomposita. Piccole differenze sono state riscontrate con l'uso di altri farmaci. Nessun trattamento tra gli otto è stato statisticamente più significativo degli altri ($p \geq 0,54$). **Risultati sulla**

			piccoli e di bassa qualità metodologica			**qualità di vita:** 78 trial con 12283 pazienti sono stati selezionati. Anche in questo caso gli interventi non farmacologici si sono rivelati più efficaci rispetto a quelli farmacologici. Tuttavia nessun intervento è stato significativo statisticamente. **Discussione:** la maggior parte degli studi avevano pochi pazienti e una bassa qualità metodologica. I risultati favoriscono l'uso della terapia farmacologica ma importanti vantaggi possono essere forniti dall'esercizio aerobico, dalla terapia comportamentale e dalla terapia composita (EA + comportamentale) .
Busch AJ 2014[15]	REVISIONE SISTEMATICA	Stabilire gli effetti dell'allenamento di resistenza nei pazienti con fibromialgia sul benessere, sui sintomi, sulle capacità fisiche (fitness) e sugli eventi avversi	Gli autori Cochrane cercarono tutti gli studi relativi all'argomento fino al Marzo 2013	L'alenamento di resistenza prevedeva una durata compresa tra le 16 e le	**Outocame primari:** FIQ SF-36 VAS Tender point (0-	**RISULTATI GENERALI Allenamento contro resistenza VS altri interventi: FIQ**: 1 studio (60 pazienti) grado di evidenza: BASSO*[1]. SMD: -1,27 (95% CI -1,83

		causati dall'allenamento stesso	selezionandone 5 per un totale di pazienti pari a 219 donne con fibromialgia. 95 di queste donne fecero un allenamento di resistenza. Solo 3 studi esaminarono il benessere, il fitness e l'evoluzione dei sintomi in 54 donne con FM che fecero allenamento contro resistenza e in 53 donne che invece non fecero allenamento contro resistenza ma furono sottoposte a cure convenzionali, esercizi di flessibilità e **allenamento aerobico**	21 settimane e comprendeva esercizi con macchine da palestra, pesi liberi e allenamento a carico naturale.	18) Forza muscolare (forza massimale concentrica alla leg extension) **Outcome secondari:** salute mentale, autosufficienza, fatica, disturbi del sonno, ansia, disturbi cognitivi, depressione, stifness, resistenza muscolare, potenza, attivazione muscolare, area di sezione muscolare, funzione cardiorespiratoria (massimale e sub massimale), escursione articolare.	- -0,72). Percentuale relativa di cambiamento: 26% a favore dell'allenamento contro resistenza. **SF-36**: 3 studi (107 pazienti) grado di evidenza: BASSO*. SMD: -0,5 (95% CI -0,89 – 0,11). Percentuale relativa di cambiamento: 14,48% a favore dell'allenamento contro resistenza. **VAS**: 2 studi (81 pazienti) grado di evidenza BASSO*[2,3]. SMD: -1,89 (95% CI -3,86 – 0,07). Percentuale relativa di cambiamento: 44,6% a favore dell'allenamento contro resistenza. **Tender point**: 3 studi (107 pazienti) grado di evidenza BASSO*[3].SMD: -0,73 (95 % CI -1,12 - -0,33). Percentuale relativa di cambiamento: 12,8% a favore dellesercizio contro resistenza **Forza muscolare**: 2 studi (47 pazienti) grado di evidenza BASSO*[3]. SMD: 1,67 (95% CI 0,98 – 2,35). Percentuale

						relativa di cambiamento: 25% a favore dell'esercizio contro resistenza. Le prove di evidenza valutate di basso grado hanno stabilito che un allenamento contro resistenza apporta miglioramenti in tutti gli outcome analizzati, **tuttavia 8 settimane di esercizio aerobico danno risultati migliori nel miglioramento della sintomatologia del dolore (VAS)** **allenamento contro resistenza vs ALLENAMENTO AEROBICO:** **FIQ**: 1 studio (60 pazienti) grado di qualità: BASSO*[1,2]. SMD: 0,43 (95% CI -0,08 - 0,94). NO DIFFERENZE SIGNIFICATIVE **SF-36**: 2 studi (86 pazienti) grado di evidenza: BASSO*[2]. SMD: -0,11 (95% CI -0,53 – 0,31).NO DIFFERENZE SIGNIEFICATIVE. **VAS**: 2 studi (81 pazienti) grado di evidenza BASSO*[2]. SMD: 0,53 (95% CI 0,10 – 0,97).

						Percentuale relativa di cambiamento: 12,9% a favore dell'**ESERCIZIO AEROBICO** **Tender point**: 2 studi (86 pazienti) grado di evidenza BASSO*[2].SMD: -0,13 (95 % CI -0,55 - -0,3). NO DIFFERENZE SIGNIFICATIVE **Sebbene l'esercizio aerobico si sia dimostrato più efficace nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzione fisica e della salute mentale a breve termine. tuttavia questa evidenza è bassa.**

LEGENDA DELLA REVISIONE COCHRANE

SMD = differenza media standardizzata. Gradi di evidenza forniti dagli autori Cochrane**:**

EVIDENZA FORTE: i risultati forniti da ulteriori studi non cambieranno l'opinione di fiducia degli autori per un determinato effetto.

EVIDENZA MODERATA: ulteriori ricerche potrebbero far cambiare idea agli autori sulla stima di un determinato effetto.

EVIDENZA BASSA*: ulteriori ricerche con molta probabilità potrebbero far cambiare idea agli autori sull'effetto di un determinato intervento.

EVIDENZA MOLTO BASSA: gli autori sono molto insicuri riguardo la valutazione di un determinato intervento

Numerazioni fornite dagli autori Cochrane relative alla **EVIDENZA BASSA**:*****1: l'evidenza deriva solo da un studio,*****2: l'intervallo di confidenza è molto ampio,*****3: documentazione incompleta a riguardo della conduzione metodologica.

Tabelle riassuntive: RCT

Autore/anno di pubblicazione	Tipo di studio	Obiettivo	Tipo di popolazione	Interventi	Outcome e follow/up	Risultati Conclusioni
Giannotti 2014[16]	RCT	Proporre un trattamento riabilitativo multidisciplinare basato su informazione, esercizi di mobilizzazione del rachide, rinforzo muscolare di tronco e arti e 10 minuti di esercizio aerobico al 70% della FC alla bike e verificarne l'impatto a breve e a medio periodo su pazienti con fibromialgia (diagnosi basata sui criteri dell' *ACR*)	41 pazienti con fibromialgia (FM) selezionate secondo i criteri *dell'American college of rheumatology (ACR)* del 2010. **CRITERI DI INCLUSIONE:** pazienti con FM con età compresa tra 35-65 anni, BMI tra tra 18-35 Kg/m^2 **CRITERI DI ESCLUSIONE**: diabete, osteoartrosi invalidante per il cammino, severera osteoporosi (T score>3), deformità scheletriche, necessità di assistenza nelle ADL, interventi chirurgici nell'anno precedente, fisioterapia o cambiamento nella	**GRUPPO SPERIMENTALE:** 21 pazienti **programma multidisciplinare di 20 sedute** programma educativo di 10 settimana con 2 sedute alla settimana di 60 minuti riguardante l'informazione sulla malattia e la dimostrazione di esercizi (1-7 seduta) 8 sessioni di esercizi graduali per la forza in tutti i distretti associati all'allungamento muscolare(tronco e arti) (8-14 seduta). Introduzione dell'**esercizio aerobico alla bike con 10 minuti al 70% FC.** (15-20 seduta) **GRUPPO CONTROLLO:** 20 pazienti **programma di esercizi da eseguire a domicilio 3 volte alla**	**Misure di outcome:** **BMI** **TPC** (conto totale dei tender point positivi) **VAS** **FIQ** (*fibromyalgia impact questionnaire*) **FAS** (*fibromyalgia assessment status*) **FSS** (*fatigue severity scale*) **HAQ** (*health assessment questionnaire*) **6MWT** **Misurazione goniometrica** della mobilità spinale. ***Follow-up*** T1: 1 mese Dopo la fine del trattamento riabilitativo T2: 6mesi dopo la fine del trattamento riabilitativo	Non ci sono stati problemi di aumento della sintomatologia dolorosa né problematiche muscolo-scheletriche durante il trattamento e al follow up. Nel **gruppo sperimentale** c'è stato un miglioramento in tutti gli outcome considerati: statisticamente significativi sono stati quelli riscontrati al termine del trattamento (T1) nella TPC (p= 0,034) e nei disturbi del sonno nella FIQ (p= 0,007). La riduzione della VAS è stata statisticamente significativa sia al termine del trattamento (T1) con p=0,013 sia dopo il follow-up di 6 mesi (T2) con p=0,022. Per quel che concerne la colonna vertebrale si è registrato un aumento del ROM in tutti i movimenti con particolare rilevanza statistica per estensione, inclinazione, rotazione sia dopo T1 sia dopo T6 con p tra 0,003 e 0,045. La distanza percorsa nella deambulazione ha avuto un aumento significativo sia dopo T1 che a T6 con p<0,001. All'inizio del trattamento il 90% dei pazienti assumeva farmaci mentre dopo

			terapia farmacologica negli ultimi 3 mesi	**settimana**		T1 proseguiva con l'assunzione il 75% Nel **gruppo di controllo** non sono stati rilevati cambiamenti di importante rilevazione statistica. Il programma multi-disciplinare è stato ben tollerato dai pazienti e ha prodotto effetti immediati sia nell'immediato e sia nel medio termine.
McBeth 2011[17]	RCT	Verificare l'efficacia di un trattamento riabilitativo di 3 mesi basato sulla terapia comportamentale (TC), e confrontarlo con un trattamento basato sull'esercizio fisico (EF) e uno basato sulla TC + EF in pazienti con dolore cronico diffuso.	I 442 pazienti selezionati dovevano soddisfare i criteri diagnostici di FM dell'ACR (L'età media era di 56,2 anni (25-85) e il 69,5 % dei pazienti erano donne. Il 33% dei pazienti aveva un lavoro a tempo pieno) **CRITERI DI ESCLUSIONE:** pazienti con severi disordini psichiatrici, pazienti con cancro o con controindicazioni nella prescrizione di esercizio fisico	i pazienti furono divisi in 4 gruppi. **GRUPPO TC:** i 112 pazienti oltre alle cure convenzionali ricevevano una terapia comportamentale basata sull'ìinformazione e sul suporto psicologico. **GRUPPO EF:** i 109 pazienti furono sottoposti ad esercizio era basato sulle linee guida dell'ACSM e comprendeva esercizi aspecifici tra **40% e l'80% della riserva di frequenza cardiaca.** Le sessioni duravano tra i 20 e i 60 minuti ed il programma di lavoro era individualizzato e con l'obiettivo di migliorare la fitness	**Outcome primari:** **Scala di riferimento globale** che i pazienti dovevano compilare alla fine del trattamento e dopo 6 e 9 mesi. I punteggi erano da 1 (mi sento molto male) a 7 (mi sento molto bene). I punteggi 6 e 7 furono ritenuti clinicamente rilevanti. **Outcome secondari:** **VPMI** Vanderbilt pain management inventory **SF 36** **TSK** Tampa scale for Kinesiophobia **SLEEP SCALE** **FATIGUE SCALE**	Rari sono stati gli eventi avversi. Si registrarono 2 morti accorsa 14 e 2 mesi dopo la randomizzazione per esiti di metastasi tumorali. Un risultato positivo nella **scala di riferimento globale** a 6 e a 9 mesi è stato riscontrato nei partecipanti alle cure convenzionali (8,1 e 8,3%), in quelli partecipanti alle cure combinate (37,2 e 37,1%), in quelli partecipanti alla TC (29 e 32,6%) e in quelli dell'EF (34,8 e 24,2%). I cambiamenti statisticamente rilevanti sono a favore dei tre gruppi rispetto a quello delle cure convenzionali ($p<0,01$) Statisticamente rilevanti sono stati i valori del **SF-36** nel follow up a 9 mesi: i pazienti che ricevettero le cure convenzionali avevano dei punteggi statisticamente inferiori rispetto ai 3 gruppi sperimentali

				cardio-respiratoria. Le sessioni di allenamento erano 3-5 alla settimana. I pazienti dovevano impegnarsi a camminare tutti i giorni. I pazienti che lo desideravano o avevano anche un programma di forza e allungamento muscolare personalizzato. **GRUPPO MISTO:** i 112 pazienti selezionati svolgevano entrambe i protocolli descritti in precedenza. **GRUPPO CONTROLLO:** i 109 pazienti selezionati hanno ricevuto un programma di cure fornito dal loro medico di famiglia	***Follow -up:*** Furono eseguiti follow-up a 6 e a 9 mesi	(punteggio medio p=0,4). DATI CLINICI: **1)GC SF-36 T0-T2**: *physical function*:+22,8 pti *mental health*:+19,5pti **2)TC SF-36 T0-T2**: *Physical function:* +28,8 pti mental health:+22,5pti **3)EF SF-36 T0-T2** *physical function*: +34,8pti *mental health*: +22,2 pti **4)GM SF-36 T0** *physical function*: +34,2pti *mental health*: +21,2 pti Statisticamente rilevanti sono stati anche i miglioramenti riscontrati alla **VPMI** e alla **TSK** a 9 mesi nel gruppo di intervento combinato (p>0,01). DATI CLINICI: **1)GC VPMI T0-T2**: *Coping passivo*: -2,1 pti Coping attivo: +0pti **1)GC TSK T0**: +0,2 **2)TC VPMI T0-T2**: *Coping passivo*: -2,6 pti Coping attivo: +0,7 pti **2)TC TSK T0**: +1,9pti **3)EF VPMI T0-T2**: *Coping passivo*:-1,8 pti Coping attivo:+11,7 pti **3)EF TSK T0**: -1,9 pti **4)GM VPMI T0-T2**: *Coping passivo*:-4.3 pti Coping attivo:+1,5 pti **4)GM TSK T0**:-3,5 pti

						CONCLUSIONI: un programma riabilitativo con TC ed EF ha mostrato risultati incoraggianti nel breve-medio termine in una sostanziale popolazione di pazienti con fibromialgia.
Carbonel-Baeza 2011[18]	CT (clinical trial)	Esaminare la relazione che c'è tra la performance espressa durante il test dei 6 minuti (rilevando la distanza percorsa e la fatica percepita) con la tenderness muscolare, la sintomatologia dolorosa, la qualità della vita e le strategie di coping nelle donne con fibromialgia (FM).	118 donne con FM **Criteri di inclusione**: le pazienti dovevano avere una diagnosi di FM secondo i criteri dell'ACR. età 51,9 ±7,3 anni, dolore diffuso >3 mesi, almeno 11/18 ternder oint, BMI di 28,58 ± 5.6 KG/m^2	Somministrazione del test dei 6 minuti	**Misure di outcome:** **6 MWT** **Tender points** **FIQ** **SF-36** **VPMI** Vanderbilt pain management inventory	C'è una debole relazione relazione tra 6MWT e **tenderness muscolare** (p 0,201 per il punteggio algometrico e p -0,191 per il punteggio dei tender point, entrambe p< .05, **FIQ score** e FIQ sotto-scale di dolore e fatica (p<.05), **VPMI** (coping attivo p= .016 coping passivo p=.006). vi era invece forte correlazione tra i valori espressi durante il test e **SF-36 (funzione fisica)** ed il valore della **FIQ (physical impairment)** con p<0,01. **CONCLUSIONI:** le pazienti che registravano le migliori prestazioni nel 6MWT avevano una fatica e un dolore percepito minori rispetto alle pazienti con valori più bassi. Inoltre avevano miglior vitalità e salute mentale.
Saundo 2012[19]	RCT	Valutare gli effetti di un programma di esercizio fisico di 6 mesi su qualità della vita, funzione fisica, capacità aerobica e depressione in donne con FM. In secondo luogo	41 donne con fibromialgia diagnosticata con i criteri dell'*American College*	**GRUPPO SPERIMENTALE:** 2 sedute di allenamento alla settimana per un volume di	**Misure di outcome:** **FIQ** (*fibromyalgia impact questionnaire*) **SF 36**	Nessun paziente ha avuto eventi clinici avversi durante i 3 anni di durata dello studio. Dopo il primo ciclo di 6 mesi di allenamento sono stati riscontrati miglioramenti

		valutare gli effetti dopo 6 mesi di non allenamento e quindi di decondizionamento fisico. I 6 mesi di allenamento e i 6 mesi di non allenamento si sono susseguiti per un periodo di 3 anni	*of Rheumatology.* 21 facevano parte del gruppo sperimentale 20 del gruppo di controllo. Criteri di esclusione: presenza di concomitanti malattie reumatiche, respiratorie cardiovascolari e di origine psichiatrica.	lavoro di 45-60 minuti ciascuna. Le sedute erano così strutturate: 10 minuti di cammino lento come warm up, 15 minuti di esercizio aerobico tra il 65-70% di FC max, 15 minuti di potenziamento muscolare con i pesi da 1 a 3 kg lavorando su 8 gruppi muscolari diversi e per concludere 20 minuti di stretching con 8 esercizi e posizione mantenuta per 30 secondi. Gli esercizi di allungamento e forza si focalizzavano sulle principali aree di dolore muscolare dei pazienti. **GRUPPO CONTROLLO:** cure mediche convenzionali e nessun programma di esercizio strutturato. Era concesso il cammino.	**6MWT** **BDI** (*beck depression inventory*)	statisticamente significativi in tutti i punteggi delle scale di valutazione usate ($p<0.05$) nei pazienti appartenenti al gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo. I benefici raggiunti nel periodo di allenamento sono stati sostanzialmente mantenuti anche dopo i 6 mesi di non allenamento nel gruppo sperimentale. Durante i 3 periodi di esercizio il FIQ score nel gruppo sperimentale è aumentato mediamente di 10,01-4,68-7,26 punti. Durante il periodo di non allenamento i punteggi calavano di 1,82-0,18 punti. Ciò suggerisce che gli effetti dell'esercizio non solo sono mantenuti ma possono essere potenziati dopo la pausa del periodo di non allenamento. Per quel che concerne i punteggi del SF-36, essi dopo il primo periodo di non allenamento sono calati di 7 punti mentre nel secondo follow-up solamente di 2 punti. I valori espressi nel 6MWT dopo la fase allenante, subivano un decremento dopo il periodo di non allenamento. **CONCLUSIONI:** lo studio ha dimostrato che l'esercizio fisico è una componente importante nel trattamento dei pazienti con FM. deve essere effettuato sul

						lungo periodo per migliorare la funzione fisica, la QdV e per favorire uno stile attivo in questi pazienti.

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

Le pubblicazioni con maggiore rilevanza scientifica sono state le revisioni di letteratura fornite da Nuesch[14] nel 2011 e dagli autori Cochrane (Busch et al.)[15] nel 2014. Entrambe le revisioni si sono rivolte ad una popolazione di pazienti affetti da fibromialgia, una patologia in cui la sensibilizzazione centrale sembra essere la causa del protrarsi del dolore cronico nei pazienti[3].

Nuesch ha dimostrato che l'esercizio aerobico può avere effetti maggiori dei farmaci sulla qualità di vita e sul dolore dei pazienti. Tuttavia i risultati non sono stati ritenuti statisticamente rilevanti pur fornendo segnali incoraggianti riguardo all'utilizzo della terapia comportamentale, dell'esercizio aerobico e delle due modalità di intervento applicate contemporaneamente.

Gli autori Cochrane hanno deciso di indagare gli effetti dell'allenamento anaerobico contro resistenza rispetto ad altri interventi, tra cui l'esercizio aerobico, nel trattamento della fibromialgia. Gli autori hanno concluso il loro lavoro affermando che l'esercizio aerobico forniva risultati migliori rispetto all'allenamento contro resistenza per quel che concerne il miglioramento della VAS e degli indicatori riguardanti la funzione fisica e la salute mentale dei pazienti. Tuttavia a causa della bassa qualità metodologica degli studi compresi nella revisione la rilevanza statistica dei risultati riguardanti l'allenamento aerobico rispetto a quello contro resistenza è stata ritenuta di bassa evidenza.

In entrambe le revisione emerge l'esigenza di ulteriori ricerche con una migliore qualità metodologica per sancire l'efficacia dell'esercizio aerobico nel trattamento dei pazienti con fibromialgia.

Gli autori Giannotti[16] e Sanudo[19] hanno svolto degli RCT sul trattamento della fibromialgia in cui il gruppo sperimentale svolgeva un programma di esercizio fisico comprendente sia l'allenamento aerobico (10 minuti di bike al 70% dell'FC_{max}[16] e 15 minuti tra il 65-70% dell'FC_{max}[19] con modalità non specificata) che quello contro resistenza in pazienti con fibromialgia confrontato con altri interventi.

I risultati sono stati statisticamente significativi in tutti gli outcome riguardanti il dolore, la funzione fisica e la qualità di vita dei pazienti con fibromialgia. In particolare lo studio di Sanudo ha dimostrato che i benefici effetti prodotti dall'esercizio possono essere mantenuti anche a 6 mesi di distanza dalla fine del programma di allenamento. Ciò suggerisce che l'esercizio fisico debba essere inserito in un trattamento multidisciplinare in pazienti con fibromialgia, tuttavia questi studi non indagano specificamente i risultati dell'esercizio aerobico pur fornendo comunque risultati incoraggianti sull'esercizio fisico.

Il clinical trial di Carbone-Boeza[18] suggerisce che le pazienti con fibromialgia, che registravano le migliori prestazioni nel test dei sei minuti avevano una fatica e un dolore

percepito minori rispetto alle pazienti con valori più bassi. Inoltre avevano miglior vitalità e salute mentale.

Questo potrebbe far supporre che migliorando la resistenza nel cammino (incrementando quindi le prestazioni nel test dei sei minuti) attraverso l'allenamento aerobico, le pazienti che presentavano dei risultati inferiori nel test dei 6 minuti potrebbero migliorare il loro stato di salute alla luce del fatto che pazienti con performance più elevate stavano meglio.

Infine nell'RCT condotto da Mc Beth[17] in cui è stata analizzata l'efficacia di un programma di esercizio fisico ,comprendente l'esercizio aerobico condotto tra il 40 e l'80% della riserva di frequenza cardiaca in modalità non specificata, in pazienti con dolore cronico diffuso ha espresso risultati statisticamente favorevoli all'esercizio fisico rispetto ad altri interventi negli indicatori riguardanti la qualità di vita e le strategie di coping.

Tuttavia anche in questo studio si è trattato di risultati conseguiti non attraverso la sola somministrazione dell'esercizio aerobico. Inoltre non veniva specificato se i pazienti presentassero sintomi clinici imputabili alla sensibilizzazione centrale.

Un problema che emerge particolarmente è quello che spesso gli studi presentano dei protocolli di allenamento aerobico diversi e scarsamente confrontabili tra di loro. Dai risultati ottenuti sembrerebbe che l'intensità migliore per produrre degli effetti benefici a breve e a medio termine si attesterebbe sul 60-70% della FC_{max} con un volume di lavoro tra i 15-20 minuti.

Un altro problema che emerge è che tutte le revisioni sistematiche e gli RCT considerati si sono rivolti principalmente verso un'unica popolazione di malati, ossia pazienti affetti da fibromialgia. Occorrerebbe sperimentare l'efficacia dell'esercizio aerobico anche su altre popolazioni di pazienti con sintomi clinici imputabili alla sensibilizzazione centrale.

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

La letteratura internazionale ha dimostrato come la sensibilizzazione centrale, attraverso anche l'alterazione della modulazione endogena del dolore, sia spesso la causa del protrarsi della condizione dolorosa in pazienti con disordini muscolo scheletrici. Il riconoscimento di questa condizione patologica non è sempre facile per il fisioterapista. Essa può essere presente all'inizio del trattamento ma anche nascere durante il trattamento stesso.

La conoscenza dei principali disordini muscolo scheletrici che possono prevedere la presenza della sensibilizzazione centrale, unita alla capacità da parte del fisioterapista di riconoscerla all'inizio e durante il percorso riabilitativo risultano di fondamentale importanza.

Qualora il fisioterapista si accorgesse di essere di fronte ad un paziente con segni e sintomi legati alla sensibilizzazione centrale dovrebbe saper proporre un programma riabilitativo non solo basato sul trattamento manuale per i muscoli e le articolazioni, ma anche sull'esercizio fisico terapeutico allo scopo di de-sensibilizzare il sistema nervoso centrale dal dolore e ripristinare i fisiologici meccanismi di analgesia endogena.

L'esercizio fisico, in particolare quello aerobico, è un utile strumento per potenziare i meccanismi analgesici endogeni nei soggetti sani. Esso si è dimostrato uno strumento efficace anche nel trattamento di molte condizioni patologiche caratterizzate da dolore cronico. Lo scopo di questa dissertazione è stato quello di fornire delle prove di efficacia riguardanti la somministrazione dell'esercizio aerobico in pazienti aventi dolore cronico con presenza di sensibilizzazione centrale.

Sia le revisioni sistematiche che gli RCT selezionati hanno fornito delle indicazioni incoraggianti riguardanti l'inserimento dell'esercizio fisico, comprendente sia l'attività aerobica che quella anaerobica, nel trattamento di pazienti con fibromialgia. Tuttavia relativamente all'efficacia del solo esercizio aerobico abbiamo risultati di bassa qualità forniti dalla revisione Cochrane. Essi sono incoraggianti ma occorrono più studi ed una miglior conduzione metodologica per stabilire la reale efficacia dell'allenamento aerobico.

Occorrerebbe infine una maggiore uniformità nella somministrazione dei programmi di allenamento, allo scopo di rendere gli studi maggiormente confrontabili fra di loro.

Il lavoro svolto ha messo in evidenza come la conoscenza delle scienze riabilitative e di quelle legate alla metodologia dell'allenamento sia di fondamentale importanza per la programmazione del trattamento fisioterapico. Alla luce di questa considerazione il team multidisciplinare in chiave riabilitativa rappresenterà in futuro una carta sicuramente vincente nel percorso di cura dei nostri pazienti.

Bibliografia

1. Kandel E, Shhwartz James H, Thomas M et al. Principles of Neural Science *fifth edition,* The MacGraw-Hill Companies ed. 2013 pag. 530-553
2. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D et al. Neuroscienze (quarta edizione italiana condotta sulla quinta edizione Americana), Zanichelli ed. 2013 pag. 206-224
3. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendrop R. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual Therapy,* 2010, 15: 135-141
4. Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Textbook of pain. 3rd ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1995. p 13-44 In: Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: application of pain neurophysiology in manual therapy practice.
5. Nijs J, Girbes E, Lundberg M et al. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: innovation by altering pain memories. *Manual Therapy,* 2014, x: 1-5
6. Nijs J, Meeus M et al. Treatment of central sensitization in patients with unexplained chronic pain: what option do we have? *Expert Opinion Pharmacother.* 2011.
7. Nijs J, Meeus M et al. A modern neuroscience approach to chronic spinal pain: combining pain neuroscience education with cognition-targeted motor control training. *Phisical Therapy,* 2014, 94: 1-11.
8. Williams MA, Marcus BH, Berra K, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation and Prevention) and the Council of Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation,* 2003, 107: 3109-16.
9. Fletcher GF, Balady GJ et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation,* 2001, 104: 1694-1740.
10. Sullivan A, Scheman J, Venesy D, Davi S. The role of exercise and types of exercise in the rehabilitation of chronic pain: specific or not specific benefits. *Psychiatric management of pain,* 2012, 16: 153-161
11. Hindijet A, Krusz JC, Cowan RP. Does exercise make migraines worse and tension type headaches better? *Curr Pain Headache Rep.* 2013, 17:380
12. Nijs J, Kosek E, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patient with chronic pain: to exercise or not exercise? *Pain Physician,* 2012, 15: ES2005-ES213
13. Schwartz L, Kindermann W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sport Med*. 1992, 13:25-36
14. Nuesch E, Hauser W, Bernardy K, Barth J. Comparative efficacy of pharmacological and non pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis,* 2013; 72:955-962
15. Bush AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J et al. Resistance exercise training for fybromialgia (Review). *The Cochrane Library,* 2013; volume 12.

16. Giannotti E, Koutsikos K, Pigatto M et al. Medium/Long term effects of a specific exercise protocol combined with patient education on spine mobility, chronic fatigue, pain, aerobic fitness and level of disability in fibromyalgia. *Biomed research international,* 2014; ID 474029.
17. Mc Beth J, Prescott G, Scotland G et al. Cognitive behavior therapy, exercise, or both for treating chronic widespread pain. *American medical association,* 2012; 9:48-56.
18. Carbonell-Baeza A, Ruiz J, Aparicio VA et al. The 6-minutes walking test in female fibromyalgia patients: relationship with tenderness, symptomatology, quality of life, and coping strategies. *Pain management nursing,* 2013; 14:193-199.
19. Sanudo B, Carrasco L, De Hojo M et al. Effects of exercise training and detraining in patients with fibromyalgia syndrome: a 3 years longitudinal study. *Am J Phys Med Rehabil,* 2012: 91:561-573.