



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze

Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2013/2014

Campus Universitario di Savona

Meccanismi endogeni di modulazione del dolore cronico

Candidato

Dott.ssa FT Emanuela Piazzolla

Relatore

Dott. FT/OMT Alessio Natoli

“il mondo è nelle mani di coloro
che hanno il coraggio di sognare
e di correre il rischio di vivere
i propri sogni” (paulo coelho)

A mio figlio Federico

INDICE

Abstract	4
1. Introduzione	6
1.1 dolore cronico: definizione, caratteristiche, evidenze	9
1.2 quali sono i meccanismi endogeni di modulazione discendente del dolore che determinano la sensibilizzazione centrale: descrizione dei fenomeni di sommazione temporale e DNIC ed evidenze in letteratura	17
1.3 descrizione delle principali sindromi dolorose caratterizzate da central sensitization pain (CSP) e differenze	21
2. Materiali E Metodi	24
3. Risultati – 3.1 selezione degli articoli	25
3.2 schema riassuntivo del processo metodologico	26
3.3 Tabelle riassuntive degli articoli trovati	28
4. Discussione – 4.1 criteri diagnostici attualmente in uso per l'identificazione del CSP	33
4.2 capacità diagnostica dei fenomeni di sommazione e DNIC nell'individuazione di soggetti caratterizzati da CSP rispetto agli attuali standard	38

5. Conclusione	40
----------------	----

Bibliografia	41
--------------	----

ABSTRACT

Background: i fenomeni implicati nell'eziopatogenesi del dolore cronico sono stati ampiamente studiati e discussi ¹⁻³; tra questi i fenomeni di alterazione della modulazione centrale del dolore, definiti generalmente meccanismi di sensibilizzazione centrale. Ciò nonostante risulta ancora da chiarire in che misura tali meccanismi siano implicati in quelle specifiche sindromi dolorose croniche che caratterizzano la nostra pratica clinica e quindi quale sia la strategia di intervento più efficace

Obiettivi: analisi dei meccanismi endogeni della modulazione discendente del dolore: cioè l'analisi delle alterazioni dei fenomeni di sommazione temporale e del diffuse noxious inhibitory control (DNIC) nelle varie sindromi dolorose croniche, con particolare attenzione al chronic low back pain

Materiali e metodi: la ricerca è stata effettuata principalmente su Pubmed; per alcune informazioni più specifiche si è fatto riferimento ai siti "pain in motion" (www.paininmotion.be) e "iasp-pain.org". Sono stati esclusi articoli non in lingua inglese e quelli ripetuti inter stringhe di ricerca.

Risultati: Sono stati selezionati n° 7 articoli per la revisione; di cui 6 RCT e 1 studio di coorte. Questi articoli parlano del dolore cronico come processo indotto da modifiche e cambiamenti strutturali e funzionali a carico del sistema nervoso, cui si associa la generazione della sommazione temporale dagli stimoli ripetuti e l'inibizione del sistema inibitorio del dolore. Sono stati fatti studi sperimentali per valutare la presenza/assenza di questi fenomeni; è stata valutata la CSI – Central Sensitization Inventory, come strumento diagnostico e di feedback.

Conclusioni: nei pazienti con dolore cronico, la modulazione endogena del dolore è alterata, con un potenziamento ascendente e l'assenza di un'inibizione discendente. I criteri diagnostici dei test che valutano l'attivazione e l'efficacia dei sistemi inibitori endogeni del dolore, per quanto ancora in corso di definizione rispetto ai valori di

cutoff e di riferimento, hanno dimostrato di essere metodi affidabili nel saper identificare i pazienti in cui non avviene l'attivazione della modulazione del dolore. I pazienti con dolore cronico e sensibilizzazione centrale possono essere identificati e possono ricevere, quindi, i trattamenti adeguati. ³⁻⁵⁻¹³⁻¹⁴⁻

1. Introduzione

Il dolore è un fenomeno complesso sensoriale, affettivo, socioculturale, posto sotto il controllo della modulazione facilitatoria e inibitoria del sistema nervoso centrale.⁵⁻ L'intensità del dolore acuto e del dolore cronico dipende dall'interazione tra gli input periferici e i meccanismi del dolore del sistema nervoso centrale, che includono quelli di facilitazione e di inibizione.⁵⁻

Spesso di fronte al dolore acuto, il sistema nervoso attua alcuni cambiamenti strutturali e funzionali, a carico delle molecole (gli studi epigenetici stanno studiando tutte le più piccole modifiche¹⁻), a carico delle fibre nervose (le fibre A β iniziano a trasmettere come fossero fibre c) e delle sinapsi, attraverso la plasticità del tessuto nervoso e delle sinapsi¹⁻⁸⁻, a carico delle aree cerebrali coinvolte⁶⁻⁷⁻⁸⁻.

L'inibizione del dolore è caratteristico della maggior parte dei soggetti senza dolore, mentre la facilitazione del dolore è riscontrabile nella maggioranza dei pazienti con dolore cronico. L'evidenza indiretta, inoltre, sottolinea che, nei pazienti in cui non incrementa la facilitazione ascendente, ma sembra che si inattivi progressivamente l'inibizione discendente, ci sia una predisposizione allo stato cronico del dolore.⁵⁻

Nel momento in cui un tessuto viene danneggiato e il dolore persiste per alcuni giorni, i nocicettori unimodali si adattano e la risposta che viene prodotta nelle terminazioni nocicettive polimodali risulta essere enfatizzata, anche dall'azione di sostanze rilasciate da varie fonti.⁸⁻

Questo processo è denominato iperalgesia primaria o sensibilizzazione periferica dei nocicettori e rappresenta una risposta di protezione da parte del corpo in prevenzione di ulteriori lesioni alle strutture già danneggiate.

Fisiologicamente questo processo decrementa in relazione alla guarigione e ritorna alla normale fisiologia.

Nel caso in cui questo processo non venga inibito e diventi invece preponderante, significa che il corpo ha risposto alla lesione con un processo che è diventato una risposta maladattativa.

I meccanismi endogeni di inibizione del dolore dipendono dall'attivazione delle aree cerebrali, quali la corteccia prefrontale, la sostanza grigia periacqueduttale e il midollo rostroventrale.⁵⁻ Nel dolore cronico si è riscontrato, utilizzando varie sperimentazioni (primo fra i quali il cold pressor test), che i meccanismi inibitori vengono inattivati e la causa di ciò sembra essere la diminuzione di trofia delle aree cerebrali deputate a questo compito.⁸⁻

Il risultato è la comparsa dell'iperalgia secondaria, indotta da una risposta aumentata da parte dei neuroni del corno dorsale del midollo spinale, localizzati inizialmente nei segmenti spinali nei quali riferisce il tessuto vittima della lesione primaria.

L'iperalgia secondaria è una delle caratteristiche della sensibilizzazione centrale. La sensibilizzazione periferica è un fenomeno locale, mentre la sensibilizzazione centrale è un processo centrale del sistema nervoso.⁶⁻

La sensibilizzazione centrale è definita come un'aumentata risposta dei neuroni centrali ed è sostenuta da processi sensoriali alterati nel cervello, dal malfunzionamento dei meccanismi antinocicettivi discendenti,⁵⁻ da un'attività aumentata dei meccanismi facilitatori, dalla presenza della sommazione temporale del dolore secondario o "wind up" (causata dalla sommazione delle risposte evocate dalle fibre c dei neuroni dei corni dorsali)⁸⁻, il potenziamento a lungo termine delle sinapsi neuronali nella corteccia cingolata anteriore.

Inoltre i meccanismi top-down e i meccanismi bottom up hanno un'importante rilevanza nella sensibilizzazione centrale, poiché supportano la facilitazione ascendente e le risposte alterate che ne derivano: la risposta finale di tutto il processo, si avvale di stimoli periferici di vario tipo e forma, pressione meccanica, sostanze chimiche, luce, suono, freddo, caldo, stimoli elettrici, che vengono letti dalle fibre nervose come stimoli nocicettivi⁷⁻.

Tutto ciò spiega la bassa resistenza e tolleranza ai carichi psicofisici, tipici dei pazienti con dolore cronico: la sensibilizzazione centrale agisce insieme alle influenze psicologiche del paziente rispetto alla malattia, alla presenza di agenti infettivi e la

disfunzione del sistema immunitario, e alla disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-meccanismi adrenergici, e il risultato che si ottiene è una severa disabilità/debilitazione del paziente.⁷⁻

La sensibilizzazione centrale è presente molto frequentemente nei disordini dolorosi muscoloscheletrici cronici, come low back pain cronico, disordini temporomandibolari, whiplash cronico con problematiche associate, artrite reumatoide, fibromialgia, e altre sindromi dolorose croniche.⁶⁻⁷⁻

È ancora difficile riuscire a comprendere fino in fondo cosa succede tra il momento del dolore acuto e il momento in cui la risposta di difesa del corpo si tramuta in una risposta maladattativa, con l'attuazione di cambiamenti neurofisiologici a carico del sistema nervoso centrale e l'alterazione dei meccanismi inibitori del dolore, con la conseguente comparsa della sensibilizzazione centrale.

1.1 DOLORE CRONICO: DEFINIZIONE, CARATTERISTICHE, EVIDENZE

Il dolore è un'esperienza spiacevole molto personale e soggettiva.

Il dolore acuto è una sensazione fisiologica che ci protegge da ulteriori lesioni; il dolore cronico è molto diverso.

Il dolore cronico è uno dei più diffusi problemi di salute tra la popolazione mondiale ed è la più frequente causa di disabilità e di ricorso alle cure mediche. Secondo alcune fonti recenti, la stima della prevalenza del CLBP si aggirerebbe intorno al 23% della popolazione, di cui l'11-12% con conseguenze di disabilità; inoltre il dolore cronico è causa di un enorme costo socioeconomico. ¹⁻

Inoltre si aggiungono i costi dei trattamenti solitamente utilizzati per questo tipo di pazienti: i farmaci, fans e oppioidi. La terapia farmacologica ha degli alti prezzi e procura ai pazienti effetti avversi e neurotossici. ¹⁻

Il dolore cronico è spesso definito come dolore che dura più di 12 settimane, persiste nel tempo, dopo la risoluzione del danno periferico (lesione o malattia acuta) e, di conseguenza, senza essere supportato da un rapporto di causa-effetto.

E' una situazione caratterizzata dalla predominanza di meccanismi centrali: si creano alterazioni midollari, con cambiamenti neuroplastici difficilmente regredibili, iperlagesie e allodinie primarie e secondarie, aumento delle facilitazioni discendenti e perdita delle inibizioni, cambiamenti corticali (neurochimici, strutturali e funzionali), alterazioni del controllo motorio.

I fattori che influenzano la cronicizzazione agiscono su due fronti diversi: come fattori top down (la genetica; la catastrofizzazione della situazione da parte del paziente; l'ipervigilanza, l'ansia, la depressione, lo stress, l'iper-attenzione al sintomo dolore; fattori psicosociali) e fattori bottom up (l'epigenetica; la nocicezione prolungata, ripetuta e mantenuta nel tempo; fattori vegetativi e immunoendocrini che si sommano alla nocicezione alterata con un tilt del supersistem) ¹⁻

Una situazione di dolore cronico si può accompagnare a sintomi come la fatica, disturbi del sonno, diminuzione dell'appetito, e cambiamenti di umore. Il dolore cronico può

limitare i movimenti di una persona, che possono ridurre la flessibilità, forza e resistenza. Questa difficoltà nello svolgimento delle attività importanti e piacevoli può portare alla disabilità e alla disperazione.³⁻

Il dolore muscoloscheletrico cronico, quindi, ha delle componenti biologiche, psicologiche e sociali.

L'ipersensibilità e l'allodinia, primarie e secondarie, nelle sindromi di dolore cronico sono la conseguenza della riduzione della soglia del dolore alla pressione (pressure pain thresholds - PPTs) in zone molto più estese rispetto al sito della lesione iniziale. (vedi figura 1). E dimostrano che nei meccanismi del dolore sia stata indotta una risposta alterata da parte del sistema nervoso nocicettivo, attraverso le vie facilitatorie discendenti.

La trasmissione del dolore, eseguita dai neuroni WDR (wide dynamic range neurons) nei corni posteriori, è normale nel dolore acuto. Se diventa un processo mantenuto nel tempo diventa patologico e cronico.

La chiave del processo degli stati di dolore cronico è la sensibilizzazione del dolore.¹⁻

La sensibilizzazione centrale è considerata l'espressione della plasticità neuronale e del cambiamento strutturale, funzionale, fenotipico e chimico, cui sono soggetti soprattutto i neuroni WDR, con le fibre A-beta che diventano simile alle fibre c. Questi cambiamenti, che avvengono in seguito anche a livello del sistema nervoso centrale, con ipotrofia e modifica della funzione delle aree cerebrali coinvolte, mantengono il processo di sensibilizzazione centrale instauratosi, e il dolore cronico.

Oggi si conosce molto di più sui processi implicati nella percezione del dolore, anche se gli intimi meccanismi responsabili della genesi dei messaggi nocicettivi restano ancora in parte da definire. Numerosi sono i fattori chimici capaci di influire sull'attività dei recettori algogeni o nocicettori e di modificare la trasmissione della percezione dolorosa lungo le vie nervose responsabili del trasferimento dell'informazione, dalla periferia al sistema nervoso centrale, dove avviene l'elaborazione corticale dello stimolo.

Dalle evidenze sull'epigenetica del dolore cronico, si è visto che il processo di sensibilizzazione viene indotto da mediatori generati e rilasciati in differenti livelli del sistema nervoso, a cominciare dal tessuto periferico, sede della lesione primaria.¹⁻

Alcune di queste sostanze, come ad esempio le bradichinine, l'istamina, la serotonina, le prostaglandine, gli ioni idrogeno e la sostanza P, vengono liberate da tessuti danneggiati e sono in grado di sensibilizzare i nocicettori tissutali.¹⁻

Lo stimolo doloroso prosegue poi, lungo vie nervose specifiche fino al midollo spinale e di qui alla corteccia cerebrale per mezzo di ponti sinaptici. Nella modulazione, in queste sedi, del messaggio doloroso, giocano un ruolo determinante mediatori chimici e recettori specifici.

L'epigenetica ha anche scoperto che tutti questi mediatori, sostanze e recettori specifici, che prendono parte a tutti i processi menzionati, subiscono dei cambiamenti più profondi di quanto si pensava finora: nel processo di sensibilizzazione vengono indotti dei cambiamenti a livello del DNA, che causa alterazioni nella trascrizione delle proteine utilizzate.¹⁻

Gli studi neuroanatomofisiologici stanno definendo le aree di localizzazione preferenziale dei differenti mediatori e recettori, configurando interazioni sempre più complesse e modulari sia tra le diverse strutture, sia fra le differenti molecole che intervengono nella genesi del dolore¹⁻, sia i cambiamenti strutturali (e non solo funzionali) che avvengono nel sistema nervoso, tra cui la corteccia e le strutture cerebrali coinvolte (ipo/ipertrofia), sprouting e modifica della funzione delle fibre nervose del midollo spinale.

È possibile quindi che i fattori epigenetici giochino un ruolo importante nello scatenare le caratteristiche condizioni del dolore cronico, causando la sensibilizzazione centrale, che segue gli stessi processi fisiologici della neuroplasticità (di vitale importanza per la codificazione degli stimoli nocicettivi), ma con la generazione di un potenziamento del segnale a lungo termine¹⁻, l'induzione della conseguente sommazione temporale o wind up, facilitazioni ascendenti, e inibizione della modulazione discendente del dolore (inibizione del DNIC, diffuse noxious inhibitory control).

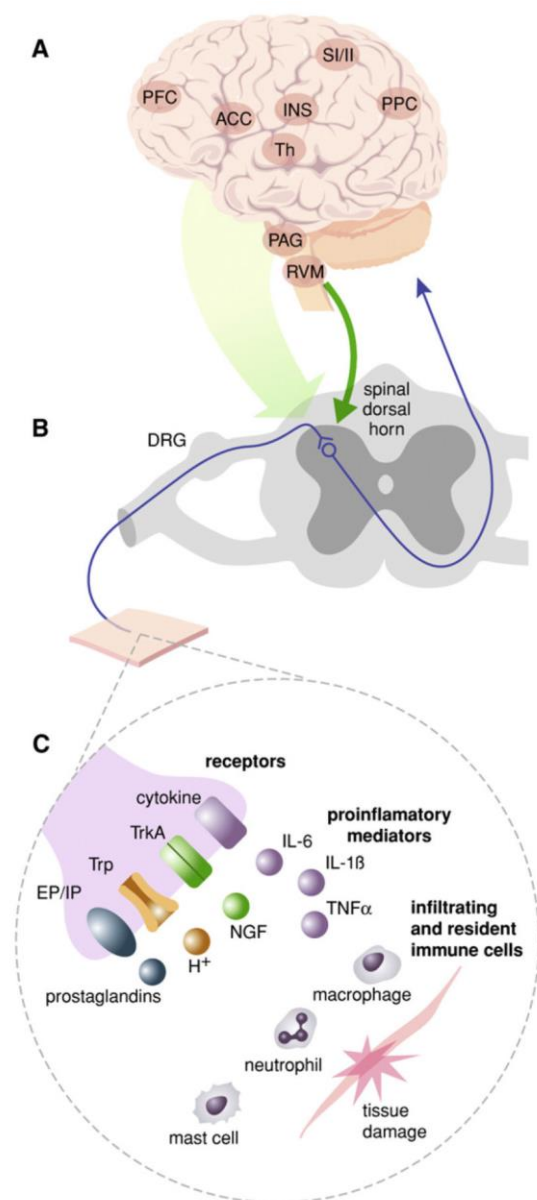


Figura 1 processo alla base dello stato di dolore cronico. ¹⁻ (Denk F, 2012 Feb 9;73(3):435-44.)

A: aree cerebrali coinvolte nel processo di sensibilizzazione del dolore e che mostrano in MRI cambiamenti trofici e funzionali; B: amplificazione abnorme del segnale doloroso a livello dei corni dorsali del midollo; C: infiammazione periferica e sensibilizzazione dei nocicettori.

Il dolore cronico è tipicamente associato a un'aumentata sensibilità agli stimoli somatosensoriali.

Nel momento in cui compaiono allodinia e iperalgesia primarie, sappiamo che dai tessuti periferici, sede di lesione e di infiammazione locale, partono informazioni anormali a causa della generazione di sensibilizzazione periferica.

Quando l'iperalgesia e l'allodinia diventano secondarie, la sensibilizzazione ha coinvolto tutto il sistema nervoso e diventa sensibilizzazione centrale, con coinvolgimento di aree non più dermatomeriche ma più estese e diffuse.

Negli studi hanno sperimentato tramite stimolazioni termiche quali sono i confini di queste aree a seconda della condizione di dolore cronico presentata dal paziente.³⁻

Si è visto, così, che per i pazienti con disturbi temporomandibolari cronici può esserci una sensibilizzazione di tutto il viso (asse trigemino-ipotalamico) e nei chronic neck pain anche degli AASS, mentre nelle sindromi dolorose croniche viscerali o nel CLBP si riscontra un coinvolgimento delle regioni dell'arto inferiore (asse spino-talamico) e non del viso. La sensibilizzazione quindi si ripercuote sulle regioni che convergono come innervazione, nello stesso segmento e agli stessi centri neuronali del tessuto periferico della lesione primaria.³⁻

Nella sperimentazione si è riscontrato che una stimolazione termica di intensità bassa, genera una sommazione temporale nei pazienti con dolore cronico, ma non nei soggetti sani, evidenziando che la soglia di elicitazione del dolore è decisamente più bassa nei pazienti. È stato comunque difficile dimostrare come questo risultato, causato dalla ripetizione di uno stimolo, sia indotto da un'eccessiva amplificazione centrale e non solo da una sensibilizzazione periferica e da un input aumentato portato dalle fibre c.³⁻ Ciò che ha supportato la sensibilizzazione centrale è stato il confronto tra le due fasi della sperimentazione: la prima fase con stimoli elettrici di intensità ascendente (8 stimoli che differivano di + 0,7 C°) ha provocato sensibilizzazione; la seconda fase con stimoli elettrici di intensità discendente (8 stimoli che differivano di - 0,7 C°) ha provocato desensibilizzazione; ciò che differiva tra gruppo di pazienti e gruppo di controllo (soggetti sani) è stato il mantenimento di sensibilizzazione dei

pazienti cronici anche nella fase discendente, segno che il sistema di inibizione del dolore endogeno (DNIC) non era stato attivato a livello centrale.³⁻

Inoltre, le differenze tra pazienti era dato anche da differenze individuali: il dolore cronico, infatti, crea stress psicologico: entrambi i fattori insieme causano una “distruzione” della regolazione autonoma del dolore, e innescano il procedimento di ampliamento ad aree extrasegmentali della sensibilizzazione centrale.³⁻

Successivamente in queste aree si sono riscontrati stati di affaticamento muscolare precoce ed è stato verificato, tramite esami clinici strumentali, una diminuzione del flusso sanguigno, tale da creare quasi ischemia in certe zone del muscolo.⁵⁻

Oltre a verificare le aree coinvolte nelle varie sindromi dolorose croniche, negli studi hanno evidenziato, sempre tramite stimolazioni termiche ripetute, secondo le tempistiche decise precedentemente, la presenza di sommazione temporale del dolore nei pazienti con dolore cronico e l’assenza nei gruppi di controllo, composti da soggetti sani,³⁻ dove invece il DNIC sistema di inibizione discendente del dolore funziona.⁵⁻ A differenza delle aree segmentali ed extrasegmentali riscontrate differenti a seconda della sindrome dolorosa, per la sommazione temporale o wind up, si è visto solo che esiste ma non è misurabile come il dolore, per il quale si utilizza la vas.

La sommazione temporale è l’aumento progressivo della risposta dolorosa allo stesso stimolo doloroso somministrato ripetutamente.

Il cold pressor test o le stimolazioni termiche utilizzati per evocare la sommazione temporale, vengono utilizzati appunto per verificarne la presenza, dopo quante stimolazioni viene generata e in quanto tempo dalle stimolazioni si ritorna a valori di base.⁵⁻

Le evidenze attuali quindi confermano come caratteristiche del dolore cronico:

- Allodinia e iperalgesia primarie e poi secondarie
- Cambiamenti strutturali e funzionali di tutti i neuroni, fibre e tessuti del sistema nervoso coinvolti nel processo di cronicizzazione del dolore, con partenza nel tessuto periferico sede della lesione primaria, causati da fattori epigenetici, chimici, neuronali e psicoemotivi

- La sensibilizzazione, dapprima locale, diventa centrale con coinvolgimento in sequenza delle aree che, come innervazione, convergono sugli stessi neuroni centrali già sensibilizzati, e nel lungo termine delle aree extrasegmentarie risultato dell'ampliamento del processo
- Sommazione temporale evocata da stimoli in successione, presente nei soggetti con dolore cronico e non nei soggetti sani
- Dnic non funzionante nei pazienti con dolore cronico
- Affaticamento muscolare precoce
- Il dolore cronico ha componenti neurofisiologiche e psicoemotive, ed è un'esperienza unica per ogni individuo e può variare nel tempo sia nello stesso soggetto, sia in soggetti differenti a parità di stimolazione algica. ³⁻

1.2 QUALI SONO I MECCANISMI ENDOGENI DI MODULAZIONE DISCENDENTE DEL DOLORE CHE DETERMINANO LA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE: DESCRIZIONE DEI FENOMENI DI SOMMAZIONE TEMPORALE E DNIC ED EVIDENZE IN LETTERATURA

Il dolore nelle varie sindromi dolorose croniche, appare come il risultato di un processo anormale dei sistemi centrali, come conseguenza di danni e/o lesioni a strutture anatomiche periferiche del corpo. Quindi un'attività prolungata e sistematica a livello dei neuroni dei corni dorsali del midollo, possono indurre una risposta neuronale alterata e sensibilizzazione centrale. Questa ipereccitabilità centrale può scatenare iperalgesia meccanica, allodinia e/o dolore riferito, come frequentemente osserviamo nelle sindromi dolorose croniche.

Il dolore cronico, infatti, può essere considerato il risultato del persistere dei cambiamenti plastici avvenuti nel sistema nervoso centrale nonostante la guarigione dei tessuti periferici.¹⁰⁻

I pazienti con dolore cronico presentano una significativa diminuzione/assenza dell'inibizione discendente del dolore.

Le anomalie biochimiche nel fluido cerebrospinale dei pazienti con sindromi dolorose croniche, inclusi bassi livelli di serotonina e noradrenalina, alti livelli di sostanza P e del fattore di crescita dei nervi (dati molto evidenti nelle analisi nei pazienti fibromialgici), rappresentano una prova indiretta di evidenza di una anormale modulazione centrale del dolore.¹²⁻

Il meccanismo di modulazione endogena del dolore può avere funzione eccitatoria o inibitoria. L'alterazione di questo meccanismo è causato da più fattori, la sensibilizzazione centrale e alla disfunzione del diffuse noxious inhibitory control (DNIC).¹⁰⁻

Con il termine "sensibilizzazione" è stato definito l'aumento di risposta allo stimolo, all'interno del processo che parte dai nocicettori presenti nei tessuti periferici e arriva alle aree cerebrali deputate alla ricezione e gestione degli input nocicettivi.

La sensibilizzazione centrale comporta alcuni meccanismi di top down e di bottom up, contribuendo quindi all'iperreattività del sistema nervoso centrale a impulsi di varia natura e origine, stimoli meccanici, elettrici, chimici, termici, luminosi (molto evidenti nei CWAD).¹⁰⁻

Il DNIC comprende il sistema inibitorio discendente del dolore, che è controllato dal midollo caudale e dalla materia grigia periacqueduttale, e che viene attivato da uno stimolo doloroso avvertito nel corpo, modulandone l'inibizione.¹⁰⁻ Quindi il DNIC system focalizza la sensazione dolorosa sulla base della salienza dello stimolo e la inibisce. Questo processo funziona maggiormente se, in presenza del dolore da inibire, se ne aggiunge uno nuovo in una zona completamente diversa.¹⁰⁻ Il DNIC system inibisce quello più remoto dei due, per dare la possibilità al sistema nervoso centrale di gestire quello nuovo, che potrebbe essere indice di pericolo più grave.

Negli studi che riguardano il DNIC system, è stato sperimentato come misurare l'efficienza del sistema sia su soggetti sani, sia su soggetti che dovevano subire un intervento chirurgico (per prospettare la reazione del paziente nel dolore acuto e la probabilità di sviluppare un dolore cronico), sia su pazienti con dolore cronico.⁷⁻

L'efficacia del DNIC system è stata misurata in un setting di laboratorio secondo il paradigma del condizionamento della modulazione del dolore.¹¹⁻

Il paradigma DNIC descrive un sistema di modulazione del dolore innato per cui il "dolore può inibire il dolore". Si misura (2° test-retest) la riduzione dell'intensità del primo stimolo doloroso (1° test) in seguito all'applicazione di un secondo stimolo doloroso (condizionante) in una zona lontana dalla prima.¹⁰⁻

La procedura prevede che ogni stimolazione (che può essere di tipologia diversa a seconda del progetto, termica fredda o calda, elettrica, ischemica, meccanica, chimica), venga somministrata per diversi minuti (di solito 5) e che al termine si misuri la soglia del dolore e in quanto tempo torni ad essere a livelli fisiologici.

Questa metodica è stata utilizzata sia come test valutativo, sia come metodica per recuperare la capacità inibente del sistema discendente nei pazienti con problemi di dolore cronico, ottenendo dei buoni risultati.¹¹⁻

In questi studi hanno verificato che la miglior procedura, sia come test, sia come terapia riabilitativa per il DNIC system, è il cold pressor test.¹⁵⁻

Ed è stato sperimentato come le stimolazioni vibrotattili (tipo quelle provocate dalle tens) siano efficaci nell'evocare il DNIC, anche in pazienti con FM e dolore muscoloscheletrico locale.¹²⁻

Recenti evidenze riportano che i pazienti con sindromi dolorose croniche idiopatiche, come disturbi TDM, FM, cefalee tensive, emicrania e sindrome da intestino irritabile, presentano un'efficienza molto bassa del DNIC paragonata ai gruppi di soggetti sani di controllo e ai pazienti con chronic low back pain,¹⁰⁻¹²⁻ dove invece esiste un'alta efficienza di questo meccanismo. Inoltre riportano che l'efficienza del DNIC diminuisce in rapporto all'età.¹²⁻

Alla base dell'alterazione dei meccanismi endogeni del dolore, contribuisce la sensibilizzazione centrale con il fenomeno della sommazione temporale.

Il fenomeno del "wind up" o sommazione temporale, è un potenziamento sinaptico. E' un output crescente e progressivo dei neuroni e del corno dorsale (e delle aree cerebrali) in risposta ad applicazioni ripetute di stimoli con la stessa intensità, ed è responsabile di un dolore crescente e progressivo.

La sommazione temporale è sostenuta dal cambiamento di predominanza delle fibre A δ (che iniziano a essere trasmettitori di stimoli dolorosi, i quali diventano prioritari), rispetto alle fibre c (che diventano trasmettitori secondarie del dolore).¹⁰⁻ Ne risulta una trasmissione aumentata verso i siti sovraspinali, che non attivano il sistema inibitorio, poiché non è legato alle fibre ascendenti A δ ,¹⁰⁻ causando un'incremento della sensazione dolorosa. (ciò avviene in modo molto evidente nei WAD cronici¹⁰⁻). Quindi, il fenomeno del "wind up" si riferisce al meccanismo spinale in cui la stimolazione nocicettiva ripetuta, esita in una lenta sommazione temporale che si traduce in un'esperienza di dolore aumentato, provocando e inducendo la facilitazione dei meccanismi ascendenti del dolore; a livello cerebrale (ed è stato riscontrato anche su studi di brain imaging osservandone le alterazioni strutturali), ciò influisce su particolari aree (PAG e RVM e network coi nervi; aree corticali deputate al dolore,

l'ipotalamo e l'amigdala, e tutti i centri in cui risiedono le emozioni, le capacità cognitive, la vigilanza, l'attenzione, le aspettative, gli stress e tutti i substrati personali), che rispondono inattivando o alterando i meccanismi di inibizione discendente⁸⁻¹⁰⁻

Negli studi (⁸⁻¹⁰⁻¹⁵⁻) infatti, hanno tenuto in considerazione che il DNIC dipenda da fattori biologici e psicologici (anche in soggetti sani) e hanno riscontrato le seguenti caratteristiche: è più efficace nei maschi; meno efficace durante il ciclo mestruale; poco efficace nel dolore cronico; è inversamente proporzionale alla tendenza a catastrofizzare il dolore; può essere abolito se il soggetto ha un'aspettativa negativa rispetto all'effetto della seconda stimolazione nocicettiva.¹⁵⁻

In particolare, in pazienti con chronic low back pain (prevalenza 85% della popolazione), in particolare, cui si possono associare disturbi in zone più ampie della colonna vertebrale, fino al neck pain, temporomandibular disorders e headache¹⁻, possiamo identificare importanti disfunzioni e problematiche psicologiche, che si affiancano ai cambiamenti strutturali (che però coinvolgono meno aree corticali motorie rispetto alle altre sindromi croniche ³⁻) e funzionali del sistema nervoso, dei meccanismi inibitori del dolore e del sistema immunitario. Maggiore è la sensazione del dolore, maggiore è l'influenza che la depressione, l'ansia, la catastrofizzazione e la paura possono avere su questi pazienti, inficiando così ancora di più tutto il quadro clinico.⁹⁻

1.3 DESCRIZIONE DELLE PRINCIPALI SINDROMI DOLOROSE CRONICHE CARATTERIZZATE DA CENTRAL SENSITIZATION PAIN (CSP) E DIFFERENZE

Si è visto che nel dolore cronico sono presenti sensibilizzazione centrale e inibizione del sistema discendente inibitorio del dolore.

È stata riscontrata un'inibita modulazione endogena del dolore, accompagnata dall'ipersensibilità agli stimoli considerati nocicettivi, nelle più comuni sindromi dolorose croniche, come dolore cronico, sindrome da fatica cronica, fibromialgia, chronic whiplash con disordini associati, neck pain, chronic shoulder, chronic low back pain, temporomandibular disorder, headache, artrite reumatoide, osteoartrite, pazienti oncologici o sopravvissuti a patologie oncologiche, altre patologie reumatologiche e pazienti post chirurgici.

Nell'eziologia delle maggiori sindromi da dolore cronico hanno un'importanza elevata tutti i processi psicologici (la percezione della malattia, la cognizione del dolore, la paura del dolore), biologici (sistema immunitario, ormonale, neurale, le risposte agli stress) e la capacità di risposta all'esercizio fisico (che riattiva i meccanismi endogeni di inibizione del dolore).

Una importante caratteristica che è stata riscontrata, è la localizzazione del dolore nelle sindromi croniche: la sensibilizzazione centrale porta nel tempo ad una diffusione e ampliamento in zone limitrofe e poi più distanti, rispetto al sito della lesione primaria. Si è visto che a seconda del livello spinale coinvolto, le zone di diffusione del dolore, dell'affaticamento muscolare e dei dolori riferiti sono differenti per ogni sindrome cronica: sui livelli spinali lombari convergono le aree lombo-sacrali, degli arti inferiori e viscerali addominali; sui livelli spinali toracici convergono le aree toraciche, degli organi toracici e gli arti superiori; sui livelli spinali cervicali convergono le aree cervicali, cefaliche, degli arti inferiori e le aree relative ai centri trigemino-cervicali. La diffusione del dolore quindi segue, in ogni sindrome, i territori innervati dai segmenti spinali coinvolti primariamente.³⁻

L'interazione dolore-controllo sensori-motorio è caratteristica dei pazienti con dolore cronico diffuso e con dolore cronico localizzato, soprattutto ove presente problematica cronica di spalla e neck pain associato.³⁻

Nei pazienti post chirurgici, i quali presentano lesioni periferiche, si può presentare il rischio di cronicizzazione del dolore se i fattori biologici, psicologici e sociali interagiscono con un sistema di controllo del dolore che viene inibito oppure nel caso in cui i pazienti abbiano già, come substrato, una condizione di sensibilizzazione centrale pre-intervento.

Nei pazienti con fibromialgia è molto rilevante il ruolo dell'ipervigilanza, rispetto ad altre sindromi da dolore cronico, ma si è visto come la stessa possa essere un fattore di rischio, nel post operatorio, nell'indurre il persistere del dolore e quindi facilitarne la cronicizzazione.⁶⁻

Se si esamina, invece, la quantità di dolore che viene sentita da pazienti con chronic whiplash, appare esagerata rispetto al problema muscoloscheletrico, esattamente come nei pazienti con fibromialgia. La differenza tra i due gruppi di pazienti è determinata dal fatto che i primi hanno avuto un inizio a causa di una lesione periferica, con un danno muscoloscheletrico, i secondi sembrano, all'esame clinico, non avere una causa periferica iniziale.¹⁰⁻

Nella fibromialgia, si è però riscontrato che la causa del dolore cronico è la sensibilizzazione centrale, che si è instaurata probabilmente a causa di un processo di sommazione temporale a cui il soggetto era facilmente predisposto, e di conseguenza ad un'alterazione precoce del sistema inibitorio discendente.

In questo modo si può spiegare il dolore cronico "spontaneo" che si riscontra nelle fibromialgie, rispetto alle altre sindromi croniche, nelle quali tutto ha avuto inizio da una lesione periferica.⁸⁻

Nel chronic low back pain, invece, sono stati riscontrati cambiamenti strutturali cerebrali diversi dalle altre sindromi croniche: si è visto che sono coinvolte, in modo particolare da atrofia, la sostanza grigia della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e il talamo, ma non altre aree motorie.

Ciò suggerisce che possano essere queste strutture ad essere, di conseguenza, la causa dei deficit cognitivi che questi pazienti sviluppano, in relazione alla capacità di gestire le emozioni verso il dolore, il dolore stesso e le emozioni verso il movimento.

Inoltre, nel CLBP, si è notato che anche le aree corticali di rappresentazione corporea, si riorganizzano molto di più rispetto alle altre sindromi croniche, e sembra che anche questo fattore possa influenzare di più il mantenimento del dolore cronico in questi pazienti.⁷⁻

Quindi, per quanto ci siano alcune caratteristiche comuni in tutte queste condizioni cliniche, ci sono anche aspetti che le distinguono.

Nella figura 2 sono state schematizzate alcuni tra i più importanti sintomi della sensibilizzazione centrale nelle maggiori sindromi di dolore cronico.

Figura 2. (nijss 2010; www.paininmotion.be) in quali sindromi dolorose croniche è presente la sensibilizzazione centrale e, nella seconda parte della tabella, quali sono i sintomi.

Medical diagnosis associated with an increased likelihood for central sensitization. ^a		
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	✓	

(Nijss 2010)

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.

(Nijss 2010)

2. MATERIALI E METODI

La ricerca è stata effettuata mediante una revisione della letteratura attraverso le banche dati online tra le quali Medline tramite PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e PEDro (<http://pedro.org.au/italian>). Sono stati ricercati gli articoli utilizzando le seguenti stringhe di ricerca:

- termini MESH: “chronic pain”
 - “temporal summation”
 - “central nervous system sensitization”
 - “diffuse noxious inhibitory control”
 - “chronic low back pain”
 - “ chronic pain syndrome”
 - “Physical Therapy Modalities" AND "Musculoskeletal Manipulations”
- termini pub med: “chronic pain syndrome treatment”
 - “brain change in central nervous system sensitization”
- www.webmd.com/pain
- www.theacpa.org
- www.iasp-pain.org/
- www.paininmotion.be

3. RISULTATI

3.1 SELEZIONE DEGLI ARTICOLI

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

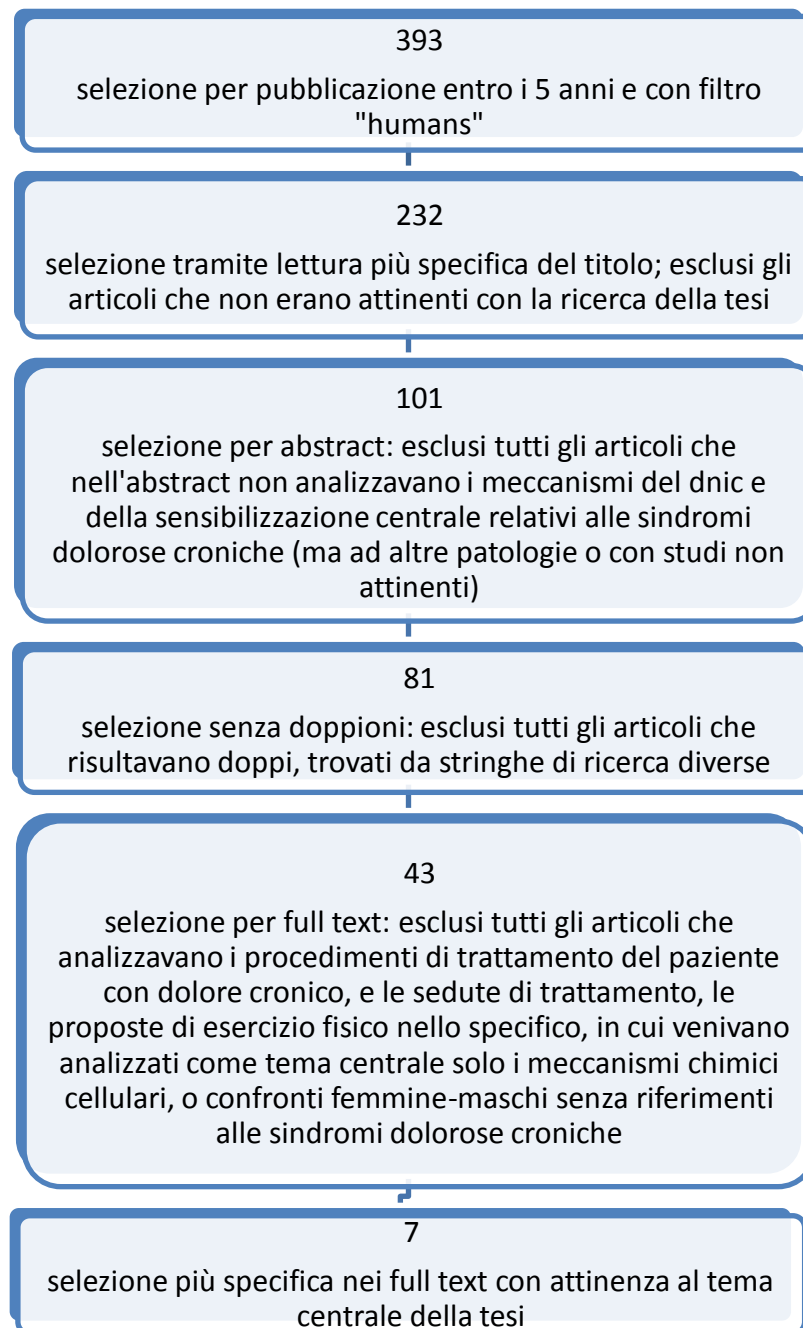
Criteri di inclusione: presenza di studi condotti su umani che analizzassero i meccanismi discendenti inibitori del dolore in patologie contraddistinte da dolore cronico e sensibilizzazione centrale, la sensibilizzazione centrale e le caratteristiche neurofisiologiche, e che analizzassero le modalità di diagnosi della sensibilizzazione centrale e del dnic (diffuse noxious inhibitory control).

Criteri di esclusione: sono stati esclusi tutti gli articoli che riguardavano studi effettuati sugli animali, precedenti agli ultimi 5 anni, e non in lingua inglese.

È stata effettuata una ricerca di articoli riguardanti l'argomento centrale della tesi nelle principali banche dati online, utilizzando le sopra elencate stringhe di ricerca e parole chiave. Al termine della ricerca sono stati selezionati 17 articoli tra i quali:

- 6 clinical trials (randomizzati e non)
- 1 studio di coorte

3.2 SCHEMA RIASSUNTIVO DEL PROCESSO METODOLOGICO (*flow chart*)



3.3 Tabelle riassuntive degli articoli trovati

Primo autore/anno di pubblicazione	Tipo di studio	Obiettivo	Numero articoli / pazienti totali	Interventi	Scale di valutazione	Risultati Conclusioni
Vierck 2014	RCT	Analisi delle caratteristiche e variabili della sensibilizzazione centrale segmentale e extrasegmentale; differenze a seconda del livello spinale.	23 soggetti sani (età 19-66; m 31); 12 pazienti con IBS (irritable bowel syndrome), (età 18-52; m 32); 31 pazienti con disturbi temporomandibolari (TMD) (età: 20-54; m 32); 9 pazienti con fibromialgia (FMS)	Effettuata una stimolazione termica sul viso, avambraccio e gamba sia dei soggetti sani sia dei pazienti. Contatto di 3 secondi tramite un termode preriscaldato a 43°C con un intervallo di 30 secondi, tra le serie ascendenti e discendenti (0.7°C di differenza tra le serie in progressione).	VAS	Risultati: sembra ci siano differenze tra i soggetti sani e i pazienti con dolore cronico, e differenze tra le varie sindromi. Il numero di casi esaminati nello studio è però basso per poter accertare e generalizzare queste differenze come caratteristiche della sensibilizzazione centrale, e non solo come individuali. Si è visto però, che stimoli ripetuti a intensità crescente creano sensibilizzazione e abbassamento della soglia di elicitazione del dolore nei pazienti con dolore cronico, e negli stessi individui, stimoli ripetuti a intensità decrescente svelano un ritardo considerevole nella desensibilizzazione, per colpa dell'inattivazione dei sistemi inibitori del dolore, a carico del sistema nervoso centrale.
Daenen 2012	RCT	Esaminare il funzionamento dei meccanismi inibitori discendenti	35 pazienti con WAD cronico e 31 soggetti sani di controllo per valutare la modulazione condizionata del dolore (CPM).	Applicato ai pazienti un bracciale per occlusione gonfiato progressivamente	VAS	Risultati: essendo l'osservazione e lo studio dei pazienti e dei soggetti sani indipendente da stati di ansia, ipervigilanza e stress post-traumatici, si è potuto dimostrare che effettivamente la disfunzione del dnc determina un contributo importante alla sensibilizzazione centrale. In seguito a diverse stimolazioni

		nti del dolore, e in particolare la modulazione condizionale del dolore, nei pazienti con WAD cronico		con 10 pompate, in un arto inferiore e in un arto superiore. veniva misurata la CPM e l'evocazione della sommazione temporale (del dolore dovuto alla pressione) prima di gonfiare il bracciale e durante l'applicazione.		pressorie, nei soggetti sani il dolore provocato veniva completamente cancellato, nei pazienti veniva mantenuto e aumentato grazie alla sommazione temporale e all'inattivazione del DNIC. L'inattivazione dell'inibizione del dolore mantiene e sostiene la sensibilizzazione centrale.
Staud 2011	RCT	Testare se lo stimolo non doloroso vibro-tattile condizionale possa indurre un importante riduzione del dolore (sperimentale) in pazienti con dolore cronico diffuso, in pazienti con dolore muscolos	28 soggetti sani (25 F, 3M); 29 pazienti con FM (24 F, 5M); 19 pazienti con dolore locale (7 C neck pain, 12 CLBP) muscoloscheletrico (15 F, 4 M)	Erogati stimoli vibrotattili con una frequenza di 100 Hz, intensità di 0,1 m/s ² e per un tempo di 10" alternato a uno stimolo caldo per mantenere la pelle a 35°. Durante lo stimolo caldo, veniva chiesto al paziente di valutare il dolore.	VAS	Risultati: la stimolazione vibro-tattile recluta effettivamente i meccanismi analgesici endogeni, non solo nei soggetti sani, ma anche nei pazienti con dolore cronico e FM. Ciò a supporto dell'esistenza della componente segmentale spinale nell'induzione dell'inibizione del dolore. Lo studio ha rilevato che l'effetto di attenuazione del dolore indotto dalla stimolazione vibrotattile è considerevolmente significativa poiché riduce di circa il 40% il dolore iniziale)

		cheletrico locale comparati a soggetti sani di controllo, verificando quindi il funzionamento del DNIC				
Neblett 2013	Studio di coorte	Investigare la scala CSI in una popolazione con dolore eterogenea (con una larga percentuale di pazienti con sindrome da sensibilizzazione centrale - CSSs) e in un campione non clinico, per determinare il valore di cutoff rilevante clinicamente	121 pazienti con dolore complesso e disordini psicofisiologici, tra cui i CSSs; 129 soggetti non pazienti di controllo	Somministrazione della CSI	CSI central sensitization inventory	Risultati: CSI risulta essere valida nel riconoscere i pazienti affetti da sensibilizzazione centrale e d escludere i soggetti che non hanno sensibilizzazione centrale con una sensibilità del 81% e una specificità del 79%. Il valore del cutoff è stato riconosciuto nel punteggio 40, clinicamente rilevante. Quindi la CSI può essere uno degli strumenti più efficaci nella diagnosi di sensibilizzazione centrale.
Mayer 2012	RCT	Sviluppare una nuova misura di self report	CSI; 4 gruppi di soggetti (1° FM; 2° CWP; 3° CLBP; 4° gruppo di controllo)	Valutazione e della affidabilità test-retest e della consistenza	CSI	Risultati: lo studio ha dimostrato la forza psicometrica, l'utilità clinica e la validità della CSI, valutandola in relazione ai sintomi da sensibilizzazione centrale. E può determinare un valido aiuto per i

		volta a valutare la chiave dei disturbi somatici ed emotivi spesso associati alla CSS. È stata quindi valutata la validità psicometrica e l'utilità clinica della CSI.		a interna della CSI; validità stabilita dalla somministrazione della CSI ai 4 gruppi comparandone i punteggi		clinici per considerare la possibilità di presenza di sensibilizzazione centrale e costruire così un trattamento adeguato per il paziente. Le forti proprietà psicometriche della CSI sono state valutate su soggetti sani e con sindromi croniche (divise per gruppi), e l'efficacia nel test-retest è dello 0,817 mentre con il Cronbach's alpha è dello 0.879, quindi statisticamente un valore significativo: la CSI effettivamente riconosce i soggetti con sensibilizzazione centrale, anche nel caso non abbiano quotidianamente i segni e sintomi, poiché analizza molto efficacemente i fattori più importanti, relativi ai sintomi somatici ed emozionali dei pazienti.
Lewis 2012	Non randomized controlled trial	Valutare e comparare l'affidabilità intra e inter sedute dei 2 paradigmi della modulazione del dolore condizionato utilizzando diversi stimoli condizionanti e misurare l'attivazione dell'inibizione del dolore condizionato dopo la rimozione	20 soggetti sani (età 25 ± 8 ; 7M)	Bracciale di occlusione posto craniale rispetto al ginocchio. Effettuate pressioni dolorifiche a 45" e a 90" con misurazione e nei due momenti del dolore. Successivamente cold pressor test per 2 minuti in acqua a 12° e poi ripetuta la stimolazione col bracciale e nuova misurazione del dolore.	NRS	Risultati: i coefficienti della correlazione intrasessione intragruppo per il cold pressor test (0,85) e per il test ischemico dell'arto superiore (0,75) sono stati eccellenti; mentre i coefficienti della correlazione intersessione intragruppo per il cold pressor test è stato buono (0,66) ma insufficiente per il test ischemico dell'arto superiore (- 0,4). È inoltre risultato che nella seconda parte del test, ci sia stata una diminuzione della sensazione dolorosa, probabilmente per attivazione del DNIC. L'effetto del DNIC è stato registrato molto efficiente ai 10' dal test, mentre ai 15' i livelli di inibizione tornano ad essere normali fisiologicamente, ed è un dato significativo clinicamente.

		e dello stimolo.				
Biurru n Manre sa 2014	Clinical trials	Determinare se un test basato sull'induzione del dnic, valutato mediante un metodo elettrofisiologico oggettivo, il riflesso nocicettivo di fuga e misure psicofisiche, possa essere affidabile come test per riconoscere la presenza di sensibilizzazione centrale	34 soggetti sani	Valutazione dell'induzione del dnic e del riflesso NWR e l'intensità del dolore prima e durante le stimolazioni elettriche.	Cold pressor test; vas	Risultati: il cold pressor test è affidabile come test e metodo da utilizzare negli esperimenti e negli studi clinici sul dolore. La significatività statistica dell'esperimento è data dal valore $p < 0,001$, poiché stimolando la modulazione endogena del dolore è risultato che, tra il 96% e il 99% dei trial inclusi, il riflesso di fuga nocicettivo (NWR) sia stato riattivato efficacemente durante l'esecuzione dei test-retest del cold pressor test, nei pazienti con dolore cronico.

4. DISCUSSIONE

4.1 CRITERI DIAGNOSTICI ATTUALMENTE IN USO PER L'IDENTIFICAZIONE DEL CSP (CENTRAL SENSITIZATION PAIN)

La Sensibilizzazione Centrale è un fenomeno fisiologico che si realizza a livello dei neuroni del sistema nervoso centrale iniziando da un'ipereccitabilità e un'ipersensibilità agli stimoli dolorosi e non dolorosi. Si associa in seguito ad allodinia, ampliamento delle aree corporee sensibilizzate e della sensazione prolungata del dolore anche dopo la rimozione dello stimolo che l'ha causata.

Mezzi oggettivi per misurare la sensibilizzazione centrale erano soltanto mezzi come brain imaging e i test del riflesso spinale nocicettivo.

La Sindrome da Sensibilizzazione Centrale (CSS) descrive i disordini dolorosi cronici di un gruppo in realtà indistinto, non specifico, di pazienti, accomunati soltanto dall'eziologia della sensibilizzazione centrale.

La Central Sensitization Inventory (CSI) è stata introdotta come un nuovo strumento self-report di screening per i clinici, per aiutare a identificare i pazienti con CSS, inclusa la fibromialgia. È stata sviluppata per valutare le dimensioni dei sintomi sovrapposti della CSS, per allertare i clinici sulla presenza di sensibilizzazione centrale nei pazienti, per evitare esami inutili e dispendiosi, e per proporre così ai pazienti il percorso riabilitativo e clinico più adeguato alla loro condizione.¹³⁻

La CSI è composta da due parti: la parte A è formata da 25 items relativi ai sintomi (quelli che sono comuni nella CSS), con un punteggio da assegnare con un range 0-100; la parte B (che non ha punteggio) chiede di segnare quale o quali sono i termini che compongono la diagnosi fatta al paziente.¹³⁻

vedi tabella 1 qui di seguito¹⁴⁻

Tabella 1.¹⁴⁻ (Neblett R., 2013; 14(5):438-45) “Central Sensitivity Inventory – CSI” – Parte A:

Please circle the best response to the right of each statement.						
1	I feel unrefreshed when I wake up in the morning.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
2	My muscles feel stiff and achy.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
3	I have anxiety attacks.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
4	I grind or clench my teeth.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
5	I have problems with diarrhea and/or constipation.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
6	I need help in performing my daily activities.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
7	I am sensitive to bright lights.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
8	I get tired very easily when I am physically active.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
9	I feel pain all over my body.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
10	I have headaches.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
11	I feel discomfort in my bladder and/or burning when I urinate.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
12	I do not sleep well.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
13	I have difficulty concentrating.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
14	I have skin problems such as dryness, itchiness or rashes.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
15	Stress makes my physical symptoms get worse.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
16	I feel sad or depressed.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
17	I have low energy.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always

Please circle the best response to the right of each statement.						
18	I have muscle tension in my neck and shoulders.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
19	I have pain in my jaw.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
20	Certain smells, such as perfumes, make me feel dizzy and nauseated.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
21	I have to urinate frequently.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
22	My legs feel uncomfortable and restless when I am trying to go to sleep at night.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
23	I have difficulty remembering things.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
24	I suffered trauma as a child.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
25	I have pain in my pelvic area.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
					Total=	

“Central Sensitivity Inventory – CSI” - Parte B:

Have you been diagnosed by a doctor with any of the following disorders? Please check the box to the right for each diagnosis and write the year of the diagnosis.				
		NO	YES	Year Diagnosed
1	Restless Leg Syndrome			
2	Chronic Fatigue Syndrome			
3	Fibromyalgia			
4	Temporomandibular Joint Disorder (TMJ)			
5	Migraine or tension headaches			
6	Irritable Bowel Syndrome			
7	Multiple Chemical Sensitivities			
8	Neck Injury (including whiplash)			
9	Anxiety or Panic Attacks			
10	Depression			

Lo studio della CSI realizzato su un campione di 121 pazienti, ha voluto verificare se il punteggio della CSI riconosceva i pazienti con CSS, se supportava la diagnosi del paziente e qual era il punteggio di cut-off clinicamente rilevante per poter predire la presenza di CSS utilizzando l'analisi ROC (Receiver Operating Characteristic)¹³⁻.

I risultati dello studio hanno riscontrato che la CSI:

- ha un'alta affidabilità e validità (affidabilità test-retest = 0,82; Cronbach's alpha= 0,88)
- il 74% dei pazienti del campione hanno trovato una corrispondenza tra gli item della CSI e i loro sintomi
- il punteggio della CSI compilata è stato concorde positivamente con il numero di pazienti a cui era stata diagnostica una CSS
- la curva ROC ha determinato come cut-off il punteggio di 40 su 100

- utilizzando il cutoff ottimale, sono stati trovati i seguenti valori: la sensibilità (la proporzione dei veri positivi) è del 81% e la specificità (la proporzione dei veri negativi) è del 75%.¹³⁻

Il cut-off di 40 ha distinto molto bene i pazienti con CSS e dolore cronico, dai soggetti sani senza CSS e dolore cronico. Quindi dallo studio è emerso che la CSI è il più valido strumento di screening per l'identificazione dei pazienti con la sensibilizzazione centrale.

Nello studio che ha voluto indagare la validità psicometrica e lo sviluppo della CSI, per verificare se valutasse in modo significativo per la clinica i sintomi della CSS, è stata riscontrata una grande forza psicometrica, reale utilità clinica e un costrutto valido di questo strumento¹⁴⁻.

Una delle caratteristiche che ne fa uno strumento valido è l'indagine che sviluppa sui sintomi non solo fisici, ma anche emotivi, psichici e emozionali, caratteristiche molto importanti nelle sindromi da dolore cronico.

Sappiamo infatti che, accanto alla disregolazione dei sistemi ascendente e discendente della modulazione endogena del dolore, l'alterazione post infiammazione del sistema immunitario e lo stress che ne deriva e colpisce l'asse ipotalamo-ipofisi-sistema adrenergico, si presentano disordini psichici (che includono l'ansia, il panico, la depressione, problemi cognitivi, di attenzione, di concentrazione e disturbi del sonno)¹⁴⁻.

È molto importante quindi prendere in considerazione, come definisce il modello biopsicosociale, l'interazione che i fattori psicosociali e i fattori biologici intrecciano.

La CSI infatti è stata strutturata sulla base di questi fattori: vedi tabella 2¹⁴⁻

Tabella 2.¹⁴⁻ (Neblett R., 2013; 14(5):438-45) indici somatici ed emozionali quali fattori della sensibilizzazione centrale e delle sindromi da sensibilizzazione centrale.

•	Insomnia ⁴⁵
•	Sleep disordered breathing ⁴⁶
•	Restless leg syndrome ⁴⁷
•	Chronic fatigue syndrome ⁴⁸
•	Irritable bowel syndrome ⁴⁹⁻⁵²
•	Frequent urination ⁵³
•	Pre-menstrual syndrome ⁵⁴
•	Temporomandibular joint disorder ⁵⁵⁻⁵⁸
•	Headache ^{46, 59-61}
•	Whiplash/cervical injury ^{48, 62-64}
•	Cognitive impairments ^{66, 67}
•	Multiple chemical sensitivities ⁶⁸
•	Chronic hives ⁶⁹
•	Psychological disturbance, including anxiety, panic and depression ⁷⁰⁻⁷³
•	Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) ⁷⁴
•	Childhood abuse/trauma ⁷⁵⁻⁷⁷

La correlazione delle analisi di tutti gli items è stata trovata statisticamente significativa e determina così la consistenza interna degli items presenti nella CSI: il valore test-retest è stato calcolato col punteggio di 0,817 che è molto vicino al valore stabilito dalla Cronbach's alpha, valore di riferimento statistico, rendendola così valida e affidabile¹⁴⁻.

L'analisi dei fattori indagati dalla CSI, rispetto ai modelli rappresentativi di tutti i fattori da indagare in sindromi complesse, ha riscontrato che la CSI riesce a valutare i più rappresentati e i più significativi per l'individuazione dei pazienti con sensibilizzazione centrale.

Concludendo, si può affermare che la CSI dà ai clinici un valido aiuto e la possibilità di individuare nei pazienti la presenza di sensibilizzazione centrale, ottimizzando tempi, costi e approcciando precocemente il paziente col trattamento più adeguato.

4.2 CAPACITA' DIAGNOSTICA DEI FENOMENI DI SOMMAZIONE TEMPORALE E DNIC NELL'INDIVIDUAZIONE DI SOGGETTI CARATTERIZZATI DA CSP RISPETTO AGLI ATTUALI STANDARD

La conduzione dell'impulso nocicettivo dal midollo spinale ai centri sopraspinali è fortemente influenzata dalla modulazione discendente endogena.

Il sistema del diffuse noxious inhibitory control (DNIC) rappresenta uno dei principali meccanismi di inibizione discendente del dolore, viene attivato nel momento in cui uno stimolo doloroso viene percepito dal corpo, determina, rispetto alla salienza dello stimolo, la modulazione dello stesso e inibisce un dolore remoto per lasciare libere le vie ascendenti nel caso in cui se ne percepisce uno nuovo, che potrebbe avere elevata importanza.

L'importanza clinica della valutazione dell'efficacia del sistema del DNIC, è evidenziata dal fatto che, nelle sindromi da dolore cronico, il DNIC è inibito e inattivato.¹⁴⁻

L'efficacia del sistema del DNIC è facilmente misurata in un setting di laboratorio tramite il test del paradigma della modulazione del dolore condizionato. Vengono somministrati due stimoli dolorosi in due diverse regioni corporee e si valuta quale dei due stimoli viene inibito rispetto all'altro. Si presuppone che venga innescato il DNIC. si eseguono delle sessioni nello stesso giorno (valutando le differenze e la modalità delle risposte evocate agli stimoli: misurazione intrasessioni) e si ripete (da protocollo sperimentale) il procedimento a distanza di tre giorni (valutando le differenze e la modalità delle risposte evocate agli stimoli: misurazione intersessioni).¹⁴⁻

I risultati di questi test su soggetti sani, possono essere utilizzati per indagare in cosa differisce la risposta dei pazienti con dolore cronico rispetto ai sani.

Il metodo valutato come eccellente è il cold pressor test.

Nei pazienti con dolore cronico, si è riscontrata l'inattivazione del DNIC, l'assenza del riflesso spinale nocicettivo (NWR) e la modulazione tardiva rispetto allo stimolo

doloroso, e soprattutto un abbassamento della soglia del dolore, che permane anche a distanza dalla somministrazione dello stimolo doloroso.¹⁴⁻

Nei sani, invece, è proprio l'innalzamento della soglia del dolore e l'attivazione del riflesso spinale nocicettivo (NWR) a dimostrare che il sistema di modulazione endogena del dolore è attiva ed efficiente. E questa caratteristica potrebbe essere utilizzata per la riattivazione del meccanismo del DNIC nei pazienti con dolore cronico. (vedi tabella 3¹⁷⁻)

Tabella 3.¹⁷⁻ (biurrun manresa, 2;01420;9(6):e100241) analisi delle misurazioni dei 3 parametri valutati prima e dopo l'evoazione della modulazione endogena del dolore condizionato (cold pressor test).

Assessment measure	Bland-Altman analysis Bias		CV		ICC	
	(lower LoA - upper LoA)		(95% confidence intervals)		(95% confidence intervals)	
	Before CPT	During CPT	Before CPT	During CPT	Before CPT	During CPT
NWR threshold (mA)	0.8	1.1	12.6%	11.5%	0.93	0.94
	(-4.1-5.7)	(-3.6-5.8)	(8.9%-15.4%)	(8.1%-14.2%)	(0.87-0.97)	(0.88-0.97)
Electrical pain detection threshold (mA)	-0.4	-0.1	16.9%	14.9%	0.67	0.69
	(-3.8-3.1)	(-4.2-4.0)	(10.1%-21.6%)	(11.3%-17.8%)	(0.43-0.82)	(0.47-0.84)
Pain intensity ratings to suprathreshold electrical stimulation	0.0	0.1	14.9%	35.3%	0.85	0.74
	(-1.9-1.9)	(-2.6-2.3)	(8.8%-19.2%)	(8.9%-49.2%)	(0.71-0.92)	(0.54-0.86)

LoA: limits of agreement. CV: coefficient of variation. ICC: intraclass correlation coefficient. CPT: cold pressor test. NWR: nociceptive withdrawal reflex.
doi:10.1371/journal.pone.0100241.t002

Tuttavia, poiché questi test sono ancora in fase di studio, non sono ancora stati stabiliti dei parametri validi statisticamente, ma possono essere dei buoni punti di partenza per studi futuri e soprattutto per capire quanto e quando il DNIC si attiva, e quindi se i soggetti sono più a rischio di sviluppare condizioni croniche¹³⁻.

5. CONCLUSIONI

Nei pazienti con dolore cronico, la modulazione endogena del dolore è alterata, con un potenziamento ascendente e l'assenza di un'inibizione discendente, e la presenza di sensibilizzazione centrale.

Tramite la Central Sensitization Inventory – CSI, si ha un valido ed affidabile strumento di identificazione dei pazienti con sensibilizzazione centrale, evitando esami inutili e costosi, e diangosi che non sanno come spiegare i sintomi che il paziente riferisce. I criteri diagnostici dei test che valutano l'attivazione e l'efficacia dei sistemi inibitori endogeni del dolore, sono ancora in corso di definizione, soprattutto per quanto riguarda i valori di cutoff e di riferimento. Ma hanno dimostrato di essere metodi affidabili nel saper identificare i pazienti in cui non avviene l'attivazione della modulazione del dolore.

Infine, poiché i processi del dolore cronico, soprattutto per quanto riguarda i cambiamenti funzionali e quindi strutturali del sistema nervoso centrale, possono essere resi reversibili, mediante la proposta di trattamenti efficaci e adeguati¹⁶⁻¹⁹⁻, è di fondamentale importanza utilizzare gli strumenti, dimostrati validi, per identificare e riconoscere il paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Denk F, McMahon SB et al. [Chronic pain: emerging evidence for the involvement of epigenetics.](#) Neuron. 2012 Feb 9;73(3):435-44. review
- 2- Nijs J, Van Houdenhove B, et al. [Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice.](#) Man Ther. 2010 Apr;15(2):135-41. review
- 3- Vierck CJ, Wong F et al. [Characteristics of sensitization associated with chronic pain conditions.](#) Clin J Pain. 2014 Feb;30(2):119-28. RCT
- 4- Cauda F, Palermo S et al. [Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach.](#) Neuroimage Clin. 2014 Apr 16;4:676-86. review
- 5- Staud R. et al. [Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions.](#) Neurother. 2012 May;12(5):577-85. review
- 6- Roussel NA, Nijs J et al. [Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth?](#) Clin J Pain. 2013 Jul;29(7):625-38. Narrative review
- 7- Nijs J, Meeus M et al. [In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome.](#) Eur J Clin Invest. 2012 Feb;42(2):203-12. review
- 8- Craggs JG, Staud R et al. [Effective connectivity among brain regions associated with slow temporal summation of C-fiber-evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls.](#) J Pain. 2012 Apr;13(4):390-400. review
- 9- Low back pain – pain clinical updates IASP www.iasp-pain.org
- 10- Daenen L, Nijs J et al. [Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: an experimental study.](#) Clin Rheumatol. 2013 Jan;32(1):23-31. RCT
- 11- Pergolizzi J, Ahlbeck K et al. [The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment.](#) Curr Med Res Opin. 2013 Sep;29(9):1127-35. Expert opinion.
- 12- Staud R, Robinson ME et al. [Attenuation of experimental pain by vibro-tactile stimulation in patients with chronic local or widespread musculoskeletal pain.](#) Eur J Pain. 2011 Sep;15(8):836-42. RCT
- 13- Neblett R, Cohen H et al. [The Central Sensitization Inventory \(CSI\): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample.](#) J Pain. 2013 May;14(5):438-45. Studio di coorte
- 14- Mayer TG, Neblett R et al. [The development and psychometric validation of the central sensitization inventory.](#) Pain Pract. 2012 Apr;12(4):276-85. RCT
- 15- Lewis GN, Heales L et al. [Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways.](#) Pain Res Manag. 2012 Mar-Apr;17(2):98-102. RCT
- 16- Nijs J, Meeus M et al. [A modern neuroscience approach to chronic spinal pain: combining pain neuroscience education with cognition-targeted motor control training.](#) Phys Ther. 2014 May;94(5):730-8. review
- 17- Biurrun Manresa JA et al. [Is the conditioned pain modulation paradigm reliable? A test-retest assessment using the nociceptive withdrawal reflex.](#) PLoS One. 2014 Jun 20;9(6):e100241. RCT
- 18- Kong JT, Johnson KA et al. [Test-retest reliability of thermal temporal summation](#)

- using an individualized protocol. J Pain. 2013 Jan;14(1):79-88. Perspective study
- 19- Dolphens M, Nijs J et al. Efficacy of a modern neuroscience approach versus usual care evidence-based physiotherapy on pain, disability and brain characteristics in chronic spinal pain patients: protocol of a randomized clinical trial. BMC Musculoskelet Disord. 2014 May 8;15:149 review