



Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Direttore Prof. Mario Pietrini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica  
Direttore Prof. Paolo Miccoli

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia  
Direttore Prof. Giulio Guido

---

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

## **Applicazione della Psicofisica al dolore neuropatico**

Candidata

Chiara Maddalena Sannino

Relatore

Dott.ssa Antonella Ciaramella

Anno scolastico 2013-2014



# Indice

## Parte I

<b>1 Dolore cronico</b>	<b>1</b>
1.1.1 Introduzione	1
1.1.2 Classificazione	2
<b>1.2 Dolore neuropatico</b>	<b>4</b>
1.2.1 Introduzione	4
1.2.2 Aspetti Clinici e inquadramento diagnostico	5
1.2.3 Classificazione del dolore neuropatico	11
<b>1.3 Meccanismi neurofisiologici alla base dell' eziopatogenesi del dolore neuropatico</b>	<b>13</b>
1.3.1 Introduzione	13
1.3.2 Meccanismi Centrali	14
1.3.2 a) Sensibilizzazione centrale	14
1.3.2 b) Sommazione temporale	16
1.3.2 c) Disregolazione dei meccanismi inibitori	18
1.3.3 Meccanismi periferici	21

1.3.3 a) La scarica ectopica	21
1.3.3 b) Sprouting e iperattività del sistema nervoso autonomo	22
<b>2 Psicofisica</b>	<b>23</b>
2.1 Definizione	23
2.2 Leggi della psicofisica	27
2.3 Le scale di misurazione in psicofisica	31
<b>2.1 Applicazione della Psicofisica al dolore</b>	<b>33</b>
2.1.1 Introduzione	33
2.1.2 Thermal Sensory Analyzer (TSA)	35
2.1.3 Wind up	37
2.1.4 Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC)	38
<b>2.2 Applicazioni della Psicofisica nelle sindromi da dolore cronico e relazione con le componenti psicologiche</b>	<b>40</b>
<b>2.3 Applicazioni della Psicofisica nelle sindromi da dolore neuropatico e relazione con le componenti psicologiche</b>	<b>42</b>

2.3.1	Applicazione della psicofisica nel Dolore Neuropatico da Mielolesione e relazione con le componenti psicologiche	42
2.3.2	Applicazione della psicofisica nel Dolore Neuropatico da Lombosciatalgia cronica e relazione con le componenti psicologiche	45
2.3.3	Applicazione della psicofisica nel Dolore Neuropatico da Distrofia Simpatico-Riflessa e della Causalgia e relazione con le componenti psicologiche	47

## Parte II

### Sezione sperimentale

<b>3</b>	<b>Obiettivo</b>	49
<b>4</b>	<b>Ipotesi della ricerca e Disegno dello studio</b>	49
<b>5</b>	<b>Materiali e metodi</b>	50
5.1	Selezione del Campione	50
5.2	Strumenti e procedure	51
5.2.1	Scheda clinico-anamnestica o Case Report Form (CRF)	51
5.2.2	Semeiotica del dolore neuropatico	52
5.2.3	Valutazione clinica e psicologica del dolore	53
5.2.4	Valutazione psicofisica	55

<b>6</b>	<b>Analisi statistiche</b>	57
<b>7</b>	<b>Risultati</b>	58
	7.1 Descrizione ed analisi dei dati relativi al Campione Generale	58
	7.2 Descrizione ed analisi dei dati relativi al campione distinto in due gruppi in base all'etiopatogenesi del dolore neuropatico a) centrale e b) periferico	73
<b>8</b>	<b>Discussione</b>	77
<b>9</b>	<b>Conclusione</b>	83
<b>10</b>	<b>Ringraziamenti</b>	85
<b>11</b>	<b>Bibliografia</b>	86

# Abstract

Il dolore neuropatico è una condizione cronica, definita dall' International Association for the Study of Pain (IASP) come "quella forma di dolore scatenato o mantenuto da una lesione primaria di un nervo o da una disfunzione del sistema nervoso"(Merskey & Bogduck, 1994).

Esso può essere distinto in dolore neuropatico periferico (dovuto a alterazioni che interessano principalmente il sistema nervoso periferico) e dolore neuropatico centrale (caratterizzato da alterazioni che riguardano il sistema nervoso centrale) (Bonezzi, 2000).

I dati della letteratura riportano una valutazione del paziente con dolore neuropatico prevalentemente di tipo qualitativa, ma è sempre più frequente l' integrazione con strumenti di misurazione quantitativa della sensibilità, come il Quantitative Sensory Testing o QST. La loro applicazione si basa sulle leggi della psicofisica, branca della psicologia che mira a valutare il legame tra il mondo fisico e quello psicologico (Zambianchi, 1994). Attraverso le misurazioni psicofisiche è possibile, dunque, quantificare la sensibilità e la percezione del dolore.

La ricerca, classificabile in uno studio osservazionale trasversale, ha come obiettivi l'indagine psicofisica del dolore neuropatico e le sue relazioni con le componenti psicologiche. Nel primo caso la nostra indagine mira a esaminare le differenze nelle soglie sensoriali e dolorifiche, tra una area corporea in cui viene riferito dolore con caratteristiche neuropatiche ed un'area senza dolore, nel secondo, si propone di valutare la relazione tra soglie percettive, e variabili cliniche e psicopatologiche associate al dolore neuropatico.

Il campione esaminato è costituito da 28 soggetti di cui 15 soggetti mielolesi, scelti come gruppo omogeneo rappresentanti il dolore neuropatico centrale, e 13 soggetti affetti da dolore neuropatico periferico dovuto a differenti quadri clinici.

Ciascun soggetto è stato sottoposto a valutazioni psicofisiche, nella sede del dolore ed in una zona di controllo senza dolore, mediante Thermal Sensory Analyzer (TSA), per la valutazione delle soglie termiche e dolorifiche al freddo e caldo, con successiva esplorazione del fenomeno del Wind up e DNIC (Diffusion Noxious Inhibitory control). Per la valutazione clinica del dolore sono stati utilizzati come strumenti di autovalutazione il QUID (Questionario italiano del dolore De Benedittis et al., 1988) e LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign Pain Scale di Bennet, 2001) mentre la valutazione psicologica è stata eseguita mediante la somministrazione della SSAS (Somatosensory Amplification Scale, Barsky, et al. 1990), GHQ- 12 (General Health Questionnaire, Bellantuomo, 1987) HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, Zigmond & Snaith, 1999). Come analisi statistiche sono state utilizzate analisi non parametriche, in quanto i dati del campione non presentavano una distribuzione gaussiana al k-s Normality test. Dall'analisi dei primi dati (la ricerca è attualmente in corso) emerge che le manifestazioni si modificano in relazione alla persistenza del dolore nel tempo. Questa variazione, tuttavia, influisce maggiormente sulle componenti cliniche piuttosto che percettive, delle soglie. A differenza della letteratura, in questo piccolo gruppo di pazienti non è stato riscontrato il fenomeno tipico del dolore neuropatico definito Wind up (indice di una sensibilizzazione centrale) anche quando il campione viene distinto in base alla sede di origine del dolore. Le soglie sensoriali, più che quelle dolorifiche, distinguono il territorio leso da quello esente da lesioni, a dimostrazione che la percezione del dolore è un fenomeno molto complesso e multidimensionale. I nostri dati apportano nuove evidenze, che meritano, ampliando il campione, di essere suffragate da ulteriori indagini riguardanti la relazione tra dolore e componenti psicologiche. Dai nostri dati emerge, infatti, che se le variabili psicologiche quali la depressione, l'ansia, il distress si correlano con le variabili cliniche del dolore, la dimensione dell'amplificazione

somatica sembra essere quella maggiormente correlata alla soglia percettiva sensoriale e dolorifica

**Parole chiave:** Dolore neuropatico, Psicofisica, Sensibilizzazione, QST, psicopatologia.



## Parte I

# Il Dolore Cronico

### 1.1.1 Introduzione

Secondo John Bonica, padre fondatore dello IASP (International Association for the Study of Pain) il dolore cronico è quella forma di dolore che “si mantiene oltre il tempo normale di guarigione” (Bonica, 1953).

Questa definizione può fare riferimento a numerosi e diversi quadri clinici, in cui il dolore può essere confinato a una singola area corporea (dermatomero), come nel caso della lombosciatalgia cronica (chronic low back syndrome, CLBS), oppure presentarsi diffuso, come nelle sindromi da dolore muscoloscheletrico: esempi in questo caso sono rappresentati dalla fibromialgia o dal dolore centrale.

L'aspetto accomunante di tali condizioni è proprio la persistenza del dolore che, da segnale adattativo, in qualità di dolore nocicettivo (cioè legato alla stimolazione dei recettori o nocicettori, da parte di una lesione), assume caratteristiche particolarmente debilitanti e disfunzionali, che conferiscono a questo fenomeno un valore del tutto patologico.

In questa configurazione il segnale doloroso perde la sua funzione di allarme, per acquistarne una del tutto patologica, fonte di grande disagio, a cui fanno seguito tutta una serie di conseguenze ed effetti negativi su varie aree di funzionamento del paziente.

Secondo alcuni studi la prevalenza del dolore cronico, in Europa varia dal 2 al 55%: tale variabilità nelle stime è legata ai diversi criteri che i ricercatori utilizzano per definire il dolore cronico.

Studi recenti dimostrano che la prevalenza è intorno al 20%: ciò vuol dire che almeno 1 adulto su 5, nella fascia 15-64 anni, ne è affetto (Harstall & Ospina, 2003).

In Italia ne soffrono almeno 16 milioni e tra questi, almeno 1 milione presenta le caratteristiche cliniche che soddisfano i criteri per una diagnosi di dolore neuropatico.

Alla manifestazione del disturbo, concorrono una serie di fattori socio-demografici come:

- a) sesso: il tipico paziente che soffre di dolore cronico è donna intorno ai 40-50 anni (Breivik, et al., 2006)
- b) età: il rischio di maturare dolore cronico aumenta con l'età, probabilmente anche tenendo conto della maggior predisposizione alle malattie croniche (Elliott et al., 1999)

Tra gli altri fattori che concorrono all'insorgenza del dolore o alla sua persistenza, nonostante la risoluzione del danno, ritroviamo il basso stato socio-economico e un certo background geografico e culturale.

Anche le pesanti condizioni lavorative e storie di violenze e abusi, sono fattori che influiscono positivamente sull'insorgenza del dolore cronico (Ellsberg et al., 2008; Sachs-Ericsson et al., 2007; Brevik et al., 2006).

### 1.1.2 Classificazione

A questo punto cerchiamo di inquadrare meglio il dolore cronico facendo riferimento a due criteri principali: la durata e l'eziologia

Dal punto di vista della durata il dolore cronico si contrappone totalmente al dolore acuto.

Quest'ultimo, solitamente nocicettivo, viene percepito in presenza di una lesione e, grazie a meccanismi riparatori ed a processi antinfiammatori, termina in un breve periodo.

La differenza tra le due modalità di persistenza del dolore non consiste solo nella durata ma anche nell'efficacia di risposta, cioè nella capacità dell'organismo di ripristinare l'omeostasi fisiologica e di ritornare all'equilibrio antecedente la lesione: nel dolore cronico questa capacità è compromessa.

Dal punto di vista dell'eziologia, le cause del dolore cronico possono essere molteplici e, a seconda di quale area sia compromessa, si distingue un'origine, nocicettiva, neuropatica e mista (Costigan et al., 2009).

- a) dolore nocicettivo: è generato dalla stimolazione dei nocicettori da parte di uno stimolo lesivo, è solitamente ben localizzato, risponde bene ai classici farmaci analgesici. È il tipo di dolore che segnala la presenza di un pericolo, di un danno a livello del tessuto (Ercolani & Pasquini, 2007).
- b) Il dolore neuropatico: “è il dolore che nasce quale diretta conseguenza di lesione o malattia del sistema somatosensoriale” (Treede et al., 2008), si ha quindi un interessamento del sistema nervoso il quale, per fenomeni centrali o periferici, subisce un'alterazione, che ne compromette la funzionalità. Ne rappresentano un esempio i quadri inclusi nella *Central pain Syndrome*, come il dolore legato al disturbo da arto fantasma, il dolore da mielolesioni, il dolore associato ai tumori del SNC, in dolore presente nella Sclerosi Multipla, il dolore associato al Parkinson: tutte queste patologie, accanto al loro nucleo sintomatologico caratteristico, possono presentare un'alterazione cronica, nel processo corticale di elaborazione dell'input dolorifico, facendo

sì che il dolore neuropatico diventi il sintomo preminente e alla base della sofferenza associata alla malattia (Bowscher, 1996).

La lombosciatalgia (low back syndrome o LBS) e la distrofia simpatico-riflessa o la causalgia (Complex regional Pain Syndrome o CRPS, I e II) sono solo alcuni, tra i possibili esempi di dolore cronico neuropatico a origine periferica (Dworkin, 2002).

Nell'ambito delle condizioni di dolore non nocicettivo è bene distinguere la neuropatia dalla nevralgia.

Con il termine nevralgia, infatti, si fa riferimento a un dolore parossistico nel territorio di distribuzione di uno o più nervi: un esempio è dato dalla nevralgia del trigemino, definita anche *tic douleoureux* (Wilkinson, 1999).

Neuropatia indica, invece, un dolore limitato a un solo nervo (mononeuropatia) o a diversi (nononeuropatia multipla) che può essere spesso diffuso e totalmente indipendente dall'area dermatomera del nervo interessato dalla disfunzione (De Nicola, 1990).

- c) Il dolore misto: da un punto di vista eziopatogenetico è generato sia dall'attivazione dei nocicettori ma possiede anche componenti di tipo neuropatiche.

Tutte e tre le forme di dolore presentano caratteristiche fenomeniche tali da poterli distinguere fra loro.

Le descrizioni riferite dal soggetto differiscono proprio in base alle patofisiologia del dolore cronico: nella trattazione verranno analizzate con particolare attenzione le caratteristiche relative al dolore neuropatico.

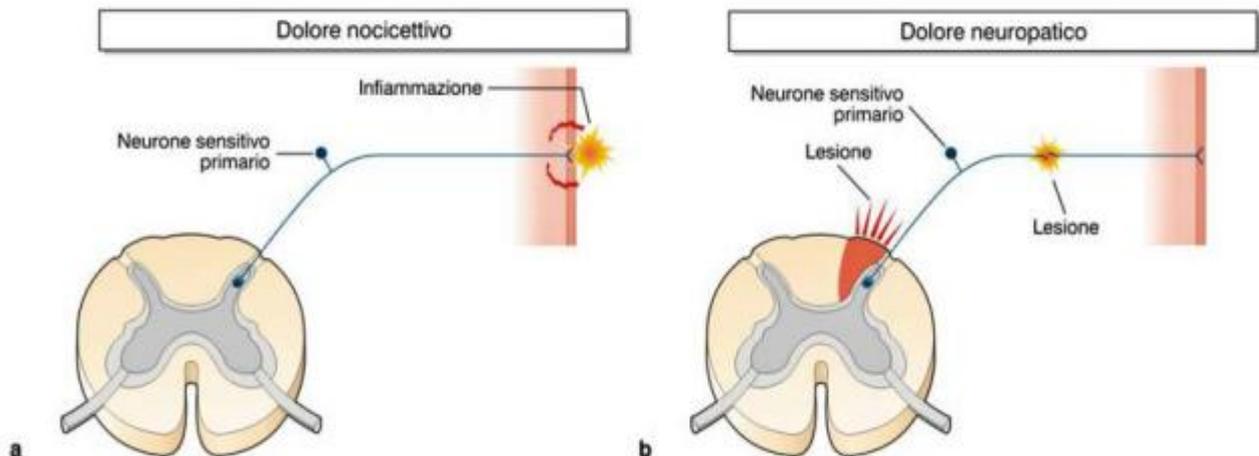
Il dolore neuropatico, come anche il dolore cronico in generale, è molto complesso, non solo per le cause specifiche che lo hanno generato (componente neurofisiologica), ma anche, e soprattutto, per la sua persistenza a cui consegue una sofferenza che modifica la qualità di vita del soggetto che ne è affetto.

Altri fattori che concorrono a rendere così difficile la gestione del paziente con dolore neuropatico, sono rappresentati dai sintomi somatici, psicologici e comportamentali a cui si associa.

Il dolore cronico quindi è una dimensione d'indagine piuttosto eterogenea, che non riguarda solo la dimensione biologica ma anche quella psicologica e sociale.

Data la sua complessità, la dr.ssa Cicely Saunders, fondatrice degli Hospice in Inghilterra (2008), coniò il termine di Dolore Globale: espressione che fa riferimento a una profonda sofferenza personale, determinata dall'interazione tra fattori organici, psicologici, sociali e spirituali, legati alla presenza di dolore (Saunders, 1970).

Figura 1: rappresentazione grafica della distinzione tra dolore neuropatico e nocicettivo in relazione alla sua eziopatogenesi



Nella figura sono rappresentate le sedi di origini del dolore che daranno luogo alle due forme di dolore nocicettivo (a) e neuropatico (b): nel primo caso il danno interessa il tessuto, con attivazione dei nocicettori periferici mentre nel secondo si evidenzia una lesione a carico del sistema nervoso periferico (nervi, neuroni periferici, corna dorsali etc.) e, di conseguenza, il dolore non è prodotto dall'attivazione dei nocicettori. Il dolore neuropatico, quindi, a differenza di quello nocicettivo, è indipendente dalla stimolazione recettoriale.

## 1.2 Il Dolore Neuropatico

### 1.2.1 Introduzione

Secondo la definizione proposta dalla IASP, si tratta di “dolore scatenato o mantenuto da una lesione primaria o da una disfunzione del sistema nervoso”(Merskey & Bogduck, 1994) mentre Potenoy e Kanner (1996) lo descrivono come “un dolore sostenuto da processi somatosensoriali insorti nel sistema nervoso periferico o centrale (Potenoy & Kanner, 1996).

Al di là delle differenze nei termini utilizzati, già da queste due brevi definizioni è possibile capire che l'interessamento del dolore neuropatico è a livello del sistema nervoso, e che i meccanismi eziopatogenetici possono essere di due tipi: centrali o periferici.

Tuttavia questa distinzione non sempre risulta semplice, data la complessità e la varietà di segni e sintomi.

Si tratta di una condizione cronica particolarmente difficile da diagnosticare in maniera accurata, solitamente resistente all'effetto degli analgesici classici di tipo antinfiammatorio (Max et al., 1988) e spesso aggravata dalla presenza di sintomi neurologici positivi come l' allodinia e l' iperalgesia (Fields et al., 1998) che rendono complicato l'utilizzo di strumenti di misurazione clinici e neurofisiologici.

Proprio a causa di tutti questi aspetti che spesso possono generare differenze da paziente a paziente, nonostante presentino una medesima sindrome dolorosa, i dati relativi alla dimensione del fenomeno sono piuttosto scarsi ma, generalmente, si indica una prevalenza del dolore neuropatico intorno al 2%-3% (Foley, 2003; Gilron et al., 2006)

Tra le varie sindromi che presentano dolore neuropatico annoveriamo le radicolopatie cervicali o lombari, neuropatie diabetiche, cancro, HIV, trauma spinale, nevralgia del trigemino, CPRS, e molte altre. (Jensen et al., 2001).

Il dolore neuropatico è frequentemente associato a malattie autoimmuni, come ad esempio la sclerosi multipla o ad altri tipi di malattie neurodegenerative come la malattia di Parkinson (Dworkin, 2002).

Secondo alcuni autori, in quest'ambito sarebbe più opportuno parlare di "dolori neuropatici", per indicare di questo tipo di dolore in numerose e diverse patologie o, ancora meglio, di "Sindromi algiche neuropatiche"(Attal & Bouhassira, 1999): espressione che enfatizza il ruolo della neuropatia e della percezione dolorifica correlata, nell' accumulare sindromi dalla differente eziologia.

Tuttavia, non sempre le compromissioni a carico del tessuto nervoso determinano dolore, basti pensare a interventi finalizzati all' asportazione di tumori, che possono andare a intaccare l' integrità delle corna dorsali spinali, in conseguenza dei quali tuttavia non si registra dolore neuropatico, (Campbell & Meyer, 2006) o, ancora, che il 30% dei soggetti con erniazioni discali e compressione delle strutture nervose, risultano del tutto asintomatici (Boden, 1990).

## 1.2.2 Aspetti Clinici e inquadramento diagnostico

La diagnosi del dolore neuropatico è fondamentalmente clinica, ciò vuol dire che si basa sull'esame di segni e sintomi evidenti dai quali poi inferire il tipo di meccanismo o substrato che ne è alla base (Bonezzi, 2000)

L' inquadramento diagnostico è possibile soprattutto attraverso un esame qualitativo, il quale però, come vedremo più avanti, può essere integrato e arricchito con dati e informazioni provenienti da tecniche quantitative psicofisiche che utilizzano il *QST* (*quantitative sensory testing*).

Il dolore neuropatico, da un punto di vista clinico, può essere esplorato sia come dolore spontaneo o stimolo indipendente, che evocato o stimolo dipendente (Woolf & Mannion, 1999)

Come fenomeno stimolo-indipendente presenta caratteristiche diverse da un punto di vista di localizzazione, intensità, durata e andamento, aspetti semantici.

- a) Localizzazione: Solitamente si distribuisce nell'area interessata dal nervo o dalla radice spinale lesionata (distribuzione dermatomera) ma può subire anche un aumento di

estensione, a causa di meccanismi centrali, o manifestarsi in aree non direttamente connesse alla lesione (distribuzione a macchia di leopardo).

Questo è il motivo per il quale pazienti con lesioni traumatiche, specie a livello spinale, presentano aree di dolore che non hanno alcuna corrispondenza dermatomera o radicolare con la sede del danno.

- b) Intensità: può essere modulata da diversi fattori (fisiologici, psicologici e psicopatologici, causa scatenante, momento di insorgenza etc.) e, quindi, in base alla presenza di uno di essi, uno stesso processo patologico può manifestarsi con intensità diverse o in momenti differenti.
  
- c) Durata e andamento: a differenza della nevralgia in cui il dolore è breve e lancinante, il dolore neuropatico presenta caratteristiche di persistenza e continuità, ma tuttavia, può subire delle oscillazioni d'intensità, specie in base al ritmo circadiano sonno-veglia: per esempio può scomparire durante la notte per poi ripresentarsi al mattino, come spesso accade nei soggetti con dolore centrale, oppure presentarsi lieve al mattino e aumentare progressivamente durante l'arco della giornata (Bonezzi, 2000) diventando in questo modo un dolore sub continuo o remittente (picchi d'intensità elevata si alternano a fasi in cui la sintomatologia dolorosa si attenua o scompare) (Bonezzi, 2000).
  
- d) Aspetti semantici: il dolore neuropatico è spesso definito come “bruciante”, “urente”, “lancinante” (Dworkin et al., 2002) ma, a seconda del meccanismo alla base, si distinguono delle differenze.  
Ad esempio, nelle neuropatie, su base periferica, è urente o disestesico, cioè accompagnato da sensazioni come formicolio, calore, compressione; nei quadri caratterizzati dalla presenza di neuromi, è descritto come se fosse nocicettivo, sordo, profondo, confondendosi con un dolore nocicettivo.  
Nelle condizioni a insorgenza centrale il dolore è sia sordo che urente e talvolta accompagnato da parossismi che attraversano l'arto come una lama o scariche elettriche.

Le caratteristiche qualitative della sintomatologia algica frequentemente hanno una corrispondenza eziopatogenetica in relazione alle fibre coinvolte,

Infatti a seconda delle qualità algiche riportate, sono interessate di fibre diverse: quelle C nel caso del dolore “urente”, A $\delta$  in quello “puntorio” e A $\beta$  se si presentano parestesie o disestesie associate. Tali caratteristiche possono essere indagate attraverso strumenti specifici, quali il CPT (Current Perception Threshold), uno strumento in grado di determinare su una base psicofisica il coinvolgimento delle singole fibre nell'eziopatogenesi della sindrome dolorosa neuropatica (Ciaramella et al., 2013).

Come fenomeno stimolo-dipendente, il dolore neuropatico si valuta attraverso l'allodinia e l'iperalgia.

L'allodinia e l'iperalgia sono alcune tra le caratteristiche peculiari dell'alterazione neuropatica e, sebbene non si riscontrino sempre, rappresentano due indicatori importantissimi.

L'allodinia, definita dalla IASP (Merskey & Bogduck, 1994) "una reazione di dolore elicitata da stimoli che normalmente non determinerebbero dolore", è il risultato di meccanismi disfunzionali centrali che si riflettono sull'efficienza di scarica delle fibre di grosso calibro A $\beta$ .

Fino a poco tempo fa si riteneva che l'allodinia fosse un fenomeno di esclusivo interesse cutaneo, mentre invece può interessare anche i visceri: vi sono pazienti con nevralgia del trigemino che lamentano dolore anche a seguito di contrazioni dei muscoli mimici facciali.

A seconda del tipo di stimolo si distingue un'allodinia meccanica e una termica.

- a) Allodinia meccanica (static mechanic allodynia): in questo caso la reazione è determinata da una pressione che può essere indotta tramite stimolo puntiforme, meccanico-pressorio: un esempio, è offerto dal filamento utilizzato nel test di Von Frey, un metodo di valutazione psicofisica, costituito dalla stimolazione con fili di nylon, di diverso diametro e peso, che permettono di esplorare il grado di discriminazione sensoriale percepito dal paziente. Se lo stimolo è applicato all'area allodinica può determinare dolore. L'allodinia può anche essere determinata da uno sfioramento (dynamic mechanical allodynia) dovuto, per esempio, all'utilizzo di un pennellino.
- b) Allodinia termica: generazione di una percezione dolorifica data dall'esposizione a temperature che, anche in questo caso, attivano le fibre nocicettive..

Naturalmente quella appena proposta è una classificazione dal chiaro accento didattico, dato che, nella realtà riportata dal paziente, è molto difficile che i fenomeni si presentino così ben distinti e discriminabili.

L'iperalgia è descritta dalla IASP come "un aumento nella risposta di dolore a stimoli che determinano dolore (Merskey & Bogduck, 1994)

Ciò vuol dire che la reazione iperalgesica è rappresentata da un'eccessiva percezione dolorifica a una stimolazione che implica la stimolazione dei nocicettori.

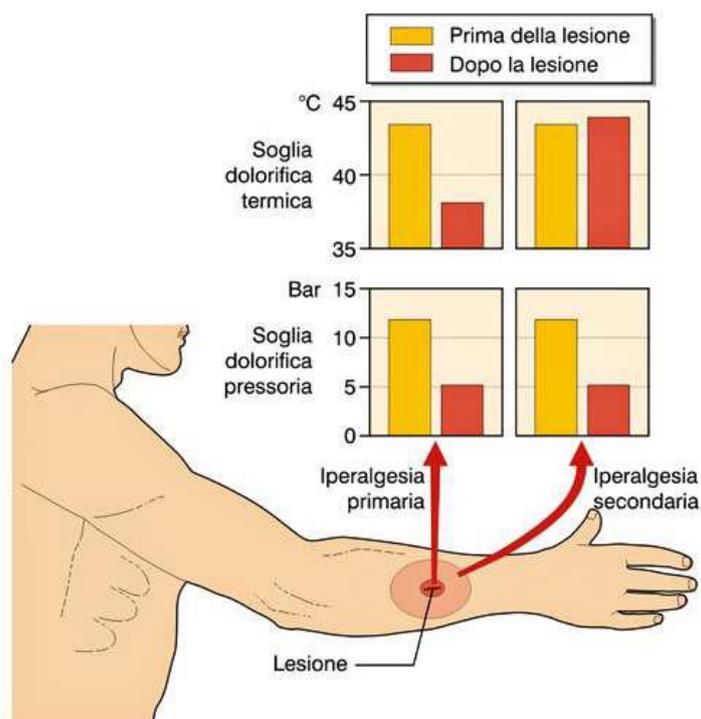
Anche in questo caso è utile operare delle distinzioni:

- a) iperalgesia primaria: si intende la fisiologica eccitazione dei nocicettori periferici, caratterizzanti l'area interessata dalla lesione, e causa di un aumento della sensibilità termica e meccanica circoscritta alla sede del danno.

- b) Iperalgesia secondaria: fenomeno centrale legato a un'iperattività delle fibre amieliniche; questo genera un'incrementata risposta dolorifica in un'area prossima alla sede della lesione (vedi figura 2).

Da un punto di vista clinico e semeiotico questo fenomeno, come l'iperalgesia primaria, può essere esplorato attraverso la stimolazione con un ago.

Figura n. 2: rappresentazione schematica del fenomeno dell'iperalgesia primaria e secondaria



In questo schema viene rappresentato l'effetto dell'iperalgesia primaria e secondaria, sulle soglie del dolore, a seguito della lesione: l'amplificazione indotta dall'iperalgesia primaria è circoscritta e influenza soprattutto le soglie dolorifiche allo stimolo meccanico.

Nel caso dell'iperalgesia secondaria, l'amplificazione è estesa e determinerà una riduzione soprattutto delle soglie pressorie dolorifiche

Immagine n.1, 2, 3, 4: Esplorazione semeiologica della sensibilità ed evocazione dei fenomeni di allodinia ed iperalgesia in alcuni dei soggetti reclutati in questo studio.



Foto 1



Foto 2



Foto n. 3



Foto n. 4

Immagine n.1,2,3,4: Le immagini mostrano la suddivisione di varie aree corporee in iperalgesiche (delineate in nero: "si" sta per presenza di iperalgesia e non per assenza di iperalgesia) e allodiniche (delineate in rosso: "si" sta per presenza di allodinia e non per assenza di allodinia).

Spesso si tratta di zone particolarmente circoscritte (foto n.4) o sovrapposte le une sulle altre (foto n.3)

*(con permesso di pubblicazione da parte dei soggetti)*

Altri aspetti da esplorare nella valutazione semeiologica del paziente neuropatico sono:

- a) Deficit sensitivi nel territorio di dolore: Caratteristici del dolore neuropatico periferico e da deafferentazione, possono essere rappresentati dalla coesistenza di fenomeni positivi (allodinia ed iperalgesia) ma anche negativi quali la mancanza di sensibilità nell' area interessata dal dolore (Bonezzi, 2000).
- b) Segni e sintomi neurovegetativi: possono essere sia positivi che negativi, e rappresentati, ad esempio, da modificazioni nel colore della cute, a livello della sudorazione, nella crescita pilifera, da edemi e dalla perdita totale o parziale di sensibilità: essi non sono sempre presenti né si manifestano sempre in maniera così marcata da poter essere facilmente individuati, ma sono ottimi indicatori della condizione neuropatica in generale, così come di quadri specifici come per esempio la CRPS (Bonezzi, 2000)

Ricapitolando, quindi, attraverso, l'esplorazione semeiologica del paziente è possibile ottenere una grande quantità di informazioni, nonché gli elementi necessari per poter formulare o meno la diagnosi di dolore neuropatico.

Per aumentarne la validità, è importante valutare non solo l'area affetta dal dolore ma anche una sana, in cui cioè il soggetto non ha mai riferito dolore, in modo da utilizzarla come controllo (Baron, 2006) descrivendo le risposte ad una stimolazione come aumentate/diminuite, normali o assenti (Jensen & Baron, 2003).

La valutazione semeiologica del dolore neuropatico è supportata da sistemi di valutazione codificati e dell' ausilio di questionari, come la LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic and Sign Pain Scale, di Bennet, 2001), strumento che permette di acquisire informazioni sulla qualità del dolore, con la caratterizzazione temporale e qualitativa specifica del dolore neuropatico, e di evidenziare la presenza di allodinia e iperalgesia.

Con questo tipo di valutazione, ad esempio, è possibile diagnosticare un dolore neuropatico quando il punteggio totale ottenuto, raggiunge o supera il valore di 12 (Bennet, et al., 2007; Rog, et al., 2007)

Altri sintomi che si presentano frequentemente associati al dolore neuropatico sono l'insonnia, l'iporessia, l'ansia, la depressione, l'inattività, tutti aspetti che, nel complesso, determinano una bassa qualità di vita (Irving, 2005).

Tuttavia, nonostante l'analisi dei segni neurologici, per poter effettuare una diagnosi di dolore neuropatico è necessario la:

- Presenza di dolore spontaneo con caratteristiche diverse dal dolore nocicettivo somatico o viscerale, e persistenza rispetto alla risoluzione della lesione (*ongoing pain*)
- Presenza di segni positivi come l'allodinia e l'iperalgia e/o segni negativi come la perdita di sensibilità
- Presenza di segni, di danni tissutali attuali o pregressi, associati ad una sensibilizzazione periferica (Bonezzi, 2000).

### 1.2.3 Classificazione del dolore neuropatico

Il dolore neuropatico può essere classificato:

A) Utilizzando come criterio la sede della lesione.  
In questo caso distinguiamo diverse condizioni:

- Lesioni distali e prossimali rispetto al ganglio della radice posteriore senza deafferentazione del neurone spinale (neuropatie e radicolopatie)
- Lesioni che hanno determinato deafferentazione del secondo e successivo neurone.  
Questa è la categoria alla quale fanno parte non solo le avulsioni del plesso, ma anche e soprattutto, i quadri di dolore centrale, spinale e sovraspinale, la cui eziopatogenesi, dunque, coinvolge il SNC (Sistema Nervoso Centrale):

- Quadri misti determinati da differenti meccanismi: è il caso della CRPS, dovuta sia a una compromissione del sistema nervoso centrale che a un'iperattivazione del sistema nervoso autonomo periferico (Bonezzi, 2000)

B) In base alla diagnosi eziologica, cioè sulla causa scatenante il dolore neuropatico

Ma l'utilità di queste distinzioni, da un punto di vista clinico e terapeutico, è povera: basti prendere in considerazione il fatto che le caratteristiche del dolore neuropatico sono totalmente indipendenti dalla malattia e dunque dalla diagnosi eziologica.

Per esempio, quadri come la polineuropatia diabetica e la nevralgia post erpetica mostrano espressioni dolorose sostenute da meccanismi diversi, che spesso possono coesistere nello stesso

paziente e/o cambiare nel tempo (Fields et al., 1998): ecco perché numerosi autori preferiscono parlare di “dolori neuropatici” e non di un’ unica entità (Attal & Bouhassira, 1999).

Stesse problematiche si riscontrano anche nel caso di classificazioni operate in base alla sede corporea della lesione: non c’è differenza, dal punto di vista della manifestazione del quadro clinico, tra un dolore neuropatico determinato dal nervo sensitivo di un arto superiore da uno appartenente a un arto inferiore, se non che il dolore viene riferito in due distretti diversi (Bonezzi, 2000).

Inoltre questa distinzione trova numerosi problemi applicativi nel caso del soggetto mieloleso, il cui dolore, spesso, non rispetta alcun criterio di corrispondenza dermatomera (dolore riferito ed a macchia di leopardo).

Essendo una dimensione particolarmente complessa, quindi, non sempre le suddivisioni descritte riescono a rappresentare in maniera esaustiva e soddisfacente la realtà riportata del paziente.

È vero che queste sono considerazioni che possono essere formulate per tutte le patologie, le quali non potranno mai presentarsi con la chiarezza e la linearità tipiche dei manuali, ma ciò è particolarmente evidente per quanto riguarda il dolore neuropatico.

Per questi motivi negli ultimi anni, è maturata un’ esigenza, sempre più evidente, di un nuovo tipo di classificazione: secondo alcuni autori la soluzione potrebbe essere rappresentata dall’ utilizzo del meccanismo patogenetico (Woolf & Mannion, 1999).

Basarsi sul processo che sostiene quel determinato tipo di dolore permetterebbe di arricchire la comprensione del quadro clinico.

Fra i fattori che sostengono ed aggravano il dolore neuropatico vanno inclusi anche i fattori psicologici (Woolf et al., 1988) che, come abbiamo accennato precedentemente, intervengono in numerosi processi di codifica, cronicizzazione e modulazione del dolore (Ciaramella et al., 2013).

Per giungere a una classificazione chiara e ben definita, sono necessari ancora molti studi e ricerche, ma un grande contributo è offerto proprio da QST, grazie al quale è possibile valutare quantitativamente l’ efficienza delle funzioni sensoriali (Jensen et al., 2001).

Una classificazione questa che non va’ considerata come sostitutiva nei confronti delle precedenti, bensì un’ integrazione delle stesse (Woolf et al., 1988).

Da questo punto di vista lo studio che andrò a descrivere non è altro che un’ espressione sperimentale di questo nuovo orizzonte, di questa nuova frontiera nel modo di valutare e, di conseguenza, di trattare il dolore.

Quindi è possibile, prendendo in considerazione il processo eziopatologico che lo ha generato, classificare il dolore neuropatico in:

- a) Periferico: quando il dolore si associa ad alterazioni che riguardano primariamente il SNP (sistema nervoso periferico) ma che comunque, successivamente, possono presentare ripercussioni anche a livello del SNC.

Esempi di questo tipo sono il dolore associato alla compressione del nervo, alla presenza di infiammazioni in patologie autoimmuni che coinvolgono il SNP, a processi di rigenerazione che determinano sprouting (neoformazioni di fibre nervose) (Devor, 2001), alla formazione di neuromeri (Devor et al., 1994; Wall & Gutnick, 1974)

- b) Centrale: quando il dolore si associa ad alterazioni che interessano il SNC.

In questo caso, l'informazione riesce a raggiungere normalmente il midollo spinale il quale però, in seguito a disfunzioni o a processi patologici, è sottoposto a un processo di eccitazione abnorme, che può essere spiegato con il meccanismo della sensibilizzazione che ne altera la funzionalità e, dunque, l'efficienza nell'elaborazione dello stimolo: questa è, per esempio, la situazione che ritroviamo nel paziente con mielolesione traumatica, i cui neuroni midollari sono molto più eccitabili rispetto al normale.

Naturalmente siamo sempre nell'ambito della neuropatia perché a essere interessato è sempre e comunque il sistema nervoso, tuttavia i meccanismi che verranno descritti non sono esclusivi della sola condizione neuropatica ma sono alla base del dolore cronico in generale

### **1.3 Meccanismi neurofisiologici alla base dell'eziopatogenesi del dolore neuropatico**

#### **1.3.1 Introduzione**

Di seguito verranno descritti i processi che sostengono il dolore neuropatico, in base alla loro natura e alle loro caratteristiche, ed in relazione ai singoli fenomeni che, interagendo gli uni con gli altri, rendono questi quadri clinici così complessi e eterogenei.

Come è stato riportato precedentemente, secondo la classificazione patogenetica, il dolore neuropatico può essere generato da meccanismi centrali o da processi periferici.

Nel primo caso includiamo fenomeni come:

- a) Sensibilizzazione centrale
- b) Sommazione temporale
- c) Disfunzione a livello dei sistemi modulatori discendenti

Tra i meccanismi periferici invece si annoverano:

- a) Scariche ectopiche
- b) Sprouting e iper-attivazione del sistema nervoso simpatico

## 1.3.2 Meccanismi Centrali

### 1.3.2a) Sensibilizzazione centrale

Uno dei fenomeni più studiati nella genesi del dolore neuropatico è quello della sensibilizzazione centrale.

Secondo la definizione proposta dalla IASP (1994) la sensibilizzazione è “il prodotto di un aumento della risposta, nel sistema nervoso centrale, dei neuroni nocicettivi, in presenza di uno stimolo normale o sotto-soglia” (Merskey & Bogduck, 1994).

La sensibilizzazione consiste, quindi, in un’ amplificazione del segnale neuronale, una vera e propria facilitazione alla percezione dolorifica che determinerà una risposta d’ iperalgesia (Costigan et al., 2009)

Questo fenomeno fu descritto per la prima volta da Woolf nel 1983: per capirne le caratteristiche è necessario innanzitutto distinguerlo dalla sensibilizzazione periferica.(Woolf, 1983)

- a) Sensibilizzazione periferica: “fenomeno caratterizzato da un aumento nella risposta e una riduzione delle soglie da parte di neuroni nocicettivi alla stimolazione dei propri campi recettoriali (Merskey & Bogduck, 1994).

Un esempio può essere fornito dalla reazione che il sistema nervoso adotta in presenza di una lesione, in cui si innesca una risposta infiammatoria volta alla neutralizzazione della minaccia.

La sensibilizzazione periferica è caratterizzata da un’ iperalgesia primaria, determinata dalla liberazione di sostanze pro- infiammatorie (Ercolani & Pasquini, 2007), che interagiscono con i terminali periferici nervosi, causando una sensibilizzazione, cioè una riduzione delle soglie d’ attivazione, e un aumento nella risposta allo stimolo doloroso (Petho et al., 2001).

La sensibilizzazione periferica è dipendente dallo stimolo e circoscritta all’ area del tessuto lesionato (Hucho & Levine, 2007).

Inoltre è caratterizzata da un’ alterazione della risposta a diverse stimolazioni, come quelle evocate da stimoli termici, soprattutto al caldo (Latremoliere & Woolf, 2009).

- b) Sensibilizzazione centrale: mediata da processi di origine centrale, può instaurarsi e persistere indipendentemente dalla risoluzione del danno.

Inoltre è generata dalla persistenza nell’ attivazione dei circuiti nervosi, ben oltre la fine della stimolazione lesione dipendente.

Inoltre, la Sensibilizzazione centrale, può interessare aree diffuse, e, soprattutto, non causa solo l’ attivazione abnorme di fibre nocicettive, ma anche di fibre che non dovrebbero rispondere a quel determinato tipo di stimolo, come quelle mieliniche di più grosso calibro, ad esempio le  $\alpha\beta$  (allodinia).

La sua presenza è associata a alterazioni nelle reazioni indotte da stimoli meccanici e a un’ iperalgesia definita secondaria perché, al contrario di quella primaria, non è diretta conseguenza della lesione ma è diffusa e interessa aree non infiammate (Latremoliere & Woolf, 2009).

Ma qual è la causa dello stretto legame tra sensibilizzazione centrale e iperalgesia?

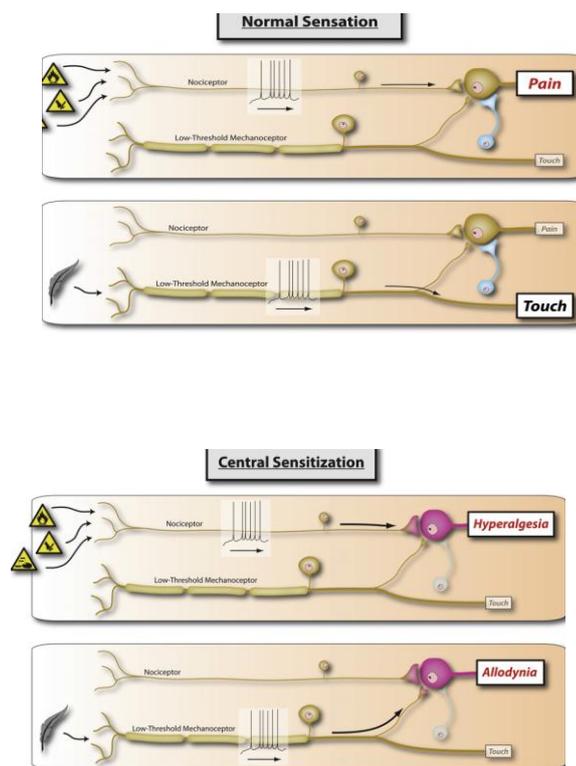
Sono stati proposti due diversi modelli, basati sull' eccitazione e sul processo di inibizione.

Secondo il primo, l'iperalgesia e la sensibilizzazione centrale originano da un' eccitazione, dei neuroni che rispondono a stimoli termici e sensoriali, e che hanno le loro afferenze nell'area intorno la lesione.

In modelli animali è stato osservato che a seguito di una lesione periferica, le fibre non lesionate, che condividevano il territorio d' innervazione con quelle danneggiate, registravano un' attività spontanea.

Il secondo modello, maggiormente supportato da evidenze scientifiche, ipotizza che i due fenomeni, iperalgesia e sensibilizzazione, siano legati a un malfunzionamento a carico del processo inibitorio con il quale l' interneurone influenza l'attività di scarica della fibre C polimodali (Ali, et al., 1999; Djouri et al., 2006; Wu et al., 2001).

Figura 3: rappresentazione schematica del fenomeno della sensibilizzazione centrale



Le immagini riportate rappresentano le diverse dinamiche che hanno luogo, rispettivamente, in condizioni di normalità e nel caso di sensibilizzazione centrale: da questo punto di vista è particolarmente stretto il legame tra meccanismi di amplificazione, stimolo meccanico e allodinia.

In letteratura sono riportati studi che dimostrano come, privando un arto della sua sensibilità, attraverso analgesici o sistemi di compressione, spariscono anche i sintomi dell' amplificazione, tra i quali anche l' allodinia (Campbell et al., 1988).

In realtà il dolore neuropatico non è dovuto soltanto al fenomeno di sensibilizzazione centrale a carico del nervo, ma anche a quello periferico, da parte dei nocicettori sani all' interno dell' area lesionata.

Il dolore neuropatico si configura, dunque, come un prodotto risultante da un'interazione disfunzionale che coinvolge anche distretti al di fuori della lesione (Campbell & Mayer, 2006).

Al di là dei meccanismi substrato che sottendono il dolore neuropatico, ancora non del tutto chiariti, la sensibilizzazione centrale è un fenomeno talmente frequente tra i quadri di dolore cronico, da aver indotto alcuni autori a coniare una nuova categoria di classificazione, basata proprio sulla condivisione, di questo processo: quadri che sono stati riconosciuti con l'etichetta di *sindromi da ipersensibilità al dolore*, che includono non solo forme di dolore cronico con principali componenti neuropatiche ma anche forme di dolore in cui la patogenesi è squisitamente nocicettiva quali alcune malattie reumatiche (Yunus, 2009).

Questa classificazione trova una sua motivazione nel fatto che le sindromi dolorose spesso di manifestano in comorbidità (presenza contemporanea di due o più quadri clinici): per esempio circa il 75% dei pazienti fibromialgici presenta anche i criteri per la diagnosi del disordine temporomandibolare e per il 32% si presenta associato alla sindrome da intestino irritabile (Plesh et al., 1996; Sperber et al., 1999).

Tale sovrapposizione sintomatologica potrebbe essere causata da una confusione nei sistemi di classificazione, oppure potrebbe essere considerata la prova del fatto che gran parte dei meccanismi eziopatogenetici, coinvolti nelle varie sindromi presenti in comorbidità, potrebbero essere gli stessi. Questo dati, inoltre, sono un' ulteriore conferma di quanto la materia sia estremamente complessa: infatti è vero che la sensibilizzazione centrale è uno dei meccanismi che determina una certa classe di "dolori neuropatici", ma allo stesso tempo non ne è esclusivo.

### **1.3.2 b) Sommazione temporale**

Questo fenomeno, descritto per la prima volta da Donald Price intorno gli anni '70 (Price et al., 1977) si evidenzia a seguito di una stimolazione algogena ripetuta: stimoli uguali determinano, succedendosi l' uno all' altro, un aumento nella percezione dolorifica (Arendt-Nielsen, 1997).

Ecco perché il termine migliore per descriverlo è proprio quello di "sommazione" mediata dal fattore tempo.

Tale meccanismo può dipendere anche da un criterio spaziale, dando luogo alla sommazione spaziale: stimoli della stessa intensità ravvicinati tra loro, come area di stimolazione, inducono un' estensione dell' area dolorifica.

Pur essendo entrambi di natura centrale, la sommazione e la sensibilizzazione presentano caratteristiche diverse.

In primo luogo, tra i due vi è un rapporto di inclusione, ciò vuol dire che la sommazione temporale rientra nell'ambito dei meccanismi che determinano la sensibilizzazione.

Inoltre, mentre il Wind-up (l'aumento dell'intensità del dolore percepito nel tempo, quando un dato stimolo doloroso viene somministrato ripetutamente al di sopra di un livello critico) (Herrero et al., 2000), corrispettivo psicofisico della sommazione temporale, si può manifestare solo in presenza di una somministrazione frequente e protratta nel tempo (studi dimostrano che sono necessari stimoli dalla frequenza di almeno 0.3-0.5 Hz, intervallati gli uni dagli altri da un massimo di 3 secondi) (Arendt-Nielsen, 1997), la sensibilizzazione non è legata alla dimensione temporale: essa si manifesta al termine della stimolazione, persistendo indipendentemente dall'input originario o richiedendo basse intensità per essere innescata (Woolf & Max, 2001).

Inoltre la sommazione temporale è una forma di amplificazione "omosinaptica" intendendo con questo termine, un fenomeno che si verifica quando lo stimolo è sempre lo stesso.

Al contrario, la sensibilizzazione centrale è "eterosinaptica", vale a dire un'amplificazione che si registra su stimoli di diversa entità e intensità, basti considerare l'allodinia (Thompson et al., 1993).

La sommazione temporale è associata soprattutto a stimolazioni che interessano le fibre C e non quelle A $\delta$ , maggiormente coinvolte nella sensibilizzazione centrale: altro motivo per cui, come suggerisce Woolf, è necessario considerare distinti i due fenomeni (Woolf, 2010).

Le caratteristiche della sommazione, dipendono anche molto da fattori quali genere ed età: è stato osservato, per esempio, che la sommazione temporale, è molto più pronunciata nelle donne che non negli uomini (Racine et al., 2012), e che i soggetti più anziani tendono all'amplificazione sensoriale in misura maggiore rispetto ai soggetti più giovani (Lautenbacher et al., 2005).

Attualmente la relazione tra sommazione temporale e dolore non è ancora stata chiarita: le due condizioni infatti possono presentarsi in contemporanea o in maniera indipendente l'una dall'altra (Eide, 2000): ciò vuol dire che il soggetto può registrare un'amplificazione del segnale in aree nelle quali non percepisce dolore, e avere dolore senza che questo sia accompagnato da amplificazione del segnale.

Gli studi evidenziano, quindi, come sia particolarmente variabile il rapporto tra sommazione temporale e altri meccanismi legati al dolore: è per questo motivo che non è possibile utilizzare questa forma di amplificazione come indicatore della presenza di sensibilizzazione centrale (Eide, 2000).

Da un punto di vista neurofisiologico l'origine della sommazione temporale potrebbe risiedere in un'iperexcitabilità, a seguito di una sensibilizzazione centrale, dei neuroni di trasmissione a ampio spettro dinamico (WDR, wide dynamic range), situati a livello delle corna dorsali (Eide, 2000; Staud et al., 2014).

Altri autori, invece, ipotizzano che la causa possa essere legata a un malfunzionamento dei sistemi di modulazione discendenti (Gozariu et al., 1997).

Data la complessità del quadro, è plausibile che questo fenomeno sia il risultato di un'interazione tra vari meccanismi, sia di carattere centrale che periferico (Eide, 2000).

### 1.3.2 c) Disregolazione dei meccanismi inibitori

Nella descrizione dei principali meccanismi che possono intervenire nella genesi e mantenimento del dolore neuropatico, così come di molte altre patologie dolorose croniche, meritano menzione quelli a carico dei sistemi modulatori.

In condizioni normali, qualsiasi stimolo algico, inclusa la semplice pressione esercitata dal nostro peso sugli arti inferiori, è influenzato, modulato, dall'azione di sistemi, il cui scopo è quello di "ridimensionare" l'input corticale prima che raggiunga i distretti ai quali è destinato.

Il nostro organismo dispone, da questo punto di vista, di due importanti strumenti: le vie discendenti e il sistema del Gate Control, scoperto da Melzack e Wall nel 1965.

Sono sistemi di modulazione centrale, che si attivano per ridimensionare l'informazione dolorifica, esercitando un effetto sull'attività del midollo spinale (MS) (Campbell, 2006).

A livello del MS, le corna dorsali costituiscono un importante centro integrativo tra meccanismi facilitatori e inibitori: qui, infatti, giungono gli input provenienti dalla periferia, ma anche quelli modulatori provenienti dalle vie discendenti, che influenzano sia l'attività dei neuroni a ampio spettro dinamico che quella dei nocicettivi specifici (Price, 1999)

Le fibre ascendenti dolorifiche (fibre A $\delta$  e C) raggiungono le corna dorsali e sinaptano con i neuroni delle lamine IV e VII e con quelli I e VII dove ha inizio il tratto spinoreticolare diretto al SNC.

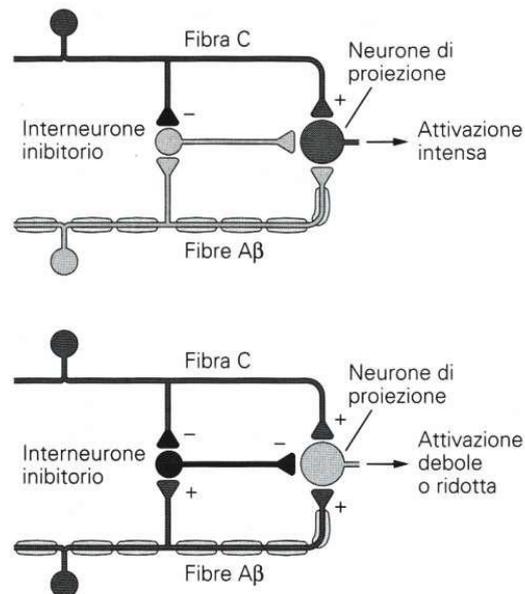
La comunicazione sinaptica tra la terminazione nervosa e il neurone post sinaptico determina l'attivazione di interneuroni gabaergici i quali inducono un'iperpolarizzazione a livello del neurone nocicettivo delle corna dorsali, che ne inibisce la scarica e il rilascio della sostanza infiammatoria P. A questa modulazione dell'informazione, contribuiscono anche peptidi endogeni liberati dalle vie discendenti (efferenti da strutture centrali, come la sostanza grigia periacqueduttale, il locus coeruleus, il nucleo del raphe magnus) (Ercolani & Pasquini, 2007)

Anche le fibre A $\beta$  esercitano un effetto inibitorio, in particolare nei confronti dei WDR.

L'inibizione esercitata dalle fibre a grosso diametro viene definito "cancello" e si basa sull'equilibrio tra l'attività delle fibre A $\beta$  non nocicettive, e quelle C amieliniche, di piccolo diametro e nocicettive.

Entrambi i fasci nervosi sinaptano con l'interneurone inibitorio: nel caso in cui prevalga la scarica delle fibre C il dolore non potrà essere inibito dall'attività dell'interneurone. (Melzack & Wall, 1965).

Figura 4: modulazione del dolore a livello spinale: meccanismo del “Gate”



Rappresentazione schematica della teoria del gate (Melzack & Wall, 1965)

Entrambi i meccanismi neurofisiologici, prospettati alla base della modulazione del dolore, sono stati oggetto di numerosi studi, in particolare nel settore della psicofisica, tanto da indurre Yarnitsky e colleghi (2014) a correlare le capacità di modulazione (e cioè l'efficienza di questi sistemi), al rischio di insorgenza, sia del dolore cronico in generale, che a quello più specifico di dolore neuropatico, ma anche all'efficacia terapeutica dei farmaci e delle tecniche analgesiche quali gli impianti di neuro stimolatori spinali.

L'espressione "pain modulation profile" è stata conosciuta proprio per sottolineare l'importanza dell'equilibrio tra meccanismi pro nocicettivi e anti nocicettivi, che sembra essere diverso da paziente a paziente (Yarnitsky et al., 2014).

Prima di descrivere come questi processi siano alterati nei quadri neuropatici, bisogna ricordare che quello modulatore è un meccanismo che risente di diverse influenze.

Vi sono studi che dimostrano una differenza fra i sessi, nell'efficienza dei sistemi modulatori discendenti: le donne, per esempio, registrano una maggior quantità di estrogeno, ormone dalle notevoli proprietà nocicettive (Craft, 2007) e sembrano possedere una minore capacità di modulazione del dolore.

Studi sui ratti dimostrano che gli esemplari maschi presentano una maggiore analgesia da morfina rispetto alle femmine, e che questa differenza si riduce quando la femmina viene sottoposta a ovariectomia (Ji et al., 2007).

Questo dimostra un'influenza degli estrogeni sull'attività dei sistemi modulatori discendenti.

Questo è solo un esempio dei numerosi fattori, socio-demografici, clinici, psicologici, e di varia natura, che devono essere presi in considerazione nell'esaminare un paziente, indipendentemente dal tipo di dolore che riporta, per poter strutturare una visione chiara e realmente rappresentativa, non solo del contesto nel quale il sintomo dolorifico si inserisce, ma anche degli elementi che potrebbero influenzarne la percezione.

Secondo la teoria proposta da Melzack e Wall (1965), le fibre A $\beta$  sono quelle che interagiscono positivamente con l'interneurone inibitorio, determinando il blocco della conduzione delle fibre dolorifiche a piccolo diametro.

Ma nel caso del dolore neuropatico le fibre A $\beta$  possono essere interessate da fenomeni di sensibilizzazione, sprouting e disinibizione che ne determinano un incremento nell'attività di scarica eccitatoria, compromettendo così, la sinapsi con l'interneurone inibitorio e riducendo la sua funzione modulatrice.

Il dolore neuropatico si associa a processi di amplificazione che alterano l'equilibrio tra meccanismi facilitatori e inibitori discendenti: cambiamenti che a loro volta favoriscono la sensibilizzazione, come in una sorta di circolo vizioso, dove il prodotto, la diminuzione dell'attività inibitoria, diventa feedback positivo per il mantenimento del fenomeno originario.

L'attività modulatrice è quindi influenzata sia da effetti "top down" mediati dai sistemi di controllo centrali, che "bottom up", provenienti dalla periferia, legati alle caratteristiche dello stimolo doloroso (Granovsky, 2013).

In realtà la situazione è molto più complessa e articolata e, per molti lati, oscura (Campbell & Meyer, 2006; Costigan et al., 2009).

Ad oggi, infatti, sono ancora pochi gli studi finalizzati a analizzare in maniera precisa e accurata il contributo della disfunzione della modulazione endogena all'aumento del rischio di dolore cronico: attualmente il fattore maggiormente predittivo è rappresentato dall'intensità del dolore percepito (Staud et al., 2012).

Infine è bene ricordare che i processi di alterazione della modulazione sono trasversali ai diversi quadri di dolore cronico o neuropatico: è per questo motivo che secondo Staud (2011), attualmente uno dei più importanti ricercatori in materia, questa è una caratteristica condivisa, segno che, al di là delle differenze, questi quadri sono sostenuti e alimentati da processi molto simili e da uno stesso substrato eziopatogenetico (Staud, 2011).

### 1.3.3 Meccanismi periferici

#### 1.3.3 a) La scarica ectopica

Il dolore neuropatico può avere origine da una disfunzione a livello del tessuto nervoso periferico: a livello dei sistemi recettoriali o delle vie assonali che trasmettono l'informazione al MS, come accade per esempio, nella neuropatia diabetica e nel dolore da arto fantasma.

In altri casi il dolore può avere origine da una lesione delle radici posteriori, come avviene nella nevralgia post erpetica o nell'avulsione del plesso brachiale (Aslam et al., 2014).

Alcune tra le principali cause di questi fenomeni sono rappresentate da formazioni definite neuromi e dalla scarica ectopica (Bridges et al., 2001).

Nel caso in cui l'assone di un nervo sia stato danneggiato da un trauma tale da determinarne una rottura completa, la parte ancora legata al ganglio subisce una demielinizzazione, nella sua componente prossimale al danno, e si forma un "*end bulb*" cioè una struttura dalla forma ovoidale costruita a protezione della terminazione che è rimasta scoperta a causa del trauma.

Questa formazione, molto simile a una sinapsi, ha il compito di ricostituire il contatto anatomico con la parte sezionata.

Nel caso di una ricongiunzione, si registrerà una riacquisizione del funzionamento che potrà a sua volta essere fisiologico o anormale (Fried, 1991).

Nel caso, invece, in cui non si registri alcuna ricongiunzione, si assisterà alla nascita di una formazione definita neuroma (Bridges et al., 2001).

Quest'ultima darà origine a una scarica ectopica (Wall & Gutnick, 1974) cioè esterna rispetto alla sede normale, di carattere spontaneo (Nordin et al., 1984) oppure, come nel caso della sindrome del tunnel carpale, indotta da una stimolazione a livello locale (Teliban et al., 2010).

Quest'attività, ad alta frequenza, è facilmente evocabile, essendo particolarmente sensibile a stimoli termici, chimici e meccanici (Devor, 2001).

L'ectopia, inoltre, può interessare diversi segmenti della via nocicettiva (Wall, 1983).

- a) Ectopia del primo neurone nocicettivo: può conseguire sia a un iperstimolo meccanico che a un'ipereccitabilità delle fibre nervose periferiche, come nel caso della lesione (Ochoa, 1994)
- b) Ectopia nel ganglio delle corna dorsali: essa determina un'attività abnorme, spontanea e del tutto disfunzionale; secondo alcuni studi, la meccanosensibilità del ganglio, alterata dall'ectopia, contribuisce in maniera importante allo sviluppo del dolore neuropatico e, in particolar modo, alla genesi di sintomi evocati dal movimento (Kuslich et al., 1991)
- c) Ectopia a livello midollare: la scarica in sede anomala può essere generata anche da neuroni come i nocicettivi specifici e i WDR (ipersensibilità midollare) (Carli, 1996; Ochoa, 1994; Potenoy & Kanner, 1996).

Secondo la teoria dell'*injured afferent hypothesis*, (Gold, 2000) che prevede, nello sviluppo del dolore neuropatico, il coinvolgimento delle fibre non interessate dalla lesione, i fasci nervosi maggiormente coinvolti nell'ectopia spontanea sono quelli di tipo C, anche se, modelli animali

dimostrano un notevole interessamento anche da parte delle fibre A $\delta$  (Kim & Chung, 1992): è probabile che quest' ultime siano le prime a essere influenzate, seguite da quelle C, le cui anomalie, inducono, a livello centrale, sensibilizzazione, iperalgesia secondaria e sommazione temporale (Campbell & Mayer, 2006).

Studi dimostrano che la scarica ectopica potrebbe essere uno dei fattori che contribuisce maggiormente allo sviluppo dell' iperalgesia, dell'allodinia, e del dolore spontaneo, associato alla lesione del nervo (Graceley et al., 1992).

### **1.3.3 b) Sprouting e iperattività del sistema nervoso autonomo**

A seguito di lesioni assionali è molto probabile che il fascio nervoso leso, orienti le nuove diramazioni non solo verso la componente separata, nel tentativo di una ricongiunzione, ma anche trasversalmente, interessando le fibre non lesionate e determinando il propagarsi della disfunzione. Secondo alcuni studi anche questo meccanismo potrebbe contribuire allo sviluppo dell' allodinia e dell' iperalgesia, ma non vi sono ancora dati certi al riguardo poiché le nuove diramazioni non rispondono prontamente alla stimolazione tattile (Devor et al., 1979).

Un'altra causa del dolore neuropatico è data da un' iperattivazione del sistema nervoso simpatico e una conseguente sensibilizzazione adrenergica, la quale determina manifestazioni abnormi come edemi, eccessiva sudorazione, rigidità.

L'intervento dell'attività simpatica in condizioni normali è fondamentale nel processo infiammatorio (iperattività simpatica secondaria) ma può anche essere responsabile di fenomeni a loro volta substrato di ulteriore dolore (sympathetically maintained pain): tale iper-attività è alla base di tutte quei quadri che associano il dolore a espressioni anomale e esagerate da parte del sistema nervoso simpatico (SNS) come avviene nella CRPS (Bonezzi, 2000).

L'associazione tra sistema nervoso simpatico e dolore neuropatico è mediata proprio da un processo di sprouting a livello del ganglio delle corna dorsal (McLachlan et al., 1993): secondo alcune ricerche, la nascita di nuove terminazioni assionali, a seguito della lesione, determina delle modificazioni non solo a livello del neurone primario afferente, ma anche nelle vie simpatiche post-gangliari.

In questo modo si determina un coupling, vale a dire un'interazione chimica e funzionale tra le due vie, che causa l'influenza dell'attività simpatica sul processo di elaborazione dello stimolo afferente (Bonezzi, 2000) .

In conclusione in questo capitolo sono stati descritti i principali meccanismi e processi, che possono intervenire e determinare il dolore neuropatico, e, nonostante l'esigenza di una nuova classificazione, essi costituiscono ancora oggi i principali criteri attraverso i quali è possibile riconoscere la natura del dolore conseguente a lesione neuropatica.

Ma, come studi recenti dimostrano, non è possibile descrivere i due tipi di meccanismi, centrali e periferici, separati tra loro: la *ratio* della nuova classificazione si basa sul motivo originario del dolore neuropatico, ma questo non esclude, una stretta e profonda interazione tra processi centrali e periferici.

## 2. Psicofisica

Questo elaborato si propone di descrivere, prima teoricamente e poi sperimentalmente, l'applicazione della psicofisica alla misurazione del dolore.

Questa è una dimensione difficile da indagare soprattutto tenendo conto del suo legame con la sfera più intima e soggettiva dell'individuo: misurare il dolore vuol dire cercare di sottoporre a una quantificazione numerica anche la sofferenza e il disagio che vi è associato, e ciò rende l'intento particolarmente problematico.

Quello del dolore è un campo d'applicazione della psicofisica piuttosto recente, ma che sta già offrendo numerose informazioni, utili alla comprensione di un meccanismo, complesso e, per molti aspetti, ancora misterioso, specie in quei casi nei quali diventa disfunzionale e quindi patologico.

La psicofisica applicata alla clinica, si avvale di numerosi strumenti, da quelli più semplici, attraverso i quali è possibile misurare l'intensità percepita di una sensazione, associata ad una patologia o indotta sperimentalmente, come la visual analogue scale (VAS), a quelli più complessi che permettono di ottenere dati, affidabili e validi, mediante procedure quantitative e maggiormente oggettive basate sulle leggi classiche della psicofisica (QST)

### 2.1 Definizione

La psicofisica, termine coniato dallo psicologo Fechner (Fechner, 1860<sup>1</sup>) è quella branca della psicologia che mira a valutare il legame tra il mondo fisico e quello psicologico.

Il suo scopo, è quello di tentare di colmare il profondo divario tra attributi degli stimoli che ogni giorno arrivano ai nostri canali sensoriali, e risposta dell'organismo, intesa come prodotto finale del processo di elaborazione dell'input.

Nota n.1: Tutti i riferimenti bibliografici presenti in questo capitolo sono stati estrapolati dal volume *Elementi di Psicofisica* di Elena Zambianchi

Se si assume come esempio di stimolo sensoriale il suono, la differenza, in altezza tonale, tra uno stimolo di 500 Hz e uno di 1000 è pari alla metà di quest'ultimo, ma questo non vuol dire, in termini psicologici che i due suoni saranno percepiti come l'uno il doppio dell'altro.

La causa di questa discrepanza è sicuramente dovuta a processi soggettivi di varia natura, che vengono analizzati dalla psicofisica in modo da stabilire quale sia l'intensità sonora necessaria per essere percepita come doppia o la metà rispetto all'input di riferimento.

Questo è soltanto uno dei tanti scopi applicativi di un ramo della ricerca psicologica che possiamo definire come "la branca quantitativa dello studio della percezione che esamina le relazioni tra stimoli e concomitanti reazioni, e le ragioni di dette relazioni" (Holman & Marley, 1974).

Naturalmente non è possibile studiare direttamente l'atto percettivo, che in qualità di "atto mentale" non è manipolabile, ma lo si può misurare solo indirettamente, attraverso le risposte del soggetto e la variazione degli attributi fisici.

Questo costituisce un grosso limite della psicofisica, la quale, nel corso del tempo, si è dotata di strumenti e tecniche necessari a rendere le misurazioni le più oggettive e attendibili possibile.

La misurazione della percezione ha stimolato diversi ricercatori nell'indagare la fisiologia del processo di valutazione e discrezione di una stimolazione, in quanto la soggettività nell'interpretazione della stimolazione, ciò che viene riferito dal soggetto, potrebbe essere prodotto di innumerevoli processi di confondimento come l' influenza di esperienze passate, l' aspettativa dello sperimentatore, incomprensioni, scarsa attenzione etc.. rendendo meno attendibile la misurazione della percezione.

La nascita della psicofisica viene fatta risalire a Fechner che nel 1860 coniò il termine allo scopo di definire un nuovo strumento di misurazione dei cambiamenti dell' energia mentale (percezione) a seguito di variazioni nell'energia fisica (stimolo).

Inizialmente, quindi, la sua applicazione era confinata alla sfera della sensazione.

Infatti furono numerosi gli autori che si impegnarono nella ricerca di metodi per stabilire soglie assolute di percezione, soglie differenziali e leggi generali capaci di descrivere la relazione tra mondo esterno e interno, indipendentemente dal sistema sensoriale attivato.

Oggi l' utilizzo della psicofisica è cambiato e sono aumentate significativamente le aree nelle quali può essere un valido supporto: dall'apprendimento alla memoria, dalla misurazione delle attitudini al campo psicosociale (Zambianchi, 1994).

Quello del dolore è un campo d'applicazione piuttosto recente ma che sta già offrendo numerose informazioni utili alla comprensione dei meccanismi alla base della psicofisica.

Ma prima di poter affrontare l' argomento è necessario conoscere le basi sulle quali si fonda la psicofisica e gli strumenti di cui si è dotata per scoprire i meccanismi che trasformano lo stimolo da fisico a psicologico.

Come già accennato, le tecniche d' indagine psicofisica nascono per misurare la sensazione.

La distinzione tra sensazione e percezione non è poi così netta, tanto è vero che in alcuni ambiti, come la psicologia della Gestalt, vengono usati per definire lo stesso processo.

“Non avvertiamo un caos di punti colorati ma vediamo cose, non avvertiamo sul nostro timpano l' urto pressorio dell' aria ma udiamo suoni, non avvertiamo la presenza di sostanze chimiche nell' aria ma percepiamo odori...” (Vicario, 1988).

Un modo poetico per discriminare il processo elementare e immediato di attivazione degli organi di senso, da quello, più complesso, di organizzazione, integrazione e attribuzione di significato dell' informazione ricevuta.

Ogni giorno arrivano ai nostri recettori enormi quantità di dati che prendono il nome di “stimoli”.

Secondo Vicario, da un punto di vista strettamente tecnico, con questo termine si intende qualsiasi forma di energia fisica che, quando colpisce un recettore, è in grado di elicitare una reazione.

Grazie a questa definizione è possibile distinguere all' interno dell'ingente massa di informazioni che ci circondano, solo quelle che hanno le caratteristiche necessarie per essere recepite.

Per esempio, riusciamo a percepire i colori perché le nostre strutture sensoriali sono sensibili a lunghezze d' onda comprese tra i 770 e i 400 nanometri, ma siamo del tutto inconsapevoli di fronte a range superiori (infrarossi) o inferiori (ultravioletti).

Dunque un primo filtraggio dei dati è determinato dalle nostre stesse caratteristiche strutturali, in seguito intervengono fattori, come l'attenzione, grazie ai quali riusciamo a selezionare volontariamente le informazioni da elaborare.

La presenza o meno di reazione è un possibile criterio per stabilire se quel tipo e livello di energia è stata percepita come stimolo, ma bisogna tenere in considerazione alcuni aspetti.

In primis non è detto che la mancata percezione cosciente non comporti una risposta, si pensi, ad esempio, agli effetti dannosi e silenziosi provocati dall' esposizione prolungata al sole e ai raggi UV, e inoltre, lo stesso stimolo non sempre elicit la stessa reazione, differenti intensità caratterizzano anche il tipo di risposta: in condizioni normali una temperatura di 50° C causa dolore e riflessi di evitamento che non si registrano a 35° C.

Il confine tra sensibilità e non sensibilità è definita soglia assoluta, indicata spesso anche con la sigla RL, dal tedesco Reiz Limen: stimoli al di sotto di essa sono subliminali mentre se superiori, sopraliminari (Zambianchi, 1994).

La ricerca della soglia assoluta è stato uno dei primi obiettivi degli psicofisici classici i quali si trovarono a dover fronteggiare numerosi problemi legati all' incostanza e alla variabilità.

La soglia assoluta, infatti, non è un valore fisso e universale ma, anche relativamente allo stesso soggetto, può cambiare a causa di numerosi fattori interferenti: ecco perché la sua stima è probabilistica.

Determinare la soglia assoluta (limen) vuol dire quindi calcolare a ogni livello dello stimolo la probabilità di rilevazione associata, e prendere come soglia assoluta quel valore che il soggetto riesce a percepire il 50% delle volte.

Un altro aspetto interessante è rappresentato dalla sensibilità differenziale, quella che entra in gioco tutte le volte che siamo chiamati a distinguere tra due stimoli.

Se, ad esempio, l'intensità di unop stimolo è pari a 15, e per avvertire una minima differenza nella sensazione è necessario aumentarla fino a 18, vorrà dire che la soglia differenziale è pari a 3 unità.

In quest' ambito ritroviamo la soglia differenziale o DL (dal tedesco differenz limen) la minima differenza percepibile (jnd o just noticeable difference) e il punto di eguaglianza soggettiva (PSE point of subjective equality).

Sebbene i primi due siano concetti distinti, spesso vengono utilizzati in maniera intercambiabile perché sono parte integrante della stessa definizione: la soglia differenziale è l' ammontare minimo di variazione fisica necessaria affinché uno stimolo sia percepito come differente da un altro, un cambiamento sensoriale rappresentato dalla minima differenza percepibile.

Quindi mentre DL si riferisce a una dimensione fisica, la jnd riguarda l' aspetto soggettivo.

Per poter condurre una ricerca è necessario uno standard, fisso e invariato, che andrà poi confrontato con uno stimolo variabile o comparativo, che assumerà ogni volta dei valori diversi.

In questo caso si attribuirà il ruolo di soglia differenziale o minima differenza percepibile a quella differenza percepita il 50% delle volte, a quella quantità di cambiamento che è stata rilevata nella metà dei confronti.

In alcuni casi può accadere che i soggetti non percepiscano come uguali due stimoli che in realtà lo sono, in queste situazioni può essere utile conoscere il PSE.

Il punto di eguaglianza soggettiva è il valore dello stimolo di confronto ritenuto uguale allo standard il 50% delle volte.

La sua presenza è prova del fatto che spesso i connotati fisici non sono rispecchiati fedelmente a livello psicologico e che quindi non esiste una corrispondenza biunivoca tra i due tipi di grandezze.

Le misurazioni psicofisiche possono essere utili anche per esplorare il costrutto di similarità, in particolare quella sensoriale.

È esperienza comune considerare il sapore dello zucchero più vicino a quello del miele che non del sale o ritenere il blu più simile al verde che al rosso: tutto ciò è dovuto a un processo di classificazione che ci permette di dividere gli stimoli che ci circondano in base a caratteristiche condivise.

Il giudizio di similarità è quindi alla base della generalizzazione, un ottimo strumento per affrontare le situazioni nuove appellandosi a esperienze simili e riducendo la spesa energetica.

La mancanza di discriminazione è assunta come prova della somiglianza tra due stimoli la quale può essere misurata tramite il gradiente di generalizzazione dello stimolo.

Se si sottopone il paziente a un test chiedendo di premere un bottone solo alla comparsa di una luce blu, le probabilità di risposta diminuiscono al diminuire della similarità tra lo stimolo target e quelli distraenti, come luci di altri colori.

Dunque più frequente è la presentazione di luci simili al blu maggiore sarà il rischio di errore perché maggiore è l' influenza della generalizzazione.

Similarità sensoriale e punto di eguaglianza soggettiva possono essere confusi ma mentre il primo è un settore d' esplorazione, come la capacità di discriminazione, il secondo ne è il costrutto statistico di misura.

Infatti se due stimoli, siano essi effettivamente uguali o meno, vengono considerati simili vuol dire che non c' è stata discriminazione: il punto di eguaglianza soggettiva è un modo per valutare a quale livello i due stimoli passano dall' essere distinti al non esserlo più.

Le valutazioni psicofisiche possono essere finalizzate a determinare le soglie, come descritto fino a ora, oppure una misura soggettiva: in questo ultimo caso non si chiede di comparare due stimoli, bensì di misurare la grandezza di quello specifico attributo.

Con il termine attributo si intende una proprietà astratta dell' oggetto che si può riflettere in diverse dimensioni sensoriali: qualità, intensità, estensione e durata.

Misurare un attributo vuol dire quindi stimare l' intensità di una pressione, o di una luce oppure le caratteristiche di un odore, un sapore o del proprio dolore.

Per questo tipo di indagine non è possibile ricorrere ai metodi psicofisici classici, bensì alle tecniche di scaling, cioè quelle che permettono una misura della sensazione secondo una scala numerica.

La corrispondenza tra grandezza fisica e psicologica è espressa da una semplice funzione

$$R=f(S)$$

Dove R sta a indicare la variabile psicologica, S quella fisica e f è il simbolo di funzione.

Nelle pagine seguenti passeremo in rassegna le basi sulle quali si fonda l' approccio psicofisico classico e le principali tecniche di misurazione degli attributi sensoriali indispensabili per capire come la dimensione fisica influisca quella psicologica.

## 2.2 Leggi della psicofisica

I principali autori che hanno contribuito alla determinazione della funzione psicofisica sono stati Weber, Fechner, Thurstone e Stevens (Zambianchi, 1994).

Gli studi del fisiologo Weber, inizialmente, furono indirizzati alla ricerca dell' incremento di peso minimo affinché due oggetti potessero essere discriminati.

Le sue ricerche lo portarono a formulare la famosa legge di Weber (1834) , una delle più importanti leggi della psicofisica, per la quale maggiore è la grandezza degli stimoli, maggiore sarà l' incremento richiesto per evidenziarne la differenza (Fechner, 1860)

$$\Delta S = (\geq nd) / S = k$$

Così se si sollevano dei pesi, uno di 50 g e l' altro di 55 la discriminazione tra i due sarà più facile che non nel caso in cui i pesi siano di 500 e 505 g.

Egli indicò con  $\Delta S$  la quantità minima di variazione, dello stimolo fisico, necessaria a indurre una minima differenza percettibile nella sensazione.

Stabilì che  $\Delta S$  fosse in rapporto approssimativamente costante ( $K$ ) con la grandezza assoluta dello stimolo  $d'$ -origine e che la relazione variasse a seconda del tipo di stimolazione sensoriale ( $S$ ): tanto più è sensibile l'organo di senso preso in considerazione tanto più bassa è la soglia assoluta e quella differenziale.

Sebbene sia stato dimostrato che il valore di  $K$ , prodotto del rapporto tra  $\Delta S$  e  $S$ , non rimanga costante per tutti i livelli dello stimolo, soprattutto quelli molto alti e molto bassi, la legge di Weber è ancora oggi considerata una prova della nostra diversa sensibilità al variare della stimolazione.

I risultati di Weber furono poi ripresi e approfonditi da Fechner (1860), il cui interesse era rivolto soprattutto alla questione della relazione mente-corpo.

L' autore infatti era convinto che vi fosse un rapporto tra quella che definiva "energia mentale" e "energia fisica" e che questo potesse essere misurato attraverso strumenti propri della fisica.

Ma poiché la variabile psicologica costituiva un ostacolo di non poca rilevanza, specie quando si trattava di sottoporla a misura, Fechner giunse alla conclusione che la grandezza sensoriale non potesse essere rilevata direttamente ma solo indirettamente, basandosi sul cambiamento della stessa al variare della grandezza fisica di riferimento.

Tali conclusioni lo portarono a elaborare la sua legge psicofisica fondamentale, considerata esplicativa della relazione mente –corpo.

Come illustrato in precedenza, Weber aveva osservato che i cambiamenti nella sensazione e, quindi, le differenze percepibili, sono proporzionali alla grandezza dello stimolo: sulla base di questo assunto Fechner ipotizza che le  $jnd$  rilevabili a livelli elevati non siano altro che la somma delle differenze percettibili più piccole.

$$R = k \log S + c$$

Dove  $R$  è la grandezza psicologica,  $S$  quella fisica,  $k$  una costante di proporzionalità e  $c$  una costante matematica dipendente dall'unità di misura e dalla base del logaritmo (Fechner, 1860)

Per esempio, la soglia differenziale di  $S_{20}$ , cioè lo stimolo considerato diverso nel 50% dei casi, è  $S_{22}$  con una  $jnd$  pari a 2; stesso discorso vale per  $S_{40}$  e  $S_{44}$  per i quali la minima differenza percepibile è pari a 4.

Nonostante queste differenze, ognuno di questi cambiamenti corrisponde a una sola unità a livello della sensazione.

Ciò vuol dire che il soggetto non percepisce la  $jnd$  tra  $S_{40}$  e  $S_{44}$  come doppia rispetto a quella che serve per distinguere  $S_{20}$  e  $S_{22}$  ma la esperisce come singola unità di variazione.

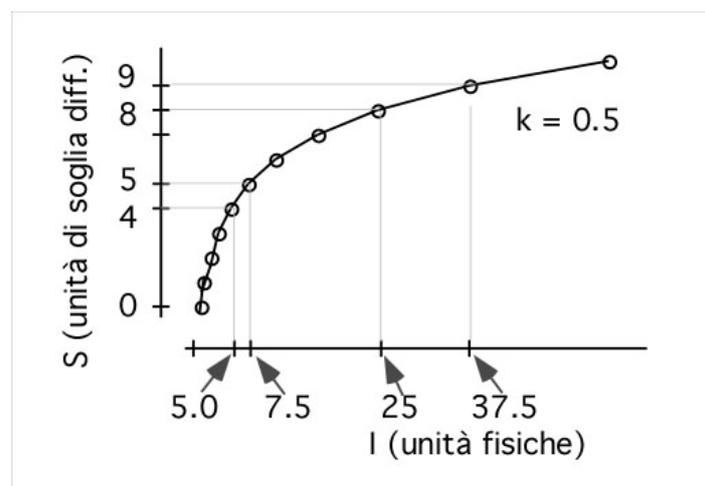
Ecco spiegato perché eguali cambiamenti nel continuum psicologico corrispondono a proporzionali, e non identici, variazioni sul continuum fisico.

Inoltre mentre il numero di minime differenze percepibili aumenta aritmeticamente in maniera costante, l'intensità dello stimolo cresce geometricamente, per esempio raddoppiando a ogni intervallo.

Una volta stabiliti questi punti, Fechner definì come unità di misura della sensazione la  $jnd$  e come punto di partenza il valore dello stimolo incapace di elicitare alcuna reazione: con questi strumenti l'autore dimostrò che il rapporto tra grandezza fisica e sensoriale è rappresentata da una funzione logaritmica che descrive la relazione tra un accrescimento aritmetico e uno geometrico.

Ciò vuol dire che, secondo questa legge psicofisica fondamentale, la sensazione di incremento di un'intensità sonora sarà percepita come uguale solo se l'aumento è da 25 a 50, da 100 a 200 decibel, quindi solo per stimoli in rapporto costante tra loro.

Figura 5: Corrispondenza tra variazioni nell'intensità percepita e intensità effettiva dello stimolo secondo la funzione fechneriana



La forma della funzione psicofisica fechneriana quando la costante di Weber = 0.5.

L'origine della curva corrisponde alla capacità di discriminare la presenza di uno stimolo dalla sua assenza, o soglia assoluta ( $S_0$ ).

A uguali incrementi di intensità percepita ( $S_1-S_0= S_2-S_1= S_3-S_2\dots$  .) in unità di soglie differenziali corrispondono uguali rapporti fra intensità fisiche ( $I_1/I_0 = I_2/I_1 = I_3/I_2\dots$ ), quindi l'intensità percepita non è proporzionale all'intensità fisica ma al suo logaritmo

Con Thurstone comincia a farsi avanti il problema della misurazione di dimensioni psicologiche che non hanno precisi correlati fisici, come la piacevolezza o il dolore.

Come Fechner, anche Thurstone (1927) riteneva che la grandezza psicologica – potesse essere misurata solo indirettamente, attraverso la discriminazione.

Secondo l' autore, il processo discriminativo è quello “mediante il quale l' organismo identifica, distingue, discrimina o reagisce agli stimoli” e quindi, quello che permette di – collocarli su un continuum in base al loro essere maggiori, minori o uguali a un altro.

Egli formulò la legge del giudizio per confronto, un modello matematico per l' analisi delle risposte in base alla comparazione, grazie al quale ottenere stime dal punto di vista psicologico.

Paragonando ripetutamente le due solite grandezze, non è detto che si registri sempre la solita reazione, ma le frequenze di risposta – si distribuiscono all'interno di una distribuzione normale la cui media diventa il valore scalare psicologico del processo discriminativo associato a ogni stimolo (processo discriminativo modale).

Per poter applicare ciò nella pratica, Thurstone formulò una serie di equazioni, che rientrano all'interno della legge del giudizio comparativo, grazie alle quali riuscì a correlare risposte del soggetto, valori scalari relativi alle loro frequenze, e continuum psicologico.

$$M_k - M_j = z_{kj}$$

Dove  $M_k - M_j$  rappresentano i valori scalari degli stimoli  $j$  e  $k$ , mentre  $z_{kj}$  è la deviazione normale corrispondente alle proporzioni teoriche dei giudizi  $k > j$ .

Quando si chiede al soggetto di comparare due stimoli, in base a un certo attributo, le sue risposte, nelle varie somministrazioni, non saranno sempre le stesse: tale variabilità secondo l' autore, è correlata, a una sovrapposizione tra le dispersioni discriminative ( $\sigma$ ) relative alle due differenti distribuzioni.

Spostandoci sul piano percettivo si osserva che, dopo ripetuti confronti tra i due medesimi stimoli, anche qui la differenza tra i vari processi discriminativi (differenza discriminativa) si distribuisce normalmente e la sua media è uguale alla differenza delle medie delle varie distribuzioni discriminative.

Quindi la frequenza con la quale lo stimolo variabile viene giudicato in un certo modo rispetto a quello standard corrisponde a una certa distanza soggettiva, tra i due stimoli, sulla scala psicologica. Grazie a questo modello, dunque, ancora tutt' oggi utilizzato nell' ambito della psicofisica sociale, è possibile ottenere i valori di una scala di riferimento, psicologica e soggettiva, partendo dalla proporzione di volte in cui quel soggetto ha giudicato lo stimolo maggiore o minore rispetto a altri- (Thurstone, 1928).

Infine Stevens (1957) introdusse una legge fondamentale che è considerata ancora oggi una delle più solide e convincenti nell'ambito della psicofisica (Stevens, 1957).

Diversamente da Fechner l' autore riteneva che la *jnd* non potesse essere usata come unità di misura: sebbene sia un ottimo strumento per avere una stima delle variazioni sensoriali, il suo utilizzo esclusivo è inadeguato.

Secondo Stevens, se chiediamo a un soggetto di valutare la sua sensazione dopo aver aggiunto 10 grammi a un peso di 500 g sarà piuttosto improbabile che giudichi questa sensazione uguale a quella elicitata dall'aggiunta di un grammo a un peso di 50.

In contrasto con quanto ipotizzato da Fechner, sebbene i rapporti tra le misure siano gli stessi ciò non si può dire per le corrispondenti sensazioni.

La grandezza psicologica è una funzione di potenza, e non logaritmica dello stimolo: la sua legge di potenza prevede che rapporti uguali tra gli stimoli tenderebbero a produrre rapporti uguali tra le sensazioni ma non le stesse.

La grandezza sensoriale è proporzionale a quella dello stimolo elevato a una potenza

$$R = k S^n$$

Dove R è la grandezza psicologica, S rappresenta quella fisica, k una costante che dipende dall'unità di misura dello stimolo, e n l'esponente che varia a seconda della modalità sensoriale indagata e che può essere ottenuto ponendo in rapporto il logaritmo della grandezza psicologica con quello della grandezza fisica.

Grazie alle sue ricerche lo studioso riuscì a determinare esponenti relativi a numerosi tipi di stimoli, ricavando diversi tipi di curve, rappresentazioni grafiche della relazione tra sensazione e stimolo.

Gli esponenti minori di 1, come nel caso di quelli relativi alla sensazione di chiarezza visiva o di intensità uditiva, danno luogo a curve che inizialmente crescono in maniera proporzionale allo stimolo ma in seguito subiscono un rallentamento.

È come se si assistesse a una sorta di "compressione" della sensazione all'aumentare dello stimolo, come dimostrato a suo tempo da Fechner.

Diverso è il caso di esponenti maggiori di 1 i quali si associano a curve che, all'aumentare dello stimolo, crescono molto rapidamente rappresentando una sorta di "espansione della risposta".

Pensiamo, per esempio, alla sensazione del salato o a quella associata a uno shock elettrico: minime variazioni nello stimolo non determinano sensazioni logaritmo-proporzionali ma di gran lunga maggiori, espansive.

Da questa breve rassegna delle principali tappe di sviluppo della psicofisica, ciò che è importante sottolineare è come si sia passati da un'interesse limitato alla detezione e discriminazione, a una visione più ampia, introdotta dalle ricerche di Stevens, comprendente anche la ricerca di metodi e strumenti per poter esprimere numericamente il rapporto stimolo-sensazione.

Stevens fu un innovatore dal punto di vista metodologico, grazie all'introduzione del metodo di stima della grandezza.

I rapporti tra i vari stimoli non sono universalmente definiti ma arbitrari, relativi: un'intensità doppia rispetto a un'altra non è detto che sia percepita proprio in questi termini.

Il metodo della stima di grandezza consiste nel somministrare stimoli dal valore predefinito da comparare ad altri dal valore variabile ai quali i soggetti devono attribuire un numero in base a come, secondo la loro percezione, quest'ultimo si pone in relazione rispetto al primo.

In questo caso, diversamente dai primi studi psicofisici, l'obiettivo non è la determinazione delle soglie, bensì dei rapporti, attraverso l'associazione tra la sensazione e una scala numerica.

### 2.3 Le scale di misurazione in psicofisica

Arrivati a questo punto, una volta poste le premesse, è possibile descrivere i principali tipi di scale, usati ancor oggi in psicofisica, e i metodi per poterle strutturare (scaling).

Questi si dividono in diretti e indiretti: tra i primi includiamo i tentativi di Fechner e Thurstone di studiare le sensazioni a partire dalla discriminazione e comparabilità, e quindi tutti gli studi finalizzati solo e esclusivamente sulla determinazione della soglia assoluta o differenziale.

I metodi diretti, al contrario, si basano sulle stime dirette dei soggetti e permettono, quindi, di trasformare l'unità di misura, da energia dello stimolo, inteso come livello d'intensità necessario per registrare dei cambiamenti nella sensazione, a grandezza sensoriale, cioè valore che il soggetto ritiene adeguato per esprimerne l'intensità soggettiva.

Come già ripetuto, la condizione sine qua non per determinare il parallelismo tra continuum fisico e quello psicologico è la condizione di misurabilità degli stimoli, un criterio che, a sua volta, non potrebbe reggere in mancanza di un'adeguata scala di misura.

Secondo Stevens in psicofisica ne esistono tre tipi: scale di confusione, di categoria e di grandezza. La differenza tra ognuna di esse risiede nelle loro caratteristiche e negli scopi per le quali vengono utilizzate.

Le scale di confusione, che saranno approfondite più avanti, si costruiscono a partire dal numero di volte in cui due stimoli non sono stati discriminati, confusi.

La modalità di creazione è indiretta e l'assunto fondamentale è che la similarità da un punto di vista percettivo corrisponde a un'eguaglianza anche dal punto di vista psicologico: stimoli considerati uguali elicitano la stessa sensazione.

Le scale di categoria si basano sul processo di stima della grandezza di Stevens.

Si richiede al soggetto di associare dei numeri alle sensazioni elicitate da una serie di stimoli e in seguito di creare un continuum, sul quale riordinare gli stimoli, in modo tale che le loro distanze siano psicologicamente uguali.

La scala è ad intervalli e l'unità di misura è la differenza tra le sensazioni.

Infine abbiamo le scale di grandezza con modalità diretta: esse si basano sulla capacità del soggetto di individuare la relazione che intercorre tra sensazione e stimolo.

In questo caso, infatti, al soggetto può essere richiesto di associare a una serie di stimoli, dei numeri che siano proporzionali all'intensità delle sensazioni da essi elicitate.

Vengono definite scale di rapporto, o di grandezza, proprio perché permettono di misurare i rapporti tra le grandezze delle sensazioni.

Dopo questo breve accenno alle caratteristiche delle principali scale psicofisiche, può essere utile soffermarsi più dettagliatamente su alcuni aspetti dello scaling di confusione, cioè sui metodi ad hoc per creare delle scale di discriminazione.

Come descritto in precedenza, esse permettono di suddividere le sensazioni non in base alla loro grandezza, bensì in base alla discriminazione o meno degli stimoli.

Fechner definì queste procedure, metodi psicofisici classici, e li distinse in quello dei Limiti, dell'Errore Medio, caratterizzato da una partecipazione attiva del soggetto, il quale può manipolare lo stimolo fino a quando non rileva la presenza o assenza dell'attributo o una variazione nella sensazione, e degli Stimoli Costanti, molto simile a quello dei Limiti, ma che se ne distingue in

quanto prevede una serie di stimoli che vengono presentati ripetutamente in ordine casuale per evitare effetti di previsione riferiti allo stimolo successivo.

Dato che il metodo utilizzato in questa trattazione sarà quello dei limiti in questa sezione ne vengono definite le premesse.

Il metodo dei Limiti può essere utilizzato sia nel caso si voglia determinare il valore della soglia assoluta, sia nel caso in cui si voglia individuare il livello d' intensità sufficiente per distinguere due stimoli.

Nei compiti di detezione vengono somministrati al soggetto diverse serie di valori dall'ordine discendente o ascendente, alternate l' una all'altra.

Per ogni stimolo il soggetto deve indicare se vi è stata o meno percezione: ed è proprio in base a queste indicazioni che è possibile determinare la soglia.

Immaginiamo di somministrare una serie di valori acustici sempre più bassi fino a che il soggetto riferirà di non sentire più nulla.

A questo punto si procede con la serie ascendente, partendo da uno stimolo subliminale e aumentando progressivamente l' intensità, fino a che non avverrà la percezione.

Una volta presentate più serie si calcola la soglia per ognuna di esse: essa è rappresentata dal punto di transizione, dal valore intermedio tra uno stimolo percepito e l' altro non.

Per esempio se il soggetto non ha udito il livello d' intensità 16 ma ha percepito il 18 allora il valore della soglia, per quella serie, sarà 17.

La soglia assoluta è data dalla media di tutte le soglie temporanee e rappresenta il valore di quello stimolo percepito il 50% delle volte.

Questo metodo è piuttosto robusto dal punto di vista metodologico grazie a due sue peculiarità legate all' ordine di somministrazione:

- a) serie dall'andamento opposto, cioè le stimolazioni sono presentate in maniera alternata, aumentando così la validità del valore-soglia che potrebbe essere minata dalla direzione.
- b) presentando in maniera continuativa, ad esempio, solo serie discendenti la soglia individuata potrebbe essere influenzata dal diminuire crescente dei valori.

Altro punto di forza metodologico riguarda il punto di partenza delle stimolazioni, sempre variabili, in maniera da impedire al soggetto di offrire risposte standardizzate.

Per tutti questi motivi, oltre al suo essere valido e di semplice applicazione, il metodo dei Limiti è di grande applicazione in psicofisica.

## 2.1 Applicazione della Psicofisica al dolore

### 2.1.1 Introduzione

Passiamo ora a descrivere in maniera più dettagliata i principali metodi e strumenti attraverso i quali è possibile una valutazione quantitativa della sensazione, nel nostro caso declinata in forma di dolore, e le prospettive che queste tecniche stanno offrendo nel recente panorama della letteratura, sia in termini diagnostici che prognostici.

Gli strumenti psicofisici possono essere classificati in due categorie: stimolo-dipendenti e risposta-dipendenti (Gracely, 1994)

Nella prima categoria ritroviamo tutti quei metodi che si basano esclusivamente su quanto riferisce il paziente e che, dunque, possono essere molto più sensibili a variazioni legate alla soggettività.

Un esempio è rappresentato dalla Visual Analogue Scale (VAS): questa scala consiste in una linea cromatica i cui estremi rappresentano rispettivamente l' assenza di dolore e il massimo dolore possibile.

Sul retro dello strumento, alla sola vista del clinico, vi è la scala numerica corrispondente: questo stratagemma limita fenomeni di "ancoraggio", vale a dire impedisce di offrire ai pazienti delle risposte standardizzate, influenzate dal numero, piuttosto che realmente rappresentative dell' attributo indagato, in questo caso il dolore.

Ciò conferisce allo strumento, semplice e versatile nell' utilizzo, una maggior validità e attendibilità.

A supporto di quest' aspetto, Price dimostrò la maggior efficacia della versione visiva della scala rispetto a quella numerica: la VAS rispetto alla numerical rating scale (NRS) permetteva di ottenere delle valutazioni molto più vicine a quelle stimate.

Naturalmente non è uno strumento perfetto, infatti altre ricerche hanno dimostrato che esso è molto sensibile alle parole usate per descrivere gli estremi (Price, 1999).

Nonostante la sue notevoli differenze rispetto ai QST, e la sua maggior predisposizione a un numero più elevato di variazioni, recenti ricerche hanno evidenziato una correlazione, seppur bassa, tra i risultati ottenuti alla VAS e quelli derivanti dall' applicazione di strumenti di quantificazione sensoriale (Fishbain et al., 2013).

Si definiscono metodi stimolo-dipendenti quelli che si basano sulla somministrazione di stimoli standardizzati grazie ai quali poter ottenere dei dati oggettivi.

In questa categoria rientrano il quantitative sensory testing, l'insieme dei metodi psicofisici di quantificazione sensoriale (Yarnitsky & Pud, 1995).

Essi nascono con gli studi di Hardy e colleghi che, negli anni'50, furono i primi a utilizzare stimoli termici per identificare, nell' animale, il range di temperatura all' interno del quale la sensibilità termica si trasformava in dolorosa (Hardy et al., 1952).

Questo è lo stesso tipo di obiettivo implicito nell' utilizzo di dispositivi come il "Thermal Stimulation Analyze", grazie al quale è possibile ottenere dati relativi sia alla soglia sensoriale assoluta che nocicettiva, sia per il caldo che per il freddo.

I QST possono essere distinti in base alla staticità o dinamicità del fenomeno rilevato, oppure in base al tipo di stimolazione:

- STATICITA'/DINAMICITA'

In base a questo criterio si possono discriminare i metodi finalizzati alla rilevazione delle soglie (statici), da quelli che, al contrario, permettono di evidenziare i cambiamenti plastici e dinamici del SNC in risposta all' arrivo dello stimolo (dinamici).

Nel primo caso, alcuni esempi sono rappresentati dal TSA II (thermal sensory analyzer) o dall' algometro, nel secondo, dal metodo del DNIC (Diffuse Noxious Inhibitory Control)

CPM (Conditioned Pain Modulation) (per la valutazione delle capacità di modulazione del dolore) o dal metodo di valutazione del Wind-up (per l' esplorazione della sommazione temporale) (Granovsky, 2013).

- TIPO DI STIMOLAZIONE

A seconda del tipo di stimolo somministrato gli strumenti si distinguono in termici (TSA, DNIC), elettrici (CPT) e pressori (algometro).

Al di là delle sue caratteristiche e finalità, l'approccio sperimentale e quantitativo alla misurazione della sensazione, sia in condizioni di normalità che in quadri patologici, presenta numerosi vantaggi:

- Presenza di stimoli controllati
- Possibilità di evidenziare risposte differenti a seconda del tipo di stimolazione
- Dati quantitativi comparabili nel tempo
- Possibilità di comparazione tra soggetti sani e patologici
- Possibilità di comparazione tra aree dalla sensibilità normale e alterata
- Informazioni utili alla comprensione dei meccanismi alla base dei disturbi

Secondo quanto emerso dalla Conferenza sull'utilizzo dei QST sul dolore Neuropatico, tenutasi ad Amburgo nel 2011, questi strumenti presentano delle caratteristiche che li rendono particolarmente adatti allo studio delle disfunzioni somatosensoriali nel paziente con neuropatia e/o con dolore neuropatico.

Tuttavia, nonostante siano molto utilizzati per lo studio della sensorialità, il loro utilizzo in campo clinico non è ancora molto diffuso, specialmente a causa di una mancata informazione sul loro utilizzo e sulle loro proprietà.

Grazie a quest'incontro e alla riunione di 25 esperti in materia, sono stati redatti alcuni punti ,considerati di riferimento, per l'utilizzo e i campi d'applicazione dei QST:

- Grande utilità nell'esplorazione delle disfunzioni somatosensoriali del paziente con polineuropatia diabetica e neuropatia delle piccole fibre
- Unici strumenti da poter sfruttare nell' assessment del dolore evocato

- Utilità nella diagnosi delle polineuropatie sensoriali
- Importanza dell'utilizzo di sedi di riferimento, istruzioni e procedure standardizzate
- Utilizzo clinico integrato ad altri strumenti e metodi di valutazione (Backonja et al., 2013)

In conclusione ricordiamo che tutte queste valutazioni non hanno pretesa diagnostica né tantomeno di stabilire la relazione causale tra disfunzione sensoriale e patologia, come causa del dolore: il loro utilizzo è giustificato dalle preziose informazioni che ne possiamo ricavare per capire i meccanismi alla base della percezione dolorifica.

Dati, questi, importanti sia nell'ambito della ricerca che in un'ottica di intervento personalizzata, basata sui fenomeni percettivi e sulla capacità di modulazione del paziente.

Nello studio presentato i pazienti sono stati valutati mediante l'utilizzo di TSA, DNIC e mediante la ricerca del fenomeno del Wind-up.

### **2.1.2 Thermal Sensory Analyzer (TSA)**

Il Thermal Sensory Analyzer è uno dei principali strumenti per la misurazione delle soglie sensoriali e dolorifiche.

La sua facilità d'applicazione e la sua affidabilità, ne hanno determinato un largo utilizzo nell'ambito del dolore cronico, permettendo di analizzare, in maniera oggettiva, le diverse anomalie sensoriali che caratterizzano questo tipo di pazienti.

Il TSA è molto utile sia per rilevare la presenza di fenomeni positivi, come l'iperalgia o l'allodinia, sia per evidenziare fenomeni negativi come l'ipoestesia e l'ipoalgia.

Un esempio di applicazione è dato dallo studio di Staud e colleghi (2012) nel quale i ricercatori hanno evidenziato, grazie all'utilizzo del TSA, in un campione costituito da soggetti con diverse sindromi croniche muscoloscheletriche, che, proprio l'iperalgia allo stimolo dolorifico al caldo, rappresenta un ottimo fattore predittivo nei confronti dell'intensità del dolore clinico (Staud et al., 2012).

Numerosi studi hanno utilizzato il TSA anche nell'ambito della fibromialgia (Geisser et al., 2003; Klauenberg et al., 2008), delle neuropatie (Mayer et al., 2010; Tin et al., 2014), della CPRS (Rommel et al., 2010), della mielolesione (Kumru et al., 2011), della CLBP (Kleinbohl et al., 1999).

Un altro studio interessante è quello di di Rowbotham e Fields (1996) nel quale il TSA è stato lo strumento per evidenziare la correlazione tra dolore, allodinia e sensazione termica, in un campione di soggetti affetti da nevralgia post erpetica.

Suddividendo i pazienti in coloro che avevano un'ipoalgia allo stimolo dolorifico al caldo, e in coloro che registravano un'iperalgia allo stesso tipo di stimolo, è emerso che l'allodinia era molto più intensa in quest'ultimo gruppo. (Rowbotham & Fields, 1996).

La stessa ricerca è utile anche per descrivere l'utilizzo del TSA, non solo per valutare la percezione dolorifica e le alterazioni a esse associate, ma anche per esaminare le soglie sensoriali: a questo proposito, gli autori hanno voluto indagare la relazione tra sensibilità allo stimolo termico e intensità del dolore, riscontrando che l'ipoestesia o la perdita di sensibilità è inversamente proporzionale all'intensità dolorifica indotta da stimoli termici.

Tali risultati hanno indotto gli autori ipotizzare che la preservazione della funzionalità sensoriale, nell'area dolorifica, è indice di un'inalterata attività a livello recettoriale, che potrebbe contribuire al mantenimento del dolore cronico spontaneo (Rowbotham & Fields, 1996).

L'importanza della percezione sensoriale è evidenziata anche da Hilz e colleghi (1988) i quali hanno riscontrato, confrontando la sensibilità al caldo (warm sensation) e quella allo stimolo dolorifico (heat pain), in un campione di soggetti diabetici, che la capacità di detezione dello stimolo termico è molto più sensibile al danno, rispetto a quanto si possa evidenziare dalle soglie al dolore (Hilz et al., 1988).

Tra i fenomeni riscontrabili grazie alla stimolazione termica vi è l'ipoestesia, una ridotta percezione sensoriale che è stata riscontrata in numerosi quadri di dolore cronico, soprattutto conseguenti a lesioni periferiche (Maier et al., 2010).

Chien e colleghi hanno evidenziato, grazie all'utilizzo di diverse procedure psicofisiche, tra le quali era incluso anche il TSA, che, soggetti affetti da sindrome cronica del "colpo di frusta", registravano un'ipoestesia a diversi tipi di stimolazione (vibratoria, elettrica e termica)

Dato che la riduzione delle soglie sensoriali si presentava stimolando anche aree dermatomeriche lontane, rispetto all'area lesa, gli autori hanno ipotizzato che l'ipoestesia potesse essere una manifestazione di alterazioni a livello centrale piuttosto che un fenomeno esclusivamente indicativo di un danno a livello periferico (Chien & Sterling, 2010).

Grazie al TSA, inoltre, è possibile valutare anche la capacità di tolleranza: nello studio di Geisser e colleghi (2003) ad esempio, tale rilevazione fu ottenuta chiedendo ai soggetti, pazienti fibromialgiche, di reagire alla stimolazione, mediante la pressione di un tasto, solo quando il dolore diveniva insopportabile.

Grazie al confronto tra questi valori e quelli registrate da donne normali, gli autori furono in grado di evidenziare che la tolleranza al dolore nel soggetto con fibromialgia è più bassa rispetto alla norma. (Gaisser et al., 2003).

Sebbene l'utilizzo del TSA per l'analisi delle soglie e la valutazione delle capacità di tolleranza al dolore, sia uno strumento d'indagine importantissimo per l'inquadramento del paziente neuropatico, presenta alcuni limiti: in primis, non ha la capacità di discriminare, da solo, meccanismi eziopatogenetici centrali da processi periferici, e in secondo luogo è poco affidabile nel caso dei sintomi positivi, infatti, allodinia e iperalgesia, la cui presenza è fondamentale per la diagnosi di dolore neuropatico, possono alterare notevolmente sia le soglie sensoriali che quelle dolorifiche, riducendo l'attendibilità di questi indici.

Ecco dunque l'importanza di un'integrazione con metodi d'indagine che permettano di evidenziare fenomeni dinamici, come la sommazione temporale o la modulazione endogena (Granovsky, 2013).

### 2.1.3 Wind-up

Con il termine Wind-up, si definisce uno dei principali metodi per valutare il meccanismo sottostante alla sommazione temporale (Staud et al., 2014)

Questo tipo di valutazione è stata condotta nei confronti di numerose e diverse condizioni come ad esempio la fibromialgia (Staud et al., 2012), la CLBP (George et al., 2007), la nevralgia del trigemino (Dubner et al., 1987), le sindromi temporomandibolari (Raphael et al., 2009) e la sindrome da intestino irritabile (Greenspan et al., 2007) solo per ricordarne alcune.

Uno dei maggiori problemi legati al paradigma del Wind up è rappresentato dall'elevata variabilità nelle risposte dei pazienti, includendo valutazioni pari a 0 o addirittura fenomeni di Wind-down, nei quali il paziente non riferisce un'aumento nella percezione dolorifica, nonostante gli input somministrati siano del tutto uguali tra loro, bensì un decremento.

Per poter rispondere a questo problema Staud e colleghi (2014) hanno sottoposto un gruppo di soggetti fibromialgici, nei quali solitamente questo fenomeno è alterato rispetto a soggetti di controllo (Staud et al., 2001) a tre diverse sequenze di stimolo dalla diversa intensità, allo scopo di individuare il range di valori entro i quali sia soggetti FM che di controllo registrano fenomeni di sommazione temporale.

A seguito della stimolazione temica, indotta mediante una versione meno recente del TSA, vale a dire il CHEPS (Contact Heat Evoked Potential Stimulation), è stato rilevato che l'utilizzo di tre sequenze di stimolo, intervallate da almeno 30 secondi, permetteva di determinare il Wind up in maniera molto più attendibile.

Inoltre è stato possibile evidenziare, confermando studi precedenti, che rispetto ai soggetti sani, i pazienti FM registrano un Wind up più intenso, a frequenze inferiori.

Questo tipo di indagine è stata condotta anche nei confronti di soggetti affetti da diverse forme di dolore Neuropatico: i risultati dimostrano che il Wind Up è presente soprattutto in pazienti affetti da nevralgia post erpetica e nei quadri caratterizzati da dolore centrale (Maier et al., 2010)

Inoltre secondo altre ricerche, il Wind Up è correlato alla presenza di condizioni come la depressione (Klauenberg et al., 2008) o malattie che interessano le arterie periferiche (Lang et al., 2006).

La relazione tra Wind up e caratteristiche del dolore cronico è complessa: Stubhaug e colleghi, (1999) ad esempio, dimostrano che in 16 pazienti con dolore neuropatico centrale, a seguito di una lesione del MS si evidenzia un aumento nella percezione dolorifica, indotta da stimolazione meccaniche ripetute, nell'area del dolore colpita da deafferentazione ma non nelle aree sane.

Tale studio conferma come alterazioni nel Wind up possano essere registrate solo a livello delle zone dolorifiche, anche de-innervate, supportando l'ipotesi del coinvolgimento di processi di natura centrale (Stubhaug et al., 1999).

La relazione tra aumento del Wind up e stimolazione nell'area del dolore è stata osservata anche in soggetti affetti da nevralgia del trigemino: nello studio di Eide e Rabben (1998) infatti, l'aumento della percezione a stimoli non dolorifici ripetuti, era molto maggiore nell'area caratterizzata dal dolore che non in quella esente dalla dolorabilità (Eide & Rabben, 1998).

In altre ricerche le indagini mediante Wind up sono state condotte al fine di valutare se il trattamento del dolore poteva determinare dei cambiamenti anche a livello della sommazione temporale: a questo proposito lo studio di Eide e Stubhaug (1998) ha dimostrato che l'analgesia era associata a una normalizzazione del processo di sommazione temporale (Eide & Stubhaug, 1998)

## 2.1.4 Diffuse Noxious Inhibitory Control

Il Diffuse Noxious Inhibitory Control è un fenomeno fisiologico, descritto intorno la fine degli anni '70 (Le Bars et al., 1979) in base al quale, quasi paradossalmente, uno stimolo nocicettivo esercita un effetto inibitorio su un altro stimolo dolorifico: è per questo motivo che in letteratura viene definito “pain inhibits pain phenomenon” (Granovsky, 2013)

La sua valutazione è alla base del Conditioned Pain Modulation (CPM), un paradigma sperimentale che ci permette di indagare l'efficienza e la funzionalità dei fasci nervosi discendenti, deputati al controllo e alla modulazione della percezione dolorifica (Yarnitsky, 2010).

Generalmente nel dolore cronico questa capacità di modulazione è compromessa: ciò è stato evidenziato, per esempio, in quadri caratterizzati da dolore diffuso, come la fibromialgia (Julien et al., 2005) e dolore localizzato, come nell'emicrania tensiva (Pielsticker et al., 2005)

Risultati contrastanti sono invece stati riscontrati nell'artrite reumatoide (Leffler et al., 2002) e nel dolore cronico con ipotrofia muscolare alla spalla successivo a stroke (Chronic Post-Stroke Shoulder Pain) inducendo gli autori a domandarsi se quest'alterazione a livello dei meccanismi inibitori sia universale o confinata solo ad alcune condizioni croniche (Pielsticker et al., 2005)

Altro studio interessante è quello di Kosek e Ordeberg (2000) nel quale è stato applicato il paradigma del DNIC in un campione di soggetti con osteoartrosi: i test effettuati prima dell'intervento di artroplastica, hanno evidenziato che i pazienti registravano una compromissione della capacità di modulazione, la quale, però, non si evidenziava dopo l'operazione e il raggiungimento di una condizione libera dal dolore (Kosek & Ordeberg, 2000)

Queste osservazioni suggeriscono che la disfunzione nel DNIC sia mantenuta dal dolore, ma sono necessari ancora numerosi studi longitudinali per stabilire il pattern, temporale e causale, tra deficit delle capacità inibitorie e dolore cronico (Pielsticker et al., 2005)

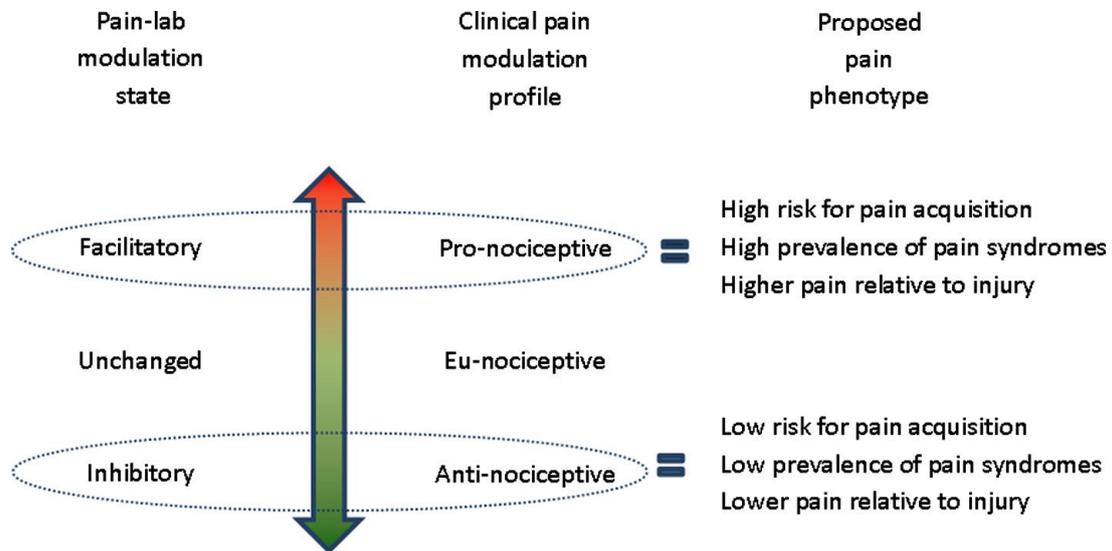
Tuttavia, in letteratura è ampio l'interesse verso l'utilizzo del Conditioned Pain Modulation (CPM), cioè l'analisi delle capacità modulatorie mediante il dolore condizionato dalla presenza di un altro stimolo dolorifico, come predittore psicofisico e criterio per prevedere l'andamento del dolore nei pazienti cronici.

A questo proposito Granovsky (2013) ha dimostrato che i soggetti che presentavano una maggior risposta di dolore, in presenza dello stimolo condizionante, e quindi con minori capacità di inibizione, prima di un intervento chirurgico, avevano maggior possibilità di maturare una condizione di dolore cronico post-operatorio (Granovsky, 2013)

In un altro studio è stato osservato che i pazienti con neuropatia diabetica, a seconda delle loro capacità di modulazione, registravano risposte diverse alla somministrazione del SNRI duloxetina, antidepressivo di nuova generazione con spiccate proprietà analgesiche nel dolore neuropatico (Granovsky, 2013)

Tali evidenze hanno indotto gli autori, in particolar modo Yarnitsky e colleghi (2014), a ipotizzare la possibilità di utilizzare i dati ottenuti dall'assessment dinamico-psicofisico, per strutturare un profilo di modulazione, specifico per quel paziente, e poter, quindi, stimare le sue probabilità di maturare o meno un dolore cronico e/ o neuropatico.

Figura 6: Schema dei diversi profili modulatori e dei loro corrispettivi aspetti fenotipici



In questa figura viene riportato uno schema in cui vengono riportati i diversi profili modulatori e i corrispettivi aspetti fenotipici (Yarnitsky et al., 2014)

Grazie alla misurazione del sistema modulatorio, attraverso il paradigma del DNIC, è stato possibile evidenziare quanto la modulazione possa avere un ruolo patogenetico importante nella genesi del dolore, molto maggiore di quanto non sia stato stimato fino ad oggi.

Inoltre, il profilo di modulazione sembra essere, insieme ad altri fattori, un fenomeno emergente, caratterizzante da un punto di vista clinico l'innovativo approccio della medicina personalizzata (Granovsky, 2013).

Naturalmente sono necessari ancora numerosi studi: non tutte le ricerche hanno infatti evidenziato questa potenzialità predittiva da parte degli strumenti psicofisici.

Ciò anche a causa dell'estrema variabilità dei quadri clinici, e delle differenze tra i vari disegni di ricerca (Le Resche et al., 2013).

## **2.2 Applicazioni della Psicofisica nelle sindromi da dolore cronico e relazione con le componenti psicologiche**

Nonostante le evidenti differenze tra i diversi quadri di dolore cronico, le indagini psicofisiche hanno evidenziato la presenza di fenomeni condivisi, verso i quali stà aumentando l'interesse scientifico, e che è possibile considerare elementi chiave per comprendere realmente il dolore cronico e per aumentare l'efficacia d'intervento.

Fra le sindromi dolorose più frequentemente studiate, da un punto di vista psicologico e psicopatologico, vi sono, la fibromialgia, il cui dolore presenta prevalentemente caratteristiche miste, e, l'odontalgia atipica o dolore facciale idiopatico persistente, (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, ICHD-2, 2004) il cui dolore presenta caratteristiche neuropatiche.

Di seguito verranno riportati alcuni risultati, emersi dalla valutazione degli aspetti psicologici in tali sindromi.

Essendo questi, alcuni dei quadri fra i più esplorati, anche da un punto di vista psicopatologico, in questa sezione la fibromialgia, insieme all'odontalgia atipica, verranno assunte come modello esemplificativo per un'indagine sulla relazione tra valutazioni psicofisiche del dolore e relazione con aspetti psicologici.

Raphael e colleghi (2004), in uno studio in cui veniva esplorata la familiarità per il disturbo depressivo, affermavano l'appartenza della fibromialgia allo spettro dei disturbi dell'umore in quanto, nel loro studio, le pazienti fibromialgiche, depresse e non, presentavano un'alta percentuale di familiari di primo grado depressi (Raphael et al., 2004).

Nonostante tali evidenze, da un punto di vista psicofisico, gli studi clinici non sembrano supportare questa teoria.

Sebbene la relazione tra dolore e depressione sia studiata da tempo, non è tuttavia ancora chiaro se la depressione viene prima del dolore, dopo di esso o se le due condizioni concomitano come due fenomeni indipendenti.

Mediante studi di psicofisica si è potuto evidenziare, tuttavia, che nella fibromialgia si registra una riduzione della tolleranza allo stimolo dolorifico, mentre i sintomi depressivi, riportati dalle stesse pazienti, risultano associati a un'aumento delle soglie e del livello di tolleranza, piuttosto che alla loro riduzione, come ci si sarebbe potuti aspettare (Geisser et al., 2003).

Questo risultato è stato confermato anche dagli studi di Giesecke e colleghi (2005) i quali hanno osservato che il livello di depressione non era correlato alla soglia di dolore pressoria riportata dai soggetti fibromialgici (Giesecke et al., 2005).

Questi dati hanno indotto alcuni autori ad ipotizzare che l'amplificazione nella percezione sensoriale del dolore, nei soggetti fibromialgici, è totalmente indipendente dalla dimensione emotiva e/o legata all'umore (Gracely et al., 2003; Gracely et al., 2002).

A questo proposito è bene ricordare che vi sono ancora numerose discordanze riguardo alla relazione tra depressione e percezione sensoriale e dolorifica: secondo alcune ricerche, ad esempio, il soggetto depresso, registra un'iposensibilità generalizzata al dolore indotto sperimentalmente, ma un'iperalgisia a quello spontaneo (Bar et al., 2005).

Secondo altre ricerche, invece, nei pazienti depressi si evidenzia una diminuzione delle soglie dolorifiche al freddo, rispetto ai soggetti fibromialgici, e soglie dolorifiche alla stimolazione pressoria e sensibilità al dolore sperimentale del tutto comparabili a quelle dei soggetti sani. (Klauenberg et al., 2008).

Altro aspetto evidenziato nei pazienti depressi, è un aumento del fenomeno del Wind-up, segno di un'ipereccitabilità neuronale, che potrebbe indicare la presenza di meccanismi condivisi nella condizione depressiva e nel dolore cronico come, per esempio, la disregolazione della funzione serotoninergica inibitoria (componente del sistema discendente modulatore del dolore) (Klauenberg et al., 2008).

La fibromialgia presenta, frequentemente, anche un'elevata comorbidità con la sintomatologia ansiosa che rappresenta un'altro fattore che potrebbe contribuire all'aumento della reattività al dolore, specialmente nelle aree dei *tender points* (Klauenberg et al., 2008).

Queste zone diffuse di dolorabilità, sono state studiate anche per evidenziare il contributo della somatizzazione alla percezione del dolore nella fibromialgia (Croft et al., 1994; Wolfe et al., 1995; Wolfe, 1997): da quanto emerso, la maggior presenza di *tender points* è correlata a un aumento del distress psicologico.

Questo risultato ha portato a ipotizzare che molteplici siti di dolorabilità rappresentino, in realtà, una fase iniziale di somatizzazione dello stress (Wolfe, 1997; Croft et al., 1996).

Un altro quadro di dolore cronico da utilizzare come modello esemplificativo per descrivere la relazione tra psicofisica e psicopatologia, è l'Odontalgia Atipica (AO).

Fino a qualche tempo fa erano talmente pochi i dati riguardanti questa sindrome, che molti autori ipotizzarono che non si trattasse di un quadro organico ma che fosse la manifestazione di uno stato psicologico alterato (Marbach, 1993).

Oggi l'AO è considerata una condizione neuropatica caratterizzata, in seguito a deafferentazione del nervo trigemino, da dolore intenso e persistente (Korotkar & Pedersen, 2008).

Studi hanno riscontrato che i fattori psicosociali possono esercitare una notevole influenza sulla percezione del dolore facciale (List et al., 2007) così come lo stress può essere considerato uno dei principali elementi alla base, non solo della depressione, ma anche del dolore nella sede d'innervazione del trigemino (Korszun, 2002).

In una ricerca di Ciaramella e colleghi (2013) un gruppo di soggetti con OA è stato sottoposto sia a valutazioni psicologiche che psicofisiche: queste ultime sono state condotte mediante l'utilizzo del Current Perception Threshold (CPT), un sistema di valutazione delle soglie basato sull'induzione di scariche elettriche, dal diverso voltaggio, così da poter esaminare in maniera separata l'attività di fibre differenti.

Dai risultati è emerso che la depressione nei soggetti AO correlava in maniera inversamente proporzionale con le soglie dolorifiche, influenzate dall'attività delle fibre C, di piccolo diametro: ciò vuol dire che una maggior sintomatologia depressiva era accompagnata da una maggior sensibilità al dolore (Ciaramella et al., 2013).

In conclusione abbiamo potuto osservare che nelle condizioni croniche, esemplificate in questa sezione da fibromialgia e odontalgia atipica, generalmente la psicopatologia è correlata al dolore e alle misurazioni psicofisiche, inducendo a ipotizzare la presenza di meccanismi comuni ai due fenomeni, sebbene non sia ancora chiaro come mai in alcuni casi la correlazione si esprima attraverso una riduzione delle soglie e in altri attraverso un'aumento delle stesse.

Nonostante ciò, gli studi presentati supportano l'esigenza di una gestione del paziente con dolore cronico caratterizzata da un'ottica biopsicosociale.

## **2.3 Applicazione della Psicofisica nelle sindromi da dolore neuropatico e relazione con le componenti psicologiche**

Prima di passare alla descrizione dello studio, si riporta una rassegna generale dei principali risultati, ottenuti dall'applicazione della psicofisica, al dolore neuropatico, facendo riferimento ad alcune condizioni specifiche come la mielolesione (spinal cord injury), la lombosciatalgia, la CRPS, alcune tra le sindromi più rappresentative tra quelle indagate in questo elaborato.

### **2.3.1 Applicazione della psicofisica nel Dolore Neuropatico della Mielolesione e relazione con componenti psicologiche**

Con il termine mielolesione si può fare riferimento a numerose condizioni, di origine traumatica e non, determinate da una lesione al midollo spinale.

L'inquadramento diagnostico del dolore, in questa sindrome, è reso possibile dal ricorso a preziose informazioni, provenienti da diverse fonti: anamnestica, semeiotica, strumentale.

È necessario che il dolore insorga entro un anno dal trauma, non sia correlato ad altre cause, venga descritto come bruciante e opprimente, e sia accompagnato da sintomi positivi come l'allodinia e/o l'iperalgisia.

Si definisce *livello neurologico* il segmento vertebrale più basso, senza alterazioni nelle funzioni motorie, e con preservata sensibilità al tocco o alla punta di uno spillo.

Secondo l'American Spinal Injury Association (El Masry et al., 1996), i pazienti mielolesi possono essere classificati in 4 categorie, a seconda del grado di disabilità motoria e sensoriale presentato:

- Categoria A (disabilità completa): vi sono coloro che non hanno preservato, a livello di S4 e S5 sacrale, né le funzioni motorie né quelle sensoriali,
- Categoria B (disabilità sensoriale incompleta): vi sono coloro che hanno preservato, al di sotto del livello neurologico, la funzione sensoriale ma non quella motoria
- Categoria C e D (disabilità motoria incompleta): la funzione motoria, al di sotto del livello neurologico, è integra

Al di là delle differenze eziologiche e di categoria, il dato interessante è che, in almeno il 50% dei casi, i soggetti mielolesi registrano dolore neuropatico: una condizione che si sviluppa nel corso del primo anno dalla lesione, facilmente tendente alla cronicizzazione e che può essere conseguenza diretta del danno al midollo spinale o insorgere a seguito di altri fattori (per esempio una polineuropatia diabetica) (Finnerup & Baastrup, 2012)

Per comprendere meglio il quadro, distinguiamo il dolore esperito in sede di lesione, che va' dal punto interessato dal danno a due dermatomeri sia superiori che inferiori, e quello al di sotto della sede del danno, che invece parte dal terzo segmento inferiore rispetto alla lesione.

Il dolore esperito in sede di lesione può essere distinto in radicolare, se è conseguente a una patologia delle radici dorsali, e centrale, se è dovuto a una compromissione nel midollo spinale o in strutture superiori (Jang et al., 2014).

Secondo Beric (1988) l'esclusivo interessamento del tratto spinotalamico, a fronte di colonne posteriori preservate, è il quadro che predispone maggiormente all'insorgenza di meccanismi centrali (Beric et al., 1988).

Secondo Finnerup & Baastrup (2012) il dolore esperito al di sotto della lesione, ad insorgenza tardiva, è dovuto a meccanismi centrali, mentre, quello a livello di lesione, a rapida insorgenza, potrebbe essere stato causato anche da una compromissione delle radici: ecco perché l'autore lo considera sia di natura centrale che periferica.

Uno studio condotto da Jang e colleghi (2014) evidenzia come non vi siano differenze, statisticamente significative, tra mielolesi con dolore a livello di lesione e con dolore al di sotto di questa (Jang et al., 2014).

Tuttavia, ad oggi, questi meccanismi non sono stati ancora del tutto spiegati, così come non è chiaro come essi intervengano nell'insorgenza e mantenimento del dolore neuropatico.

In linea generale, sembrerebbe che i principali meccanismi eziopatogenetici, siano rappresentati soprattutto da cambiamenti neuroplastici, a livello del sistema nervoso centrale, indotti dalla deafferentazione (Kumru, et al., 2011).

Altri studiosi evidenziano il ruolo dei meccanismi modulatori (Melzack & Loeser, 1978; Woolf et al., 1988): l'interruzione della via cortico-spinale comprometterebbe la funzione talamica regolatoria, determinando la scomparsa dell'effetto inibitorio sugli impulsi afferenti (Kumru et al., 2011).

Secondo Melzack e Loeser (1978) l'interruzione nella trasmissione delle informazioni può determinare un'iperattività di scarica, nelle corna dorsali e nel talamo, che può persistere anche per lungo tempo a seguito della lesione: questo è un altro meccanismo che può contribuire all'insorgenza e al mantenimento del dolore neuropatico (Melzack & Loeser, 1978).

Sebbene utili e di largo utilizzo, le indagini psicofisiche condotte su questi pazienti offrono dati e risultati contrastanti, ciò anche a causa delle grandi difficoltà legate all'applicazione degli strumenti: infatti, dato che questi soggetti mancano di sensibilità al di sotto della lesione, non è sempre possibile valutare quantitativamente il loro dolore, specie se è localizzato in aree anestetiche; inoltre, in molti casi, riportano dolore riferito in zone che non hanno alcun legame anatomico con l'area corrispondente alla lesione.

Ricerche basate sull'utilizzo di stimoli termici, per lo studio quantitativo della sensibilità, a livello dell'area di lesione o di zone al di sopra di questa, hanno dimostrato, in alcuni casi, un innalzamento delle soglie al caldo, al freddo e al dolore da caldo (Defrin et al., 1999), mentre, in altri, non è stato evidenziato nessun cambiamento statisticamente significativo (Wesner et al., 2008). Molto probabilmente, secondo quanto ipotizzato da Wesner e colleghi (2008), le differenze sono dovute all'interessamento di diverse vie somatosensoriali, attivate dalla stimolazione di dermatomeri vicini alla sede della lesione (Wesner et al., 2008).

In una ricerca pubblicata su *Clinical Neurophysiology* nel 2011, Kumru e collaboratori hanno evidenziato, attraverso l'applicazione del QST, differenze significative, tra, mielolesi con dolore neuropatico e soggetti di controllo (Kumru et al., 2011).

Ogni valutazione è stata condotta sull'area della lesione e al di sopra di questa, nell'emisoma corporeo dominante, dove era maggiormente concentrato il dolore, e in quello non dominante, dove questa concentrazione era inferiore.

I risultati ottenuti dimostrano che, in confronto a soggetti di controllo, i pazienti mielolesi con dolore neuropatico registrano soglie dolorifiche più basse (Kumru, et al., 2011).

Inoltre è stato dimostrato che l'ipersensibilità, rappresentata da allodinia meccanica e sommazione temporale, precede il dolore spontaneo, a riprova del ruolo dell'ipereccitazione neuronale nella genesi del dolore centrale (Finnerup & Baastrup, 2012).

Dal punto di vista psicopatologico, alcuni studi evidenziano che almeno il 13-45% dei pazienti mielolesi presenta una sintomatologia ansiosa e depressiva (Cairns et al., 1996; Scivoletto et al., 1997) e il 20-30% soffre di altre forme di distress psicologico (Radniz et al., 2000; Wilder, 2006)

Nella mielolesione l'intensità del dolore è stata correlata a un aumento nei livelli d'ansia (Richards et al., 1980).

A supporto di questo dato, Nicholson e colleghi (2009), confrontando soggetti mielolesi, con sintomatologia ansiosa e depressiva, con mielolesi senza comorbidità psicopatologica, riscontrarono una differenza staticamente significativa nell'intensità del dolore, che risultava maggiore proprio nel gruppo costituito dai mielolesi con sintomi psicopatologici (Nicholson et al., 2009).

Nonostante le numerose evidenze, ancora oggi la relazione tra dolore e ansia necessita di ulteriori approfondimenti e, inoltre, non è ben chiaro se i due aspetti coesistano o l'uno sia fattore predisponente nei confronti dell'altro.

Secondo altre ricerche, la sintomatologia ansiosa è correlata al dolore spontaneo piuttosto che a quello evocato: pazienti mielolesi con dolore continuativo registrano punteggi alla HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) maggiori rispetto a soggetti con dolore intermittente o del tutto assente (Norrbrink et al., 2005).

Anche per la depressione sono state avanzate numerose ipotesi riguardanti la relazione con il dolore cronico da mielolesione.

Cairns e colleghi (1996), hanno analizzato tale legame durante il decorso ospedaliero di un gruppo di 68 pazienti mielolesi: ciò che è stato riscontrato è che, mentre all'accettazione, il dolore e i sintomi depressivi non risultavano correlati, alla dimissione dal ricovero i due aspetti registravano una forte correlazione.

Inoltre, il dolore esercitava un'influenza sulla depressione molto maggiore rispetto a quanto potesse influire quest'ultima sulla percezione dolorifica: da quanto evidenziato, quindi, questo studio dimostra che la relazione tra depressione e dolore cambia nel corso del tempo e che intervenendo sul dolore è possibile ottenere risultati significativi anche a livello della dimensione psicopatologica (Cairns et al., 1996).

### **2.3.2 Applicazione della psicofisica nel dolore Neuropatico della Lombosciatalgia cronica e relazione con la presenza di psicopatologia**

Quello della lombosciatalgia (chiamata anche chronic low back pain o CLBP) è un quadro di dolore cronico molto diffuso, la cui incidenza nel corso della vita (lifetime) si assesta intorno al 70%- 80%, e i cui meccanismi patogenetici non sono stati, ancora, del tutto chiariti (Andersson, 1999).

Le cause originarie sono rappresentate soprattutto dallo spostamento, dall' asse centrale in sede lombare di una o più vertebre: ciò è quello che avviene nella spondilolistesi, caratterizzata proprio da uno spostamento delle vertebre in avanti, e nella stenosi, dove il dolore è conseguenza di un restringimento del canale vertebrale (O'Sullivan, 2005).

Di per sé questa condizione non è cronica, e nella maggior parte dei casi, andrà incontro a una risoluzione nell'arco di 4 settimane (O'Sullivan, 2005).

Nonostante ciò in alcuni pazienti questa condizione passa dall' essere acuta a cronica, a causa di alcuni meccanismi patogenetici, come, tra i più probabili, la sensibilizzazione centrale (Staud, 2011).

Anche nella CLBP è difficile discriminare tra processi neuropatici periferici e centrali: sicuramente la compressione, oltre a determinare un'iperalgia primaria legata al processo infiammatorio a livello del tessuto, determina, un' iperalgia a livello dei nocicettori periferici e alterazioni nel meccanismo di scarica del nervo (ectopia), interessato dalla lesione.

Questi sono processi neuropatici periferici che, con il passare del tempo, vengono sostenuti anche da meccanismi di natura centrale (Staud et al., 2012).

Indagini psicofisiche hanno dimostrato che i pazienti con lombosciatalgia cronica riportano un' iperalgia meccanica rispetto ai soggetti di controllo: fenomeno che, come descritto in precedenza, potrebbe riflettere tanto una disfunzione periferica quanto un' alterazione centrale, ma che non sembra essere il meccanismo specifico della CLBP.

In questi pazienti la sensibilizzazione centrale è testimoniata da soglie dolorifiche più basse e da un aumento di intensità e durata nella percezione del dolore, sia durante che a seguito della stimolazione. (Kobajashy et al., 2009).

Coerentemente con il processo di amplificazione, i soggetti CLBP registrano una diminuzione delle soglie a stimolazioni meccaniche dolorose, non solo a livello lombare, ma anche a livello delle dita, e in altre aree distali rispetto alla sede del dolore originario, probabile segno di un' iperalgia secondaria (Kobajashy et al., 2009; Giesecke et al., 2004; Giesbrecht & Battie, 2005; Wand et al., 2010).

Inoltre i soggetti con CLBP riportano un dolore evocato, intenso, diffuso, e permanente rispetto all' interruzione della stimolazione (Kleibol et al., 1999; Wand et al., 2011).

Secondo alcuni studi la CLBP, confrontata con altre forme di dolore cronico, si associa ad una maggiore presenza di distress (Manchikanti et al., 2002).

Un risultato simile è emerso anche dalla ricerca di Smart e colleghi (2012) nella quale è stato evidenziato che, pazienti lombosciatalgici, registravano un dolore più intenso, una minor qualità di vita, e un maggior livello di ansia, depressione e disabilità- dolore correlata, rispetto a pazienti affetti da dolore nocicettivo (Smart et al., 2012)

Tali dati sono stati confermati anche da ricerche seguenti, dalle quali è emerso che alla somministrazione del QUID (Questionario Italiano del Dolore, De Benedittis, 1987) i pazienti CLBP, rispetto a un gruppo di controllo costituito soggetti con altre forme di dolore cronico,

registravano punteggi maggiori alla valutazione delle dimensioni sensoriali, affettive e valutative del dolore.

Inoltre, dal confronto è emerso che i CLBP mostravano una maggior prevalenza di episodi depressivi nel passato, rispetto ad altre forme di dolore cronico (Ciaramella, 2014)

La correlazione tra dolore cronico lombosciotalgico e sintomatologia depressiva è stata riscontrata in numerosi studi, inducendo a ipotizzare che proprio la depressione sia una delle caratteristiche peculiari che costituiscono il profilo psicopatologico del soggetto con CLBP, insieme a ansia, disturbi correlati a sostanze d' abuso e somatizzazione (Dersh et al., 2001; Mankichanti et al., 2002; Carragee, 2001).

Nonostante i numerosi studi riguardanti la relazione tra psicopatologia e dolore cronico, anche per la CLBP, non è ancora chiaro quale fattore determini l' altro o se siano coesistenti (Main & Waddel, 1998).

A questo proposito riporto uno studio di Manchikanti e colleghi (2002) nel quale gli autori hanno condotto delle valutazioni psicologiche su un campione di 40 soggetti CLBP confrontandoli con un gruppo di controllo costituito da soggetti sani.

I risultati dimostrano che, nel campione sperimentale, la prevalenza di ansia, depressione e disturbi somatoformi era maggiore che in quello di controllo (Manchikanti et al., 2002).

Quelle descritte sono solo alcune tra le tante evidenze che confermano la validità nel considerare la CLBP un fenomeno biopsicosociale, nel quale fattori biologici, sociali e psicologici, interagiscono in maniera dinamica l' uno con l' altro (Dersh et al., 2001).

In altre ricerche è stata indagata la capacità dei fattori psicopatologici nel predire l'efficacia di un intervento riabilitativo: da questo punto di vista però i risultati sono contrastanti, infatti, da una parte, Gatchel e colleghi hanno dimostrato che la presenza di disturbi psichiatrici di Asse I e di asse II del DSM IV (American Psychiatry Association, 2000) non predice la possibilità di rientro al lavoro entro un anno dalla riabilitazione (Gatchel et al., 1994), diversamente dallo studio di Burton e colleghi (1997), dove è stato dimostrato che l'ansia era uno dei principali elementi che potevano incidere sulla quotidianità del paziente e sul ritorno all' attività lavorativa a un anno dalla fine della riabilitazione (Burton et al., 1997).

Nel 2009, Wasan e colleghi hanno esplorato, mediante l' utilizzo del questionario HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, Zigmond & Snaith, 1999), l' impatto della sintomatologia ansiosa sull' effetto analgesico mediato dal blocco del nervo che giunge ai legamenti (MBB, medial branch blocks) su tre campioni di pazienti con lombosciotalgia o dolore al collo, divisi in *High*, *Moderate e Low*, a seconda dell' intensità della percezione ansiosa: come ipotizzato, dai risultati è emerso che sul gruppo *High* l' effetto analgesico era molto inferiore rispetto a quello riscontrato nel gruppo *Low* (Wasan et al., 2009).

Confrontando soggetti affetti da CLBP con un gruppo di controllo senza dolore, Giesbrecht e Battiè (2005) hanno riscontrato che le soglie dolorifiche, indotte da stimolazione pressoria erano molto minori nei soggetti affetti da dolore lombosciotalgico: sulla base di questo risultato gli autori hanno ipotizzato che le differenze riscontrate fossero dovute, non soltanto a fattori biologici, ma anche biopsicosociali (Giesbrecht & Battiè, 2005).

In un'altra ricerca è stata valutata la capacità di modulazione del dolore, da parte del soggetto CLBP, sfruttando la strategia di coping della distrazione: è stato dimostrato che, a differenza di quanto accade per i soggetti sani, il ricorso alla distrazione, in un test per valutare la tolleranza a stimoli freddi (CPM) non sortiva alcun miglioramento della capacità di sopportazione, nel paziente

CLBP confrontato con soggetti sani: questa ricerca evidenzia, quindi che, non solo che le strategie di coping influiscono sulle soglie dolorifiche, ma, che tale influenza nel soggetto CLBP, non è funzionale alla riduzione del dolore.

Secondo gli autori della ricerca, il mancato effetto modulatorio da parte della distrazione potrebbe essere dovuto al fatto che questo tipo di pazienti hanno minori capacità di sopportazione e quindi, necessitano di una maggior quantità di risorse cognitive per ridirezionare il proprio vettore attentivo, così da ottenere una riduzione del dolore. (Johnson & Petrie, 1997).

Tale dato potrebbe essere letto anche alla luce della frequente comorbilità tra CLBP e amplificazione somatica (Sullivan & Katon, 1993): una dimensione psicopatologica e sensoriale legata proprio ad alterazioni dei processi attentivi (Witthöft et al., 2006).

### **2.3.3 Applicazione della psicofisica nel dolore Neuropatico della Distrofia simpatico riflessa e della Causalgia, e relazione con la presenza di psicopatologia**

La distrofia simpatico riflessa è caratterizzata, oltre che da un interessamento del SNC, anche da un'iperattivazione del sistema nervoso autonomo a seguito di una lesione tissutale.

È possibile distinguerne due tipi:

- a) CRPS I: la condizione più diffusa, conosciuta anche come distrofia simpatico riflessa (Reflex Sympathetic Dystrophy o RSD) che si caratterizza, sebbene vi sia un interessamento delle fibre di piccolo calibro, per l'assenza di una lesione del nervo, evidenziata alle comuni indagini neurofisiologiche.
- b) CRPS II: definita causalgia, è la condizione nella quale si registra un chiaro interessamento lesivo del nervo (Stanton-Hicks et al., 1995)

Sono varie e diverse le cause che possono dare origine a entrambi i quadri: traumatiche, post-chirurgiche, da infezioni, da patologie muscolo-scheletriche, etc. (Janig et al., 1991).

Da un punto di vista clinico la CPRS si manifesta attraverso anomalie cutanee (cambiamento di colore e/o sensazione di calore a livello dell' area interessata dal danno), un' eccessiva attività sudomotoria e edemi (Stanton-Hickset al., 1995).

Grazie all' utilizzo di stimolazioni termiche, nell' ambito dei QST, è stato possibile rilevare che i soggetti CPRS registrano un' iperalgesia al freddo così come un' allodinia sia a stimoli caldi che freddi (Dotson, 1997).

Gli studi riguardanti le funzioni sensoriali di questi pazienti hanno evidenziato che sia nella CRPS I che nella CRPS II si evidenziano dei deficit a livello della sensibilità (Rommel et al., 2001).

Nello studio di Rommel e colleghi (2001) i soggetti con CRPS sono stati analizzati, attraverso tecniche QST, in cinque aree differenti: i risultati hanno evidenziato che almeno la metà dell' intero

campione registrava deficit sensoriali generalizzati, diffusi all'interno dell'emisoma in cui aveva sede la lesione (Rommel et al., 2001).

In effetti una delle caratteristiche peculiari della CRPS, che ha indotto gli autori a descriverla come sindrome neuropatica, è proprio la presenza di segni e sintomi diffusi, rispetto all'area del danno (Oaklander et al., 2006).

I soggetti con deficit sensoriali generalizzati erano anche coloro che riportavano una maggior allodinia e iperalgesia a stimoli meccanici, rispetto a coloro i cui deficit erano circoscritti alla sede di lesione (Rommel et al., 2001).

Sempre nel medesimo studio, sottoponendo entrambi i gruppi a interviste semi-strutturate per la rilevazione di sintomi psicopatologici, non sono emerse differenze statisticamente significative (Rommel et al., 2000).

Da un punto di vista psicopatologico, frequentemente i pazienti con CRPS riportano elevati livelli di depressione e stress (Bruehl & Chung, 2006); a questo proposito Schrag e colleghi (2004) hanno riscontrato, in un campione di pazienti affetti da CRPS e distonia, che almeno l'85% presentava disturbi dello spettro depressivo, il 42% disturbi dissociativi e il 58% sintomi ansiosi (Schrag et al., 2004).

Ma, anche in questo caso, come per altre condizioni croniche, non è ancora chiaro in che modo i due fattori, dolore e psicopatologia, interagiscano l'uno con l'altro.

Secondo alcuni autori vi è una coesistenza: ad esempio, Huge e colleghi ritengono che il fattore psicologico insieme al dolore spontaneo e alla disabilità, siano tutte conseguenze del danno a livello periferico (Huge et al., 2011).

Sulla base di queste evidenze, De Mos e colleghi (2010) hanno rilevato che il fattore psicologico gioca un ruolo importante nel mantenimento del dolore: ciò vuol dire che ansia e depressione non sono solo una conseguenza della lesione ma interagiscono con i meccanismi di base della percezione dolorifica.

Inoltre, pazienti con psicopatologia preesistente al danno periferico, avranno un rischio maggiore di soffrire più a lungo rispetto a soggetti senza comorbidità psicopatologica (De Mos et al., 2010).

Come descritto, al di là delle loro differenze, la mielolesione, la CRPS e la CLBP, così come molte altre sindromi da dolore neuropatico centrale e periferico, correlano con aspetti psicopatologici.

In base a questo assunto Poliakov & Toth (2011), confrontando pazienti neuropatici con e senza dolore associato, sono giunti a due conclusioni: l'intensità del dolore è l'unica variabile in grado di predire l'impatto della condizione neuropatica sulla dimensione psicologica, e l'eziologia della sindrome non influisce sul livello di dolore associato (Poliakov & Toth, 2011).

Tali risultati sembrano supportare l'importanza dei meccanismi eziopatogenetici che, essendo trasversali ai vari quadri eziologici periferici, potrebbero costituire la chiave di volta nella comprensione dell'interazione tra dolore percepito, indipendentemente dalla causa, e aspetti psicopatologici.

## **Parte II**

### **Sezione sperimentale**

#### **3. Obiettivo**

Lo studio ha come obiettivo principale la valutazione di alcuni parametri psicofisici in un campione di soggetti con dolore neuropatico.

Obiettivi secondari sono:

- a) verificare se i parametri psicofisici si differenziano in base alla sede di insorgenza del dolore neuropatico, a questo proposito il campione è stato distinto in due gruppi: dolore centrale e dolore periferico.
- b) verificare quanto i parametri psicofisici possano modificarsi in relazione alla presenza di sintomi psicopatologici.

#### **4. Ipotesi della ricerca e Disegno dello studio**

Come abbiamo riportato precedentemente il dolore neuropatico può presentarsi in numerosi e diversi aspetti: pazienti con lo stesso tipo di lesione a livello del tessuto nervoso riportano, frequentemente, caratteristiche diverse del proprio dolore manifestandosi con intensità e qualità diverse.

Questo studio rappresenta una parte di una ricerca ben più ampia, in cui soggetti mielolesi vengono valutati con tecniche psicofisiche prima, immediatamente e dopo e 6 mesi dal termine di un percorso riabilitativo che include una riabilitazione fisica, psicologica cognitivo-comportamentale, e terapia con autoipnosi.

Nella seguente trattazione, tuttavia, verranno riportati i soli risultati relativi alla valutazione baseline (prima dell'inizio del percorso riabilitativo) in quanto l'intento è proprio quello di analizzare i dati relativi alle valutazioni psicofisiche ed all'influenza che alcune variabili psicopatologiche esplorate possano esercitare sulle soglie percettive, con possibili ricadute sul successivo percorso riabilitativo.

Il responsabile dell'ampia ricerca, della quale questo studio fa parte, è il prof. Giancarlo Carli, fisiologo di Siena, ma vede la collaborazione di più centri.

È a lui che si rimanda per la sottomissione del protocollo al comitato Etico (attualmente in corso di approvazione).

Il campione dei mielolesi è stato valutato nell'arco di 7 mesi, da Novembre 2013 a Maggio 2014.

Come precedentemente riportato, i dati fanno riferimento alla valutazione baseline, ad eccezione di un soggetto che alla prima sessione valutativa non è stato in grado di discriminare nessun tipo di stimolazione: tuttavia l'acquisizione dei dati psicofisici è stata possibile al termine della riabilitazione fisica e cognitiva.

Il gruppo di controllo con dolore neuropatico periferico è composto da soggetti afferiti presso il centro di terapia del dolore dell'azienda ospedaliero-universitaria pisana: ognuno di loro è stato valutato attraverso le medesime procedure adottate nei confronti del gruppo di mielolesi.

## **5. Materiali e Metodi**

### **5.1 Selezione del Campione**

Lo studio, attualmente in corso, per la sua complessità e per il trattamento così articolato, ha comportato fino ad ora il reclutamento di gruppi costituiti da pochi soggetti.

Il campione esaminato fino ad ora (N=28) è composto da 15 soggetti mielolesi con dolore neuropatico centrale tra i quali 11 maschi e 4 femmine e 13, 9 femmine e 4 maschi, affetti da dolore neuropatico di origine periferica: 3 soggetti lombosciatalgici, 2 con lesione periferica, 4 con dolore muscolare e componente neuropatica, 2 con CRPS, 2 con dolore neuropatico facciale.

Per la diagnosi delle sindromi dolorose, ci siamo riferiti ai criteri diagnostici ed alla classificazione IASP (Merskey & Bogduck, 1994)

Tutti i soggetti hanno fornito il consenso informato ad essere valutati mediante tecniche psicofisiche e al trattamento e pubblicazione dei propri dati e delle proprie foto a scopo di ricerca.

.

## 5.2 Strumenti e Procedure

### 5.2.1 Scheda clinico-anamnestica o Case-Report Form (CRF)

Il CRF è una scheda di valutazione suddivisa in due sezioni: clinico-anamnestica e semeiotica.

La sezione clinico-anamnestica contiene

- a) Dati anamnestici del paziente: Il nome e cognome del soggetto, sostituito da una sigla, data di nascita, nazionalità, convivenza, stato civile, anni di scolarità e stato sociale.
- b) Informazioni relative al dolore: data dell' incidente, di inizio del dolore, e il punteggio VAS o NRS al momento dell' esame.
- c) Punteggi: in questa sezione sono riportati i punteggi relativi al Multidimensional Pain Inventory (MPI), Somatosensory Amplification Scale (SSAS), Toronto Alexithymia scale (TAS), General Health Questionnaire-12 (GHQ-12); In questa trattazione saranno presi in considerazione i dati relativi alla SSAS e GHQ-12
- d) Aspettativa di analgesia: Questa dimensione è indagata chiedendo al paziente da quale tipo di trattamento (casuale, trattamento farmacologico, stimolazione trans-magnetica e terapia riabilitativa) e in che misura, da 0 a 10, ritiene che dipenda il miglioramento del proprio dolore.

Nella sezione semeiotica sono contenuti tutti i dati relativi all' indagine semeiotica come:

- a) Localizzazione del dolore e di aree allodiniche e iperalgesiche grazie a modelli raffiguranti il corpo umano.
- b) Dati relativi alla valutazione psicofisica:
  - data dell' esame
  - sede del dolore e area contro laterale selezionata
  - punteggio alla VAS o NRS
  - punteggio al test Von Frey, sia per l' area del dolore che per quella controlaterale
  - punteggi del QST alle stimolazioni sensoriali e dolorose sia al caldo che al freddo
  - punteggi all' algometro sia per l' area del dolore che per quella controlaterale
  - valore relativo al DNIC.

All' interno del nostro studio sono stati utilizzate solo alcune parti del CRF: dalla sezione clinico-anamnestica non è stata presa in considerazione l'aspettativa di analgesia, mentre dalla sezione semeiotica non è stato fatto alcun riferimento ai punteggi al test Von Frey e all'algotmetro.

### 5.2.2 Semeiotica del dolore neuropatico

L'obiettivo di questo esame qualitativo è quello, attraverso l'esplorazione corporea del paziente, di individuare i segni e sintomi positivi e negativi tipici della condizione neuropatica.

L'analisi consta

- a) Dell'osservazione diretta dell' area dolorifica al fine di evidenziarne anomalie relative al colore e alla temperatura (esame ispettivo)
- b) L'utilizzo di un pennello il cui strofinio permette di rilevare aree allodiniche in base al tipo di risposta del paziente
- c) L'utilizzo della punta di un ago per rilevare le aree iperalgesiche

Quest'esplorazione è supportata da

- a) **LANSS scale** (Leeds assessment of Neuropathic Symptoms and Sign Pain Scale, Bennet, 2001) per la valutazione del dolore neuropatico

Essa si divide in due parti: la prima è costituita da 5 domande relative alle sensazioni che il soggetto ha provato durante l' ultima settimana in relazione al proprio dolore; il punteggio massimo è di 16 (assoluta certezza della presenza di dolore neuropatico).

La seconda fa riferimento alla presenza di allodinia e iperalgesia, indici di disfunzione sensoriale, valutabili attraverso la stimolazione con il pennello e con l' ago.

La somma dei risultati della prima e della seconda parte determina un punteggio totale: se maggiore di 12 (cut-off) indica che i meccanismi neuropatici probabilmente contribuiscono al dolore del paziente.

### 5.2.3 Valutazione clinica e psicologica del dolore

Gli strumenti di valutazione clinica utilizzati sono stati

#### **VAS (Visual Analogue Scale)** (Ferreira-Valente et al., 2011)

È costituita da una linea cromatica orizzontale o verticale dalla tonalità crescente, i cui estremi vanno dall' assenza di dolore, rappresentata dal punteggio 0, al massimo dolore immaginabile, equiparato al valore 10 (Price, 1999)

Nello studio la somministrazione della VAS è disposta all' inizio dell' assessment, al termine dell' analisi semeiotica e all' inizio e alla fine di ogni esame psicofisico

#### **QUID** (Questionario italiano del dolore, De Benedittis, 1987)

Il QUID, insieme alla LANSS, rappresenta uno degli strumenti grazie ai quali poter ottenere il maggior numero possibile di informazioni, relative al tipo di dolore del paziente.

Si tratta dell' adattamento italiano del McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack, 1975)

È costituito da una lista di 42 aggettivi suddivisi in 4 categorie e 16 sottoclassi.

Le quattro classi principali sono:

- 1) Sensoriale (S, sensorial): all' interno sono presenti descrittori che fanno riferimento alle qualità sensoriali del dolore, in termini di proprietà spaziali, temporali, termiche, etc.;
- 2) Affettiva (A, affective): costituita da parole che descrivono le qualità affettive, in termini di tensione, paura e reazioni autonome che sono parte dell' esperienza dolorosa
- 3) Valutativa (E, evaluative): insieme di parole, a carattere valutativo, che descrivono l' intensità e una globale impressione soggettiva dell' intera esperienza dolorosa;
- 4) Mista (M, mixed)

Le 16 sottoclassi sono contrassegnate dall' iniziale, in inglese, della classe di appartenenza (S, A, E, M) e dal numero progressivo di sottoclasse.

Ciascuna sottoclasse è costituita da un numero variabile (da 2 a 5) di descrittori disposti in ordine crescente di intensità, con un intervallo statisticamente significativo ( $p < 0,005$ ) ed ai quali si fa corrispondere un punteggio ordinale.

Il PRIr (Pain Rating Index rank) si riferisce alla posizione ordinale che ciascuno dei predittori prescelti dal soggetto occupa all' interno della sottoclasse di appartenenza.

Il PRIRC (Pain Rating Index rank coefficient) si riferisce al coefficiente ordinale (o di rango) di utilizzazione dei singoli descrittori per ogni sottoclasse ed è il tipo di scoring utilizzato in questo studio.

Il NWC (Number of Word Chosen) corrisponde al numero complessivo di parole scelte dal soggetto per descrivere il dolore.

Il PPI (Present Pain Intensity) indica l' intensità del dolore presente al momento della compilazione del questionario e viene espressa dal punteggio corrispondente all' aggettivo scelto dal soggetto su una scala a 5 punti

Il Quid, inoltre, permette di valutare la presenza di sintomi collaterali e di valutare la qualità del sonno, dell' alimentazione e del livello di attività (De Benedittis et al., 1988)

La valutazione psicologica è stata condotta attraverso la somministrazione dei seguenti questionari autovalutativi

**SSAS** (Somatosensory Amplification Scale, Barsky, et al., 1990)

L'obiettivo di questo strumento è quello di quantificare la tendenza del soggetto all' amplificazione somatosensoriale, vale a dire la tendenza a esperire sensazione somatiche intense, nocive e disturbanti (Barsky, 1990)

È costituito da 10 affermazioni per ognuna delle quali è disposta una scala Likert (0= "mai" 1= "un poco" 2= "moderatamente", 3= "quasi sempre", 4= "sempre").

Maggiore è il punteggio ottenuto (il massimo è 40) maggiore sarà la tendenza all' amplificazione del paziente.

**GHQ- 12** (General Health Questionnaire, Bellantuomo, 1987)

Lo scopo del questionario sulla salute è quello di valutare lo stato di salute del paziente ed evidenziare l' eventuale presenza di aspetti e sintomi indicativi di un distress o di un disagio, che potrebbero aggravare la condizione clinica del paziente.

È costituito da 12 domande, relative alle ultime settimane, per ognuna dei quali è disposta una scala Likert a 4 punti.

**HADS** (Hospital Anxiety and Depression Scale, Zigmond & Snaith, 1999)

Questa scheda di valutazione permette di rilevare la presenza di sintomi ansiosi e depressivi in ambito ospedaliero.

È costituito da 14 items per ognuno dei quali è predisposta una scala Likert con 4 differenti risposte (da 0= assenza del sintomo a 3= massima gravità).

L'assegnazione del punteggio parte da un minimo di 0, assenza del sintomo, a un massimo di 3, rappresentativo della massima espressione del sintomo.

Lo scoring si basa sulla suddivisione delle affermazioni in due scale: quella per la valutazione dell' ansia e quella per l' analisi dei sintomi depressivi, ognuna costituita da 7 affermazioni.

Il grande vantaggio offerto da questo strumento è la mancanza, di riferimenti a sintomi somatici depressivi, la cui presenza, specie in ambito ospedaliero può determinare falsi positivi (Ciaramella & Poli 2001).

Per l' esplorazione della depressione, infatti, 5 items su 7 descrivono aspetti correlati all'anedonia. La somma del punteggio ottenuto alla scala ansia e quello ottenuto alla scala depressione, permettono di ottenere un punteggio totale rappresentativo delle condizioni del soggetto nell' ultima settimana.

## 5.2.4 Valutazione psicofisica

Le valutazioni psicofisiche di seguito elencate sono state svolte per ciascun soggetto, nell'area corporea in cui veniva riferito il dolore ed in un'area di controllo esente da percezione dolorifica.

**TSA-II** (Thermal Sensory Analyzer; Medoc Advanced Medical Systems, Durham, NC)

Il TSA-II è un analizzatore neurosensoriale, controllato da un computer, in grado di generare e documentare le risposte a stimoli termici altamente ripetibili, come il calore, il dolore, il dolore indotto da freddo o da caldo.

La prova sensoriale TSA-II interessa sia le piccole fibre ( $A\delta$  e C), nonché fibre di grosso calibro (fibre  $A\beta$ ), ed è utilizzato per identificare la soglia del dolore termico in varie applicazioni cliniche e di ricerca.

In condizioni normali, soglie di dolore allo stimolo termico freddo rientrano tra i  $9^{\circ}$ - $12^{\circ}$  C, mentre quelle per il caldo tra i  $44^{\circ}$  -  $47^{\circ}$  C.

La procedura è simile a quella impiegata in test di routine come esami all'occhio e l'udito, dove i pazienti sono invitati a rispondere a stimoli visivi o uditivi.

Il test sensoriale viene eseguito applicando un thermode TSA-II sulla pelle del paziente al fine di riscaldare o raffreddare la sede di applicazione.

Ai pazienti viene richiesto di rispondere agli stimoli di temperatura premendo un pulsante: la soglia sensoriale viene registrata automaticamente rispetto ad un dato normativo di pari età.

Il thermode ha una superficie  $30 \times 30$  mm ed è costituito da due lamine: quella più esterna è composta da uno strato sottile a rapido riscaldamento e da due sensori termici elettronici che rilevano la temperatura cutanea di applicazione.

La seconda lamina è costituita dalla sostanza di Peltier, un elemento capace di riscaldarsi e raffreddarsi molto velocemente.

La temperatura base di stimolazione è fissata a  $32^{\circ}$ C, con un incremento di  $1^{\circ}$ C al secondo; il range di stimoli termici è compreso tra  $0^{\circ}$ C e  $50^{\circ}$ C.

Il thermode è posizionato inizialmente sull'area di controllo sulla quale vengono erogate, con un intervallo di tempo di 10 secondi, l'una dall'altra, 4 diverse sequenze di stimoli caldi e freddi.

Alle prime due sequenze, rispettivamente costituite da 4 input freddi e da 4 input caldi, è richiesto che il paziente reagisca, premendo un bottone, non appena percepisce la sensazione termica.

Le stimolazioni seguenti sono erogate attraverso 2 sequenze, ognuna costituita da 3 stimoli termici, rispettivamente freddi e caldi.

Il paziente bloccherà l'elicitazione della stimolazione appena percepirà una sensazione dolorifica (soglia)

Lo stesso procedimento è eseguito nell'area in cui il soggetto riferisce dolore.

Il calcolo delle soglie per ogni serie è resa possibile dal Metodo dei Limiti (Zambianchi, 1994).

Dall'applicazione del TSA II si ottiene:

- La media delle soglie sensoriali alla stimolazione da freddo: è registrata nel primo gruppo di stimoli ed è indicata come Cold Sensation Threshold (CST)
- La media delle soglie sensoriali alla stimolazione da caldo: è registrata nel secondo gruppo di stimoli ed è indicata come Warm Sensation Threshold (WST)
- La media delle soglie dolorifiche alla stimolazione da freddo: è registrata grazie nel terzo gruppo di stimoli ed è indicata come Cold Pain Threshold (CPT)
- La media delle soglie dolorifiche alla stimolazione da caldo: è registrata nel quarto gruppo di stimoli ed è indicata come Heat Pain Threshold (HPT)

### **Il paradigma del DNIC (Diffuse noxious inhibitory control)**

Questo tipo di test psicofisico permette di valutare l'efficienza dei sistemi di modulazione discendenti (Granovsky, 2013).

L'esame consiste nel sottoporre il paziente a uno stimolo condizionante nocicettivo, contemporaneamente alla presenza di un altro stimolo dolorifico.

Nello studio presentato il paziente è invitato a immergere un'area corporea esente da dolore in acqua a temperatura di 46.5° C, e a riferire ogni 10 secondi per tre volte, l'intensità del dolore percepita.

A questo punto un thermode TSA II, applicato precedentemente sulla stessa area dolorifica del paziente già precedentemente valutata, genera tre stimolazioni termiche calde alle quali il soggetto deve rispondere, premendo un bottone, appena ha la percezione di una sensazione dolorifica.

L'attenzione del paziente è rivolta interamente verso il thermode, nonostante la contemporanea presenza dello stimolo condizionante.

La media delle soglie dolorifiche, registrate al termo stimolatore, in questa fase, come quelle precedenti il condizionamento, rappresenta la Heat Pain Threshold.

La differenza tra la Heat Pain Threshold ottenuta al DNIC e quella ottenuta precedentemente al TSA II, senza il condizionamento, offre come risultato un indice delle capacità di modulazione del soggetto: maggiore è il valore maggiore sarà l'efficacia del sistema inibitorio del paziente.

### **Il paradigma del Wind up**

L'esame del Wind-up permette di valutare il fenomeno della sommazione temporale (Arendt-Nielsen, 1994).

Nello studio la valutazione del Wind-up è condotta attraverso l'utilizzo del TSA II collegato a un thermode di dimensioni 30x30 mm.

In un esperimento preliminare è rilevata, per ogni paziente, la temperatura necessaria affinché il soggetto percepisca, ad una stimolazione con thermode caldo, un dolore di intensità 6.

Una volta fissata tale temperatura il paziente è sottoposto a una sequenza di stimoli caldi a frequenza prefissata: la somministrazione avviene mediante l' applicazione del thermode nell'area dolorifica.

Al termine di ogni stimolazione il soggetto riferisce il livello del proprio dolore mediante l' utilizzo di una scala 0-10, dove 0 rappresenta l' assenza di dolore e 10 il massimo dolore possibile.

Il test consta di 10 input termici identici tra loro: ogni stimolo parte dalla temperatura di 0°C, raggiunge, in 0.5 secondi, il valore termico precedentemente individuato, la cui durata è di 0.5 secondi (plateau time) per poi decrescere, fino a ritornare, in 0.5 secondi alla temperatura basale di 0 °C seguendo un andamento curvilineo,

La valutazione del dolore indotto viene attuata alla fine di ogni singola stimolazione.

L'incremento nei punteggi, nonostante gli stimoli siano identici tra loro è indice della presenza di sommazione temporale.

## **6. Analisi statistiche**

Le analisi statistiche sono state effettuate mediante il software SPSS 19.

Dopo una prima valutazione delle frequenze, dei valori medi e delle deviazioni standard, una prima analisi dei dati è stata effettuata mediante il Kolmogorov-Shirnov Normality Test (k-s Normality test) in cui si è evidenziato che il campione non presentava una distribuzione normale: tale risultato è da attribuirsi probabilmente alla scarsa numerosità campionaria.

Per questo motivo, i dati sono stati trasformati in ranghi, affinché si potessero applicare analisi parametriche oltre che non parametriche

Sono state applicate analisi non parametriche come il test di Mann Whitney, per indagare le differenze fra i soggetti con dolore neuropatico ad eziopatogenesi centrale ed ad eziopatogenesi periferica.

Inoltre è stata applicata l'analisi ANOVA per misure ripetute utilizzando il valore dei dati trasformati in ranghi per la valutazione del wind up.

Una valutazione delle correlazioni tra le variabili, è stata attuata mediante l'applicazione dell'analisi non parametrica di correlazione di Spearman.

Per verificare se nel campione totale si potesse riscontrare una differenza tra le soglie nella sede del dolore e di controllo, è stata applicata l' analisi per ranghi di Wilcoxon.

Si tratta di un test non parametrico di verifica delle ipotesi, utilizzato per confrontare campioni collegati o misure ripetute su un singolo gruppo, allo scopo di verificare se le medie di rango differiscono in maniera statisticamente significativa (per esempio può essere utilizzato per valutare coppie di differenze)

Il test di Wilcoxon è un test alternativo al t-Student per dati appaiati, al t-test per coppie associate, o al t-test per campioni dipendenti quando la popolazione non ha una distribuzione normale.

Nello studio, i livelli di significatività considerati nelle varie analisi statistiche sono:  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.0001$ .

## 7. Risultati

### 7.1 Descrizione ed analisi dei dati relativi al Campione Generale

In questa prima sezione sono riportati i dati che descrivono il campione generale:

- nelle sue caratteristiche socio-demografiche: età, sesso, istruzione, livello socio- economico e stato civile.
- In base alle caratteristiche del dolore e ai risultati ottenuti ai vari test psicofisici
- In base alla dimensione psicologica esplorata tramite la somministrazione dei questionari

**Tabella n.1: Descrittiva generale delle caratteristiche socio demografiche**

Variabili Campione	N° soggetti		N° soggetti	%	xM	Ds
età	28				54,60	14,07
Sesso	28	M	15	53%		
		F	13	46%		
stato civile	22	Coniugato/a	12	52%		
		Celibe/Nubile	5	21%		
		Divorziato/a	5	21%		
		Vedovo/a	1	4%		
stato sociale	21	Basso	3	14%		
		Medio	13	61%		
		Alto	5	23%		
Istruzione (in anni)	22				10,95	5,02

Legenda: N.Soggetti: numero soggetti; %:percentuale di presenza della variabile; Xm:media; Ds:deviazione standard

Dalla tabella emerge che il campione totale (N= 28) è costituito prevalentemente da uomini (53%), coniugati (52%) con uno stato sociale di livello medio (61%) e con un livello d'istruzione pari a 10 anni di scolarità.

**Tabella n.2: Descrittiva generale delle caratteristiche qualitative del dolore e risultati dei test psicofisici**

Variabili Campione	N° soggetti	xM	Ds
Tempo trauma (mesi)	25	83,40	88,19
tempo dolore (mesi)	25	76,60	92,56
CSTSA th(°C)	26	22,82	9,11
WSTSA th(°C)	26	38,38	4,31
CPTSA th(°C)	25	12,93	9,01
HPTSAth(°C)	25	45,61	4,10
CSTSA th 1(°C)	23	26,95	2,94
WSTSA th 1(°C)	23	36,13	4,00
CPTSA th 1(°C)	23	12,08	8,43
HPTSAth 1(°C)	23	45,30	3,37
wind up 1	16	6,59	1,76
wind up 2	16	6,09	1,55
wind up 3	16	6,34	1,37
wind up 4	16	5,93	2,11
wind up 5	16	6,15	2,46
wind up 6	15	5,90	2,28
wind up 7	14	6,10	2,60
wind up 8	13	6,73	2,06
wind up 9	12	6,54	2,06
wind up 10	10	5,90	2,06
DNIC diff.	13	2,77	2,19

Legenda: tempo trauma: tempo intercorso dal trauma, calcolato in mesi; tempo dolore: tempo intercorso dall'insorgenza del dolore, calcolato in mesi; CSTSAth: soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold); WSTSAth: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold); CPTSAth: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold); HPTSAth: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold); CSTSAth1: soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold) nell'area di controllo; WSTSAth1: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold) nell'area di controllo; CPTSAth1: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold) nell'area di controllo; HPTSAth1: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold) nell'area di controllo; Dnic diff: DNIC differenza della soglia dolorifica tra valore pre e post condizionamento ad una stimolazione calda.

Analizzando i dati nella tabella 2 emerge che il periodo medio intercorso dal trauma al momento della valutazione è di circa 83 mesi (equivalenti a 6 anni) mentre quello dalla manifestazione del dolore è di 76 mesi.

Le medie delle soglie dolorifiche al freddo equivalgono a 12,9 °C e 12,08 °C rispettivamente nell'area del dolore e in quella di controllo.

Quasi sovrapponibili sono anche le medie relative alle soglie dolorifiche al caldo (45,6 °C per l'area del dolore e 45,3 °C per quella di controllo).

Emerge, inoltre, che la soglia sensoriale al caldo è maggiore nell' area del dolore diversamente dalla soglia sensoriale al freddo che registra un aumento nella sede di controllo.

Dall'analisi dei valori associati alla misurazione del wind up, si evidenzia una variazione della percezione alla stimolazione dolorosa che non segue una curva crescente, come ci si dovrebbe aspettare.

Distinguendo il campione in base al sesso e valutando le differenze nelle variabili esplorate in base ad esso, non è stato evidenziato alcun risultato statisticamente significativo

**Tabella n.3: Descrittiva generale delle valutazione del dolore clinico e delle dimensioni psicopatologiche**

Variabili Campione	Scale	N° soggetti	Xm	Ds
Vas		24	4,25	2,92
QUID	Dimensione Sensoriale	19	0,36	0,21
	Dimensione Affettiva	19	0,30	0,29
	Dimensione Valutativa	19	0,32	0,29
	Dimensione Mista	19	0,38	0,32
	Dimensione Totale	19	0,34	0,25
LANSS	LANSS Sezione A	21	8,28	4,2
	LANSS Allodinia	20	1,20	1,5
	LANSS Iperalgesia	20	1,35	1,53
	LANSS Totale	20	10,45	5,62
HADS	HADS Ansia	16	7,87	3,68
	HADS Depressione	16	6,12	3,68
	HADS Totale	16	14,00	5,85
SSAS		22	18,22	7,43
GHQ 12		19	5,15	2,91

Legenda: Quid sens: Quid scala dimensione Sensoriale (Sensorial); Quid Affect: Quid scala dimensione affettiva (Affective); Quid Eval: Quid scala dimensione valutativa (Evaluative); Quid Mix: Quid scala dimensione Mista (Mix); Quid Tot: Quid Totale (Total) ; Al Lanss: Lanss sezione A; Al Lanss: Lanss scala Allodinia; Hyp Lanss: Lanss scala Iperalgesia (Hyperalgesia); Tot Lanss: Lanss Totale; Hads Anx: Hads dimensione Ansia (Anxiety); Hads Dep: Hads dimensione Depressione (Depression); Hads Tot: Hads Totale (Total);

Nella tabella si osserva che, all' interno del QUID la dimensione Mista presenta la media maggiore. Per quanto riguarda la LANSS la sezione relativa all' esplorazione dell' iperalgesia ha un valore medio maggiore rispetto a quello riferito alla sezione allodinia.

Infine si può notare che la scala HADS per la valutazione dei sintomi ansiosi presenta una media più alta rispetto a quella della scala per l'esplorazione dei sintomi depressivi

Le correlazioni sono presentate suddividendo le variabili all'interno di tre gruppi:

- Variabili sociodemografiche
- Variabili psicofisiche
- Variabili psicologiche

Nello studio i livelli di significatività considerati nelle varie analisi statistiche sono:  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.0001$ .

**Tabella n. 4: Correlazioni delle variabili psicofisiche e cliniche con le variabili sociodemografiche**

Variabili Campione	Età	istruzione	trauma tempo	dolore tempo
Età	1,00	-0,34	0,48	0,06
Istruzione (anni)	-0,34	1,00	0,25	0,15
trauma tempo (mesi)	0,04	0,25	1,00	<b>0,93<sup>***</sup></b>
dolore tempo (mesi)	0,06	0,15	<b>0,93<sup>***</sup></b>	1,00
CSTSath (°C)	-0,26	-0,16	-0,18	-0,08
WSTSath(°C)	-0,04	-0,19	<b>0,44<sup>*</sup></b>	0,37
CPTSath(°C)	<b>-0,44<sup>*</sup></b>	-0,07	0,02	0,02
HPTSath(°C)	0,36	0,2	0,16	0,15
CSTSath 1(°C)	-0,01	0,15	-0,02	-0,07
WSTSath 1(°C)	-0,26	0,27	0,25	0,25
CPTSath 1(°C)	-0,17	0,11	0,28	0,18
HPTSath 1(°C)	0,06	0,23	0,01	0,01
DNIC diff.	-0,06	0,06	-0,16	-0,21
VAS	0,07	-0,07	0,21	0,23
QUID SENS	-0,17	-0,23	<b>0,44<sup>*</sup></b>	<b>0,54<sup>**</sup></b>
QUID AFFECT	-0,03	-0,31	<b>0,39<sup>*</sup></b>	<b>0,43<sup>*</sup></b>
QUID EVAL	-0,08	-0,27	<b>0,41<sup>*</sup></b>	<b>0,49<sup>*</sup></b>
QUID MIX	0,00	-0,34	0,38	<b>0,42<sup>*</sup></b>
QUID TOT	-0,13	-0,30	<b>0,44<sup>*</sup></b>	<b>0,52<sup>**</sup></b>
LANSS A	0,01	<b>-0,55<sup>**</sup></b>	-0,06	-0,05
AL LANSS	0,15	-0,28	0,05	-0,07
HYP LANSS	-0,03	-0,03	0,20	0,18
TOT LANSS	0,08	-0,33	0,01	-0,05
HADS ANX	-0,07	0,05	<b>0,63<sup>**</sup></b>	<b>0,53<sup>*</sup></b>
HADS DEP	-0,02	0,14	0,61	0,51
TOT HADS	-0,1	0,08	<b>0,68<sup>***</sup></b>	<b>0,59<sup>**</sup></b>
SSAS	0,04	0,01	0,25	0,14
GHQ 12	0,19	-0,17	<b>0,51<sup>*</sup></b>	<b>0,61<sup>**</sup></b>

La tabella 4 riporta i valori dell' indice di correlazione di Spearman (coefficiente Rho) delle variabili sociodemografiche; Legenda: trauma tempo: tempo intercorso dal trauma,calcolato in mesi; dolore tempo: tempo intercorso dall' insorgenza del dolore, calcolato in mesi; CSTSath: soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold); WSTSath: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold); CPTSath: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold); HPTSath: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold); CSTSath1:soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold) nell'area di controllo;WSTSath1: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold) nell'area di controllo; CPTSath1: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold) nell'area di controllo; HPTSath1: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold) nell'area di controllo; DNIC diff: Dnic differenza della soglia dolorifica tra valore pre e post condizionamento ad una stimolazione calda.; Quid sens: Quid scala dimensione Sensoriale (Sensorial); Quid Affect: Quid scaladimensione affettiva (Affective); Quid Eval: Quid scaladimensione valutativa (

Evaluative); Quid Mix: Quid scala dimensione Mista (Mix); Quid Tot: Quid Totale (Total) ; Al Lanss: Lanss sezione A; Al Lanss: Lanss scala Allodinia; Hyp Lanss: Lanss scala Iperalgesia (Hyperalgesia) Tot Lanss: Lanss Totale; Hads Anx: Hads scala Ansia (Anxiety); Hads Dep: Hads scala Depressione (Depression); Hads Tot: Hads Totale (Total);  $P < 0.05 = *$  ;  $p < 0.01 = **$ ;  $p < 0.001 = ***$ ;  $p < 0.0001 = ****$

Nella tabella 4, si evidenzia una correlazione statisticamente significativa, di segno negativo, tra età e la soglia dolorifica allo stimolo freddo, nell'area d' esplorazione del dolore ( $p < 0.05$ ) ma non si evidenzia alcuna correlazione con l'area senza dolore.

Una correlazione negativa e statisticamente significativa si evidenzia tra la variabile istruzione con la sezione A della LANSS ( $p < 0.01$ ).

Il numero di mesi trascorso dal trauma, correla in maniera statisticamente significativo con diverse variabili:

a) periodo trascorso dall' insorgenza del dolore ( $p < 0.001$ )

b) con la soglia sensoriale al caldo dell' area dolorifica ( $p < 0.05$ )

c) con il totale del GHQ ( $p < 0.05$ ) e con alcune dimensioni del QUID (sensoriale, affettiva, valutativa e totale) ( $p < 0.05$ ) e della HADS, nella scala dell'ansia ( $p < 0.01$ ) e nel totale ( $p < 0.001$ )

Il numero di mesi dall' insorgenza del dolore, così come il tempo trascorso dal trauma, correla con tutte le dimensioni del QUID ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.05$ ), con il punteggio alla scala Ansia ( $p < 0.05$ ) e con quello totale, della HADS ( $p < 0.01$ ), e con il GHQ 12 ( $p < 0.01$ ).

**Tabella n.5a: Correlazioni tra variabili psicofisiche misurate nell' area con dolore e le altre dimensioni indagate**

Variabili Campione	CSTStH	WSTSath	CPTSath	HPTSath
Età	-0,26	-0,04	-0,40*	0,36
istruzione(anni)	-0,16	0,19	-0,07	0,20
trauma tempo(mesi)	-0,18	0,44*	0,02	0,16
dolore tempo(mesi)	-0,08	0,37	0,02	0,15
CSTStH(°C)	1,00	<b>-0,48*</b>	<b>0,44*</b>	-0,24
WSTSath(°C)	<b>-0,48*</b>	1,00	-0,06	<b>0,44*</b>
CPTSath(°C)	-0,06	-0,06	1,00	-0,21
HPTSath(°C)	-0,24	<b>0,44*</b>	-0,21	1,00
CSTSAth 1(°C)	-0,06	0,09	0,20	0,13
WSTSath 1(°C)	-0,02	0,27	<b>0,42*</b>	0,23
CPTSath 1(°C)	0,03	0,30	<b>0,46*</b>	0,17
HPTSath 1(°C)	-0,24	<b>0,41*</b>	0,06	<b>0,47*</b>
DNIC diff.	0,28	-0,19	0,32	-0,21
VAS	-0,23	0,18	-0,14	0,31
Quid SENS	0,03	0,22	0,12	-0,14
Quid AFFECT	-0,10	0,31	0,11	-0,13
Quid EVAL	0,00	0,16	0,01	-0,18
Quid MIX	0,07	0,03	-0,01	-0,25
Quid TOT	-0,20	0,19	0,10	-0,20
LANSS A	-0,20	0,09	0,21	-0,24
AL LANSS	-0,32	0,07	0,04	-0,05
HYP LANSS	-0,17	0,27	0,07	0,15
TOT LANSS	<b>-0,44*</b>	0,32	0,18	0,01
HADS ANX	-0,38	<b>0,41*</b>	-0,07	0,05
HADS DEP	-0,35	0,42	0,07	0,12
TOT HADS	-0,36	<b>0,45*</b>	0,06	0,06
SSAS	-0,22	-0,10	-0,17	<b>-0,46*</b>
GHQ 12	-0,12	0,21	0,04	0,14

La tabella 5a riporta i valori di correlazione di Spearman (coefficiente Rho) delle soglie relative all' area d'esplorazione; Legenda: trauma tempo: tempo intercorso dal trauma, calcolato in mesi; dolore tempo: tempo intercorso dall' insorgenza del dolore, calcolato in mesi; CSTSAth: soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold); WSTSath: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold); CPTSath: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold); HPTSath: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold); CSTSAth1:soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold) nell'area di controllo; WSTSath1: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold) nell'area di controllo; CPTSath1: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold) nell'area di controllo; HPTSath1: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold) area di controllo;DNIC diff. Dnic differenza tra valore pre e post condizionamento della soglia dolorifica ad una

stimolazione calda.; Quid sens: Quid scala dimensione Sensoriale (Sensorial); Quid Affect: Quid scaladimensione affettiva (Affective); Quid Eval: Quid scala dimensione valutativa (Evaluative); Quid Mix: Quid scala dimensione Mista (Mix); Quid Tot: Quid Totale (Total) ; Al Lanss: Lanss sezione A; Al Lanss: Lanss scala Allodinia; Hyp Lanss: Lanss scala Iperalgesia (Hyperalgesia) Tot Lanss: Lanss Totale; Hads Anx: Hads scala Ansia (Anxiety); Hads Dep: Hads scala Depressione (Depression); Hads Tot: Hads Totale (Total);  $P < 0.05 = *$  ;  $p < 0.01 = **$ ;  $p < 0.001 = ***$ ;  $p < 0.0001 = ****$

Osservandola tabella 5a si noterà che la soglia sensoriale al freddo correla negativamente e in maniera statisticamente significativa ( $p < 0.5$ ) con quella al caldo e ( $p < 0.5$ ) con il punteggio totale alla LANSS.

La soglia sensoriale al caldo presenta una correlazione positiva, statisticamente significativa, con la soglia dolorifica a stimoli caldi, sia nell' area d' esplorazione del dolore che quella contro laterale ( $p < 0.5$ ) e con i punteggi alle scala ansia e a quella totale della HADS ( $p < 0.05$ ).

Invece la soglia dolorifica al freddo, nell' area del dolore, non solo è correlata positivamente e in maniera statisticamente significativa a quella nell' area di controllo ( $p < 0.05$ ) ma anche alla soglia sensoriale al freddo sempre nell' area controlaterale ( $p < 0.05$ ).

Infine la soglia dolorifica al caldo ha una correlazione positiva e statisticamente significativa sia con quella sensoriale al caldo ( $p < 0.05$ ) sia con il suo corrispettivo a livello di area di controllo ( $p < 0.05$ ), ed, inoltre, correla negativamente, e in maniera statisticamente significativa con il punteggio ottenuto alla SSAS.

**Tabella n. 5b: Correlazioni tra variabili psicofisiche misurate nell' area senza dolore (di controllo) e le altre dimensioni**

	CSTSath 1	WSTSath 1	CPTSath 1	HPTSath 1
Età	-0,01	-0,26	-0,17	0,06
Istruzione(anni)	0,15	0,27	0,11	0,23
trauma tempo(mesi)	-0,02	0,25	0,28	0,01
dolore tempo(mesi)	-0,07	0,25	0,18	0,01
CSTSath 1(°C)	1,00	0,11	<b>0,52**</b>	0,17
WSTSath 1(°C)	0,11	1,00	<b>0,42*</b>	<b>0,48*</b>
CPTSath 1(°C)	<b>0,52**</b>	<b>0,42*</b>	1,00	0,16
HPTSath 1(°C)	0,17	<b>0,48*</b>	0,16	1,00
DNIC diff	0,14	-0,13	0,19	-0,28
VAS	0,10	-0,76	-0,06	0,30
Quid SENS	-0,19	0,20	-0,01	0,04
Quid AFFECT	-0,01	0,10	0,12	-0,04
Quid EVAL	-0,10	0,12	-0,03	-0,15
Quid MIX	0,02	-0,05	-0,02	-0,24
Quid TOT	-0,07	0,16	-0,02	-0,07
LANSS A	-0,22	-0,04	0,00	-0,21
AL LANSS	-0,06	0,06	0,20	0,08
HYP LANSS	-0,15	0,19	0,35	0,23
TOT LANSS	-0,08	0,15	0,29	0,08
HADS ANX	0,29	0,11	<b>0,45*</b>	0,09
HADS DEP	0,27	0,18	0,59	0,20
TOT HADS	0,27	0,16	<b>0,55**</b>	0,15
SSAS	0,08	<b>-0,51*</b>	0,17	<b>-0,49*</b>
GHQ 12	0,10	0,03	<b>0,49*</b>	0,28

La tabella riporta i valori dell' indice di correlazione di Spearman (coefficiente Rho) delle soglie nell' area senza dolore;Legenda :trauma tempo: tempo intercorso dal trauma, calcolato in mesi; dolore tempo: tempo intercorso dall' insorgenza del dolore, calcolato in mesi; CSTSath: soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold); WSTSath: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold); CPTSath: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold); HPTSath: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold); CSTSath1:soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold) area di controllo; WSTSath1: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold) area di controllo; CPTSath1: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold) area di controllo; HPTSath1: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold) area di controllo; DNIC diff. Dnic differenza; Quid sens: Quid Sensoriale (Sensorial); Quid Affect: Quid scala dimensione affettiva; Quid Eval: Quid scala dimensione valutativa (Evaluative); Quid Mix: Quid scala dimensione Mista (Mix); Quid Tot: Quid Totale (Total) ; Al Lanss: Lanss sezione A; Al Lanss: Lanss scala Allodinia; Hyp Lanss Lanss scala Iperalgesia (Hyperalgesia) Tot Lanss: Lanss Totale; Hads Anx: Hads scala Ansia (Anxiety); Hads Dep: Hads scala Depressione (Depression); Hads Tot: Hads Totale (Total); P< 0.05=\* ; p<0.01=\*\*; p< 0.001=\*\*\*; p<0.0001=\*\*\*\*

Osservando la tabella 5b si evidenzia che la soglia sensoriale al freddo correla, in maniera statisticamente significativa, con la sua corrispondente dolorifica e che la soglia sensoriale al caldo correla in modo statisticamente significativo non solo con quella da dolore generato da stimolo caldo ma anche con quella dolorifica da stimolo freddo.

Inoltre, si osserva anche una correlazione negativa e statisticamente significativa tra soglia sensoriale al caldo e il punteggio alla SSAS.

La soglia dolorifica al freddo, oltre alle correlazioni già evidenziate precedentemente, si correla in maniera statisticamente significativa con il punteggio della scala ansia ( $p < 0.05$ ) e a quello totale ( $p < 0.01$ ) della HADS, e ai risultati ottenuti per il totale del GHQ-12 ( $p < 0.05$ ).

Per quanto riguarda la soglia dolorifica al caldo si osserva una correlazione statisticamente significativa, in negativo, con il punteggio della SSAS, a dimostrazione del fatto che l'amplificazione somatica potrebbe rappresentare una misura clinica indiretta di una variazione della soglia percettiva sia sensoriale che del dolore.

Tuttavia questi risultati mostrano come tale fenomeno possa essere indicativo solo di una riduzione della soglia al caldo e non al freddo ( $p < 0.05$ ).

Non sono emerse correlazioni statisticamente significative tra DNIC e le altre variabili esplorate.

**Tabella n.6a: Correlazioni tra le variabili psicologiche e la valutazione clinica del dolore (dimensioni del QUID e VAS)**

Variabili Campione	VAS	QUID SENS	QUID AFFECT	QUID EVAL	QUID MIX	QUID TOT
VAS	1,00	0,38	<b>0,41*</b>	0,36	0,37	<b>0,39*</b>
QUID SENS	0,38	1,00	<b>0,74***</b>	<b>0,85***</b>	<b>0,79***</b>	<b>0,93***</b>
QUID AFFECT	<b>0,41*</b>	<b>0,74***</b>	1,00	<b>0,88**</b>	<b>0,81***</b>	<b>0,88***</b>
QUID EVAL	0,36	<b>0,85***</b>	<b>0,88***</b>	1,00	<b>0,93***</b>	<b>0,97***</b>
QUID MIX	0,37	<b>0,79***</b>	<b>0,81***</b>	<b>0,93***</b>	1,00	<b>0,92***</b>
QUID TOT	<b>0,39*</b>	<b>0,93***</b>	<b>0,88***</b>	<b>0,97***</b>	<b>0,92***</b>	1,00
LANSS A	0,10	0,21	<b>0,50*</b>	0,33	0,24	0,30
AL LANSS	-0,07	-0,22	0,10	-0,04	-0,08	-0,07
HYP LANSS	-0,76	0,05	0,05	-0,03	-0,12	0,01
TOT LANSS	-0,89	-0,03	0,23	0,04	-0,04	0,04
HADS ANX	<b>0,39*</b>	<b>0,39*</b>	<b>0,42*</b>	<b>0,44*</b>	<b>0,50*</b>	<b>0,47*</b>
HADS DEP	0,22	0,29	0,31	0,25	0,28	0,31
TOT HADS	0,31	<b>0,42*</b>	<b>0,47*</b>	<b>0,44*</b>	<b>0,46*</b>	<b>0,49*</b>
SSAS	0,10	0,06	0,32	0,24	0,35	0,20
GHQ 12	0,05	<b>0,46*</b>	0,34	0,34	0,38	0,41

La tabella 6a riporta i valori dell' indice di correlazione di Spearman (coefficiente Rho) tra la Vas e dimensioni del Quid e le altre valutazione cliniche e psicopatologiche del dolore; Legenda : Quid sens: Quid dimensione Sensoriale (Sensorial); Quid Affect: Quid scaladimensione affettiva (Affective); Quid Eval: Quid scala dimensione valutativa (Evaluative); Quid Mix: Quid scala dimensione Mista (Mix); Quid Tot: Quid scala Totale(Total) ; Al Lanss: Lanss sezione A; Al Lanss: Lanss scala Allodinia; Hyp Lanss: Lanss scala Iperalgesia (Hyperalgesia) Tot Lanss: Lanss Totale; Hads Anx: Hads scala Ansia (Anxiety); Hads Dep: Hads scala Depressione (Depression); Hads Tot: Hads Totale (Total);  $P < 0.05 = *$  ;  $p < 0.01 = **$ ;  $p < 0.001 = ***$ ;  $p < 0.0001 = ****$

Nella tabella 6a sono riportati le correlazioni tra intensità del dolore, valutata attraverso la VAS e varie dimensioni del dolore, esplorate grazie al QUID, messe in relazione con le altre variabili cliniche esaminate.

L'intensità percepita del dolore clinico correla ( $p < 0.05$ ) in maniera positiva e statisticamente significativa e con la scala della dimensione affettiva e il punteggio totale del QUID, oltre che con la scala Ansia nell' HADS ( $p < 0.05$ ).

Le varie scale del QUID hanno una buona correlazione le une tra le altre ( $p < 0.001$ ) segno di solida validità interna, ma presentano anche rapporti statisticamente significativi con gli altri strumenti: tutte le scale correlano positivamente e in maniera statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) con la scala della dimensione ansia e con punteggio totale HADS a dimostrazione del fatto che quanto più è alta la quota d'ansia tanto più dolore viene riferito dal paziente.

In aggiunta, la scala della dimensione sensoriale del Quid correla in maniera statisticamente significativa con il punteggio al GHQ ( $p < 0.05$ ) così come le scala affettività e il punteggio totale del QUID mostrano una correlazione significativa con il punteggio VAS ( $p < 0.05$ )

### **Tabella n.6b: Correlazioni tra le variabili psicologiche e la valutazione clinica del dolore neuropatico (LANSS)**

Variabili Campione	LANSS A	AL LANSS	HYP LANSS	TOT LANSS
LANSS A	1,00	<b>0,50**</b>	0,26	<b>0,73***</b>
AL LANSS	<b>0,50*</b>	1,00	<b>0,56**</b>	<b>0,81***</b>
HYP LANSS	0,26	0,56**	1,00	<b>0,66***</b>
TOT LANSS	<b>0,73***</b>	<b>0,81***</b>	<b>0,66***</b>	1,00
HADS ANX	-0,03	0,16	0,27	0,21
HADS DEP	0,01	0,26	<b>0,44*</b>	0,33
TOT HADS	0,04	0,25	<b>0,40*</b>	0,32
SSAS	0,19	0,17	0,04	0,12
GHQ 12	0,22	-0,10	0,13	0,15

La tabella 6b riporta i valori dell' indice di correlazione di Spearman (coefficiente Rho) della LanSS; Legenda: Al LanSS: LanSS sezione A; Al LanSS: LanSS scala Allodinia; Hyp LanSS: LanSS scala Iperalgesia (Hyperalgesia) Tot LanSS: LanSS Totale; Hads Anx: Hads scala Ansia (Anxiety); Hads Dep: Hads scala Depressione (Depression); Hads Tot: Hads Totale (Total);  $P < 0.05 = *$ ;  $p < 0.01 = **$ ;  $p < 0.001 = ***$ ;  $p < 0.0001 = ****$

La tabella 6b evidenzia che le sezioni della LANSS correlano in maniera statisticamente significativa solo tra di loro ( $p < 0.05$ ) e con il punteggio totale ( $p < 0.001$ )

L'unica scala che evidenzia correlazioni significative anche con altri strumenti è quella per la valutazione dell' iperalgesia, che correla, in maniera statisticamente significativa, anche con la scala depressione e il punteggio totale della HADS ( $p < 0.05$ )

**Tabella n.6c: Correlazioni fra le variabili psicologiche**

Variabili Campione	HADS ANX	HADS DEP	TOT HADS	SSAS	GHQ 12
HADS ANX	1,00	<b>0,77<sup>***</sup></b>	<b>0,92<sup>***</sup></b>	<b>0,43<sup>*</sup></b>	<b>0,50<sup>*</sup></b>
HADS DEP	0,77	1,00	<b>0,93<sup>***</sup></b>	0,31	0,60
TOT HADS	<b>0,92<sup>***</sup></b>	<b>0,93<sup>***</sup></b>	1,00	0,40	<b>0,56<sup>*</sup></b>
SSAS	<b>0,43<sup>*</sup></b>	0,31	0,40	1,00	0,31
GHQ 12	<b>0,50<sup>*</sup></b>	<b>0,60<sup>**</sup></b>	<b>0,56<sup>*</sup></b>	0,31	1,00

La tabella 6c riporta i valori dell' indice di correlazione di Spearman (coefficiente Rho) della Hads, Ssas e Ghq12; Legenda: Hads Anx: Hads scala Ansia (Anxiety); Hads Dep: Hads scala Depressione (Depression); Hads Tot: Hads Totale (Total);  $P < 0.05 = *$ ;  $p < 0.01 = **$ ;  $p < 0.001 = ***$ ;  $p < 0.0001 = ****$

Dalla tabella 6c riportata è possibile osservare l'elevata correlazione interna della HADS ( $p < 0.001$ ) ed anche un rapporto statisticamente significativo tra la scala Ansia, la SSAS ( $p < 0.05$ ) e il GHQ12 ( $p < 0.50$ ).

Quest' ultimo, il totale della scala GHQ, correla, in maniera statisticamente significativa, anche con la scala depressione e il punteggio totale ( $p < 0,05$ ) della HADS.

Sempre nel totale del campione generale, sono stati confrontati i valori delle soglie sensoriali e dolorifiche rilevate sulla sede del dolore con quelle rilevate nell'area di controllo.

Data la scarsa numerosità del campione e la non applicabilità di analisi parametriche è stato necessaria una trasformazione dei dati in ranghi.

**Tabella n.7: Confronto tra le medie delle soglie sensoriali e dolorifiche tra la sede di dolore e di controllo senza dolore**

Soglie	xM	Ds	Z-value	p-value
CSTSath(°C)	22,82	9,11	-2,12	<b>0,03*</b>
CSTSA th 1(°C)	26,95	2,94		
WSTSath(°C)	38,38	4,31	-2,12	<b>0,03*</b>
WSTSath 1(°C)	36,13	4,00		
CPTSath(°C)	12,93	9,01	-0,63	0,52
CPTSath 1(°C)	12,08	8,43		
HPTSath (°C)	45,61	4,10	-1,08	0,27
HPTSath 1(°C)	45,30	3,37		

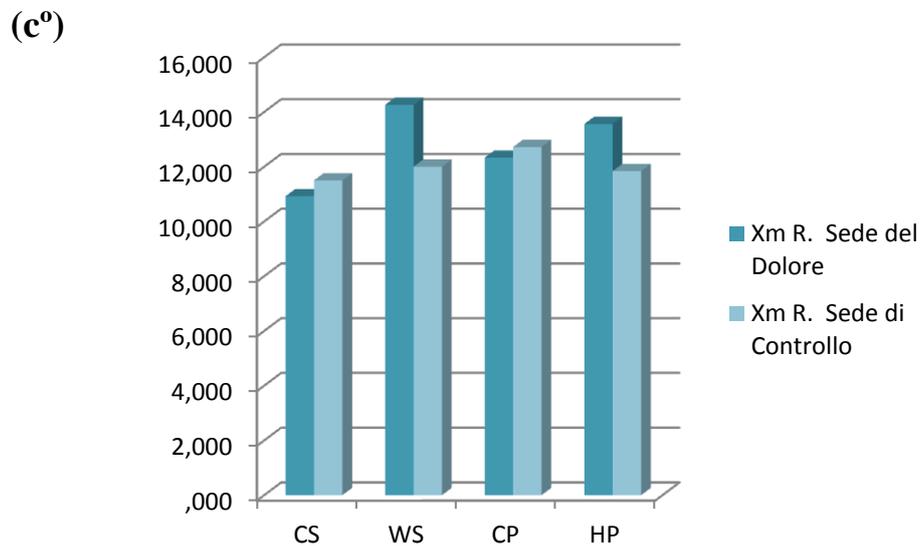
Nella tabella 7 sono riportate le medie generali e le rispettive deviazioni standard delle soglie sensoriali e dolorifiche nell'area di esplorazione e senza dolore, all'interno del campione generale: le analisi di queste medie, sono state condotte attraverso il test di Wilcoxon; Legenda (colonna): xM: media generale all'interno del campione;Ds: deviazione standard; z-value: valore di z, al Wilcoxon test; p-value: valore di p, al Wilcoxon test.

Legenda (riga): CSTSath: soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold); WSTSath: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold); CPTSath: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold); HPTSath: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold); CSTSath1: soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold) area di controllo; WSTSath1: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold) area di controllo; CPTSath1: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold) area di controllo; HPTSath1: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold) area di controllo

La tabella 7 mostra il confronto dei valori medi delle soglie sensoriali e delle soglie del dolore indotto da stimolazione termica, nell'area del dolore e in quella di controllo: dall'analisi del p-value risulta che le uniche differenze significative si evidenziano tra:

- a) La soglia sensoriale al freddo valutata nella sede del dolore e quella registrata nella sede di controllo
- b) La soglia sensoriale al caldo valutata nella sede del dolore e quella registrata nella sede di controllo

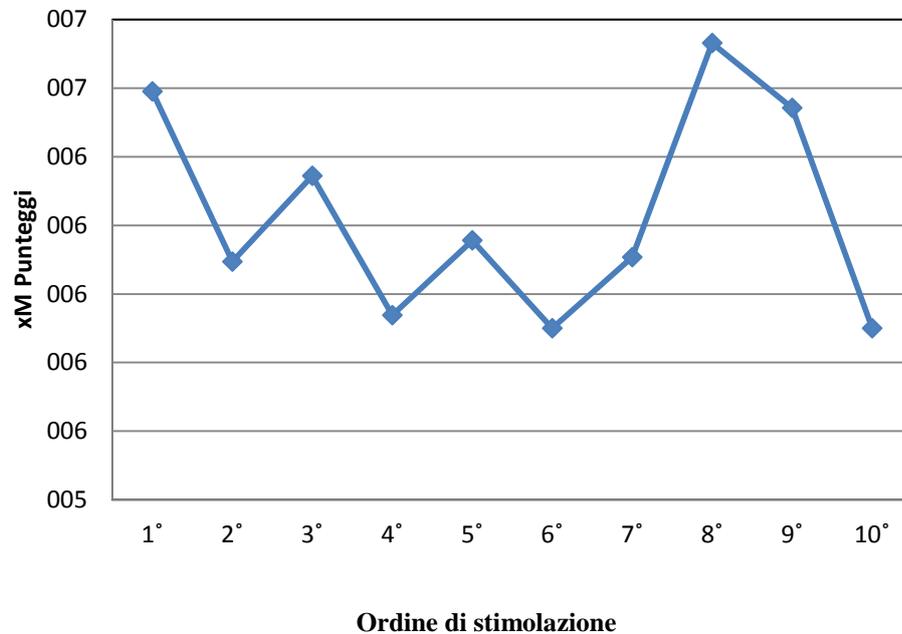
**Grafico n.1: Confronto tra le medie delle soglie sensoriali e dolorifiche, trasformate in ranghi, nella sede del dolore e di controllo senza dolore**



**Soglie sensoriali e dolorifiche nella sede del dolore ed in quella di controllo (valori medi trasformati in ranghi)**

Nel grafico 1 sono riportate le medie di rango delle soglie sensoriali e dolorifiche rilevate sia nell' area dove il paziente riporta dolore che in quelle di controllo: i dati sono stati analizzati attraverso il test di Wilconxon; Legenda: Xm R sede del dolore: media di rango dei valori delle soglie sensoriali e dolorifiche valutate nell' area dolorifica; Xm R sede di controllo: media di rango dei valori delle soglie sensoriali e dolorifiche valutate nell' area di controllo senza dolore; In ascissa: CSsoglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold); WS: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold); CP: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold); HP: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold); In ordinata: (C°), Temperatura in gradi Centigradi

**Grafico n.2: paradigma del Wind up: variazione dei punteggi medi dell'intensità di dolore percepita nel corso di una sequenza di dieci stimoli dolorifici caldi**



Nel grafico 2 sono riportati in ordinata, i punteggi medi dell'intensità del dolore percepito dal soggetto per ciascuno stimolo dolorifico indotto da stimolazione termica calda, e in ascissa, l'ordine di somministrazione dell' impulso; i dati sono stati analizzati attraverso Anova per misure ripetute dopo trasformazione dei punteggi in ranghi; Legenda (Ordinata): xM Punteggi: Punteggio medio

Il grafico 2 mostra a livello del campione generale, la variazione dei punteggi medi, relativi all'intensità percepita, a una sequenza di dieci stimoli caldi dolorifici della stessa intensità.

Intensità che, come esposto nella sezione materiali e metodi è stata stabilita somministrando degli stimoli prova dal valore crescente, fino ad ottenere una risposta percettiva di dolore, superiore ad un punteggio VAS di 6.

Il valore ottenuto, in grado di evocare dolore, è stato somministrato con una frequenza stabilita per 10 volte.

I dati, dopo la trasformazione in ranghi, sono stati analizzati attraverso un Anova per misure ripetute: dal confronto tra le medie di punteggio non emergono differenze statisticamente significative.

L' assenza di un incremento significativo è prova della mancanza del fenomeno del Wind-up

## 7.2 Descrizione ed analisi dei dati relativi al campione Campione distinto in due gruppi in base all' eziopatogenesi del dolore neuropatico: a) centrale e b) periferico

L'ultima parte dello studio è stata dedicata alle analisi differenziate dei due diversi gruppi, costituiti da soggetti con dolore neuropatico centrale (C) e soggetti con dolore neuropatico periferico (P). Come per il campione in generale, per ogni gruppo sono state analizzate le diverse variabili (socio-demografiche, psicofisiche e psicologiche) prendendo in considerazione media, deviazione standard, ed in seguito, applicando analisi statistiche non parametriche.

**Tabella n.8: Confronto tra gruppo con dolore neuropatico centrale e periferico nelle soglie sensoriali e del dolore dell' area dolorifica e di controllo**

Soglie sensoriali	D.N. Centrale	D.N. Periferico		
	Xm(Ds)	Xm(Ds)	Z-value	P- value
CSTSath(°C)	20,75(9,10)	25,65(8,74)	-2,29	<b>0,01*</b>
WSTSath(°C)	40,40(4,29)	35,62(2,48)	-3,27	<b>0,00**</b>
CPTSath(°C)	12,73(8,12)	13,19(10,43)	0,00	>0,99
HPTSath(°C)	46,8(2,99)	44,11(4,93)	-1,45	0,14
CSTSath 1(°C)	26,98(2,89)	29,90(3,27)	-0,32	0,74
WSTSath 1(°C)	35,04(3,58)	38,18(4,15)	-1,25	0,20
CPTSath 1(°C)	13,42(7,93)	9,56(9,29)	-1,13	0,25
HPTSath 1(°C)	45,26(2,84)	45,38(2,71)	-0,065	0,94

Nella tabella 8 sono riportate le medie e deviazioni standard relative alle soglie sensoriali e dolorifiche, nell' area del dolore e di controllo, del gruppo con dolore neuropatico centrale e di quello con dolore neuropatico periferico.

Le analisi sulle medie, sono state calcolate attraverso il test non parametrico di Mann-Whitney; Legenda (riga) CSTSath: soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold); WSTSath: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold); CPTSath: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold); HPTSath: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold); CSTSath1: soglia sensoriale al freddo (cold sensation threshold) nell' area di controllo; WSTSath1: soglia sensoriale al caldo (warm sensation threshold) nell'area di controllo; CPTSath1: soglia dolorifica al freddo (cold pain threshold) nell'area di controllo; HPTSath1: soglia dolorifica al caldo (heat pain threshold) nell'area di controllo

Legenda(Colonna) Xm Centrali: media relativa al gruppo con dolore neuropatico centrale; Xm Periferico: media relativa al gruppo con dolore neuropatico; Z- value: valore del punteggio z al test di Mann-Whitney; p-value: valore di p-value al test di Mann-Whitney;

La tabella 8 riporta le medie relative alle soglie sensoriali e dolorifiche, nella sede del dolore e in quella di controllo, del gruppo con dolore neuropatico centrale e di quello con dolore neuropatico periferico.

Dalla sua analisi emerge che le uniche due differenze statisticamente significative sono tra le soglie sensoriali al freddo ( $p < 0.05$ ) e al caldo ( $p < 0.01$ ) nella sede del dolore.

**Tabella n. 9a: Differenze nelle caratteristiche demografiche e psicofisiche nei soggetti con dolore neuropatico centrale e nei soggetti con dolore neuropatico periferico**

Variabili Camp.	N	D.N. Centrale	N	D.N. Periferico	Z	P-value
		Xm (Ds)		Xm (Ds)		
Età	15	55,66(16,03)	13	53,38(11,93)	-0,50	0,61
Istruzione(anni)	15	10,93(5,53)	7	11,00(4,12)	-1,80	0,07
trauma tempo(mesi)	15	110,13(103,30)	10	43,30(34,10)	-2,44	<b>0,01*</b>
dolore tempo(mesi)	15	104,66 (111,19)	10	42,1(31,70)	-1,78	0,07
wind up 1	10	7,20(1,31)	6	5,58(2,06)	-1,57	0,11
wind up 2	10	6,60(1,17)	6	5,25(1,18)	-1,50	0,13
wind up 3	10	6,80(1,22)	6	5,58(1,35)	-1,52	0,12
wind up 4	10	6,60(1,43)	6	4,83(2,71)	-1,58	0,11
wind up 5	10	6,80(1,87)	6	5,08(3,10)	-1,41	0,15
wind up 6	10	6,60(1,50)	5	4,50(3,08)	-1,89	<b>0,05</b>
wind up 7	9	6,88(1,83)	5	4,70(3,38)	-1,61	0,10
wind up 8	9	7,11(1,90)	4	5,87(2,46)	-1,66	0,09
wind up 9	8	6,75(1,98)	4	6,12(2,46)	-1,10	0,27
wind up 10	7	6,28(1,89)	3	5,00(2,59)	-1,12	0,26

La tabella 9a riporta le medie e le deviazioni standard di ogni variabile sociodemografica e psicofisica del gruppo con dolore neuropatico centrale e di quello con dolore neuropatico periferico; i dati sono stati analizzati attraverso il test di Mann Whitney; Legenda: (in riga), Variabili Camp: variabili Campione; N: numero soggetti; G. Dol. Centrale: Gruppo con Dolore Centrale; G.Dol. Perif.: Gruppo con Dolore Periferico.

Legenda (in colonna) wind up 1,2,3 etc: valori medi dei punteggi associati a ogni stimolo nella valutazione del wind-up

Nella tabella 9a si evidenziano delle differenze significative a livello del tempo intercorso dal trauma ( $p < 0.5$ ) e a livello dello stimolo n.6 somministrato all'interno della sequenza per la del ricerca del fenomeo del wind-up ( $p < 0.5$ )

**Tabella n.9b:Differenze nelle caratteristiche psicologiche e nella valutazione clinica del dolore nei soggetti con dolore neuropatico centrale e con dolore neuropatico periferico**

Variabili Camp.	N	G. Dol. Centrale Xm (Ds)	N2	G. Dol. Perif. Xm (Ds)	Z	P-value
VAS	15	3,93(2,71)	9	4,77(3,34)	-0,63	0,52
Quid SENS	9	0,42(0,22)	10	0,31(0,20)	-0,07	0,93
Quid AFFECT	9	0,39(0,31)	10	0,23(0,27)	-0,35	0,72
Quid EVAL	9	0,38(0,34)	10	0,27(0,24)	-0,39	0,69
Quid MIX	9	0,41(0,35)	10	0,35(0,31)	-0,44	0,65
Quid TOT	9	0,40(0,27)	10	0,29(0,23)	-0,26	0,79
LANSS A	12	7,75(2,56)	9	9,00(5,85)	0,00	1,00
AL LANSS	12	1,25(1,54)	8	1,12(1,55)	-0,57	0,56
HYP LANSS	12	1,50(1,56)	8	1,12(1,55)	-0,93	0,34
TOT LANSS	12	10,50(4,05)	8	10,37(7,74)	-1,09	0,27
HADS ANX	12	7,91(3,94)	4	7,75(3,30)	-2,11	<b>0,03</b>
HADS DEP	12	6,41( 3,11)	4	5,25(5,56)	-2,40	<b>0,01</b>
TOT HADS	12	14,33(5,71)	4	13,00(7,07)	-2,21	<b>0,02</b>
SSAS	13	19,23(6,96)	9	16,77(8,25)	-1,21	0,22
GHQ 12	13	5,92(2,98)	6	3,50(2,07)	-1,76	0,07

La tabella 9b riporta le medie e le deviazioni standard di ogni variabile psicologica e relativa alla valutazione clinica del dolore, del gruppo con dolore neuropatico centrale e di quello con dolore neuropatico periferico; i dati sono stati analizzati attraverso il test di Mann Whitney; Legenda: (in riga), Variabili Camp.:variabili Campione; N: numero soggetti; G. Dol. Centrale: Gruppo con Dolore Centrale; G.Dol. Perif.: Gruppo con Dolore Periferico.

Legenda (in colonna) Quid sens: Quid scala dimensione Sensoriale(Sensorial);Quid Affect: Quid scala dimensione affettiva (Affective); Quid Eval: Quid scala dimensione valutativa (Evaluative); Quid Mix: Quid scala dimensione Mista (Mix); Quid Tot: Quid Totale (Total); Al Lanss: Lanss sezione A; Al Lanss: Lanss scala Allodinia; Hyp Lanss: Lanss scala Iperalgesia (Hyperalgesia) Tot Lanss: Lanss Totale; Hads Anx: Hads scala Ansia (Anxiety); Hads Dep: Hads scala Depressione (Depression); Hads Tot: Hads Totale (Total);

La tabella 9b riporta le differenze riguardanti le variabili psicologiche e la valutazione clinica del dolore nei due gruppi: i soggetti con dolore neuropatico centrale presentano punteggi più elevati nelle dimensioni psicopatologiche indagate con HADS ( $p < 0.05$ )

**Tabella n.10: Confronto tra le medie di punteggio al paradigma del Dnic tra il gruppo con dolore neuropatico centrale e il gruppo con dolore neuropatico periferico**

Variabile	Xm(Ds) Centrale	Xm (Ds) Periferico	Z-value	P-value
DNIC diff.	3,93(2,71)	5,00(2,59)	-0,92	0,35

Nella tabella n.10 è riportata la media della differenza della soglia alla stimolazione dolorifica calda del TSA II , riportata al DNIC, sia del gruppo con dolore neuropatico centrale che con dolore neuropatico periferico; I dati sono stati analizzati attraverso il test di Mann- Whitney; Legenda: DNIC diff.: differenza di temperatura rilevata al Dnic; Xm(Ds) Centrale: Media e deviazione standard nel gruppo con dolore neuropatico centrale; Xm(Ds) Periferico: Media e deviazione standard nel gruppo con dolore neuropatico periferico; Z-value: valore di z al Mann-Whitney;

Dalla tabella n 10 si evince che i due gruppi con dolore neuropatico centrale e con dolore neuropatico periferico, non differiscono in maniera statisticamente significativa, nelle differenze di soglia alla stimolazione dolorifica calda, prima e dopo il condizionamento, riportata al DNIC.

## 8. Discussione

Il presente studio evidenzia alcuni dati interessanti, provenienti soprattutto dall'analisi del campione nella sua totalità.

Dalle correlazioni è emerso un rapporto statisticamente significativo tra la stimolazione sensoriale calda e il periodo intercorso dal trauma (tab.4): ciò significa che maggiore è il tempo trascorso dall'evento traumatico, tanto maggiore sarà la soglia sensoriale allo stimolo termico caldo (ipoestesia). Questo dato è abbastanza nuovo e scarse evidenze vengono riportate a tal proposito in letteratura. Una prima spiegazione psicologica ma anche neurobiologica, potrebbe essere data dal fenomeno di abitudine: maggiore è il tempo trascorso dal trauma maggiore è la possibilità che si instauri una certa tolleranza alla stimolazione persistente generata dalla lesione.

Questa osservazione dovrebbe, tuttavia, essere supportata anche dalla correlazione positiva tra soglie dolorifiche al caldo e durata del dolore, aspetto che non emerge dal nostro studio.

Ricerche di Pednekar e Mulgaonker (1994) hanno evidenziato che solo nello stress cronico si ha un'attivazione del sistema oppioide, che si riflette in un incremento della soglia del dolore (Pednekar & Mulgaonker, 1994).

Anche nell'ipotesi che il dolore cronico possa essere paragonato ad uno stress cronico, dai nostri risultati, tuttavia, non è possibile confermare questa considerazione, perché la relazione tra tempo trascorso dal trauma e incremento della soglia si ha solo per stimoli caldi ma non freddi.

La complessità della relazione dolore-tempo è dimostrata anche dal fatto che alcune variabili psicologiche, come l'ansia e il distress, da noi esplorate, risultano correlate al tempo trascorso dal trauma, oltre che alla persistenza del dolore (tab.4) e l'ansia, a sua volta, sembra influire sulla percezione del dolore clinico o spontaneo (tab.6a).

Stesso tipo di correlazione si evidenzia anche per il dolore clinico (tab.4): infatti le dimensioni del QUID (ad eccezione dell'intensità) tendono ad aumentare con un numero maggiore di mesi intercorsi dal trauma e con una maggiore durata nel tempo del dolore.

A questo punto è possibile dedurre che i soggetti con una storia clinica più lunga, presentano un maggior grado di ansia e distress, con un incremento delle componenti sensoriali, affettive e valutative del dolore, ma con scarsa ripercussione sulla componente percettivo-dolorifica.

Come è stato riportato precedentemente, infatti, non si evidenziano relazioni tra durata del dolore e variazioni delle soglie dolorifiche.

Dai nostri dati, inoltre, non emerge alcuna relazione tra durata ed intensità del dolore riferito.

Quindi la relazione tra storia clinica più lunga e dolore sembra interessare più le componenti sensoriale, affettiva e valutativa del dolore piuttosto che l'intensità.

Dall'analisi dei dati si evidenzia una correlazione statisticamente significativa tra psicopatologia e persistenza del dolore nel tempo, un legame che è stato esplorato in numerosi studi: per esempio nella ricerca di Hassanpour e colleghi (2012) viene dimostrato che nei soggetti con mielolesione, nel primo anno dall'evento traumatico, si registra una scarsa presenza di sintomi depressivi che rimangono stabili, entro i 12 mesi dal trauma, nonostante il peggioramento delle condizioni (Hassanpour, et al., 2012): questi dati non sono in linea con quanto evidenziato nel nostro studio, nel quale abbiamo rilevato che i sintomi psichici si accentuano con il persistere del dolore.

Quanto emerso, concorda, tuttavia, con i risultati di Cairns e colleghi (1996), nel cui studio viene evidenziata una maggiore associazione depressione-dolore alla dimissione, piuttosto che all'ammissione, di un ricovero per riabilitazione da mielolesione (Cairns et al., 1996).

Inoltre, Siddal e colleghi (2003), all' interno di uno studio longitudinale, hanno evidenziato che nel corso di 5 anni dal trauma, il dolore ha un forte impatto sull' umore (Siddal et al., 2003): nonostante la ridotta dimensione campionaria il nostro studio conferma quanto descritto, attraverso una correlazione positiva tra periodo dal trauma e sintomatologia depressiva.

Da quanto emerso, e dai dati della letteratura, dunque, è legittimo ipotizzare che il fattore "tempo" giochi un ruolo di primaria importanza nell' evoluzione del dolore neuropatico, sia sul versante sensoriale che su quello psicologico: ciò probabilmente è dovuto a un' eccessiva persistenza da parte di meccanismi, fisiologici e adattativi nel breve periodo, ma che diventano sempre più disfunzionali con il passare del tempo.

Dai nostri dati preliminari si evidenzia una correlazione negativa e statisticamente significativa tra età e soglia dolorifica al freddo: ciò vuol dire che all' aumentare dell'età, il soggetto tende a percepire prima, a una soglia più bassa, il dolore da stimolo termico freddo.

A questo proposito le evidenze in letteratura sono scarse e contrastanti tra loro: secondo alcuni autori l' aumento dell' età si associa ad una maggior tolleranza al dolore cutaneo (Woodrow et al., 1972) secondo altri, si registra una diminuzione nella percezione dolorifica (Gibson & Helme, 2001).

Dai nostri dati, più che la percezione del dolore, sembra che sia la percezione al freddo a variare con l'età, in contrasto con alcune ricerche recenti in cui, invece, si evidenzia un incremento della soglia sensoriale dopo i 60 anni (Da Silva et al., 2014).

Nella nostra ricerca i parametri psicofisici, mostrano correlazioni con alcune componenti cliniche: ad esempio, i soggetti che registrano punteggi totali maggiori, alla scala LANSS, sono anche quelli che presentano soglie più basse alla stimolazione sensoriale fredda: quindi la maggior presenza di dolore neuropatico è associata a una maggior sensibilità agli stimoli freddi (tab.5a).

Tuttavia, non si evidenzia questa relazione per stimoli caldi (tab. 5a).

Altro aspetto interessante, che i nostri risultati evidenziano, è che, inaspettatamente, i soggetti ansiosi tendono a avere soglie sensoriali più alte a stimolazioni calde (tab.5a) mentre nessuna relazione è emersa con le soglie dolorifiche.

Quest' ultimo dato è particolare: infatti, dato che l' ansia comporta un' aumento dell' arousal, (Selye, 1976) e della reattività al dolore (Rhudy & Meagher, 2000) ci saremmo aspettati che i pazienti riferissero soglie percettive più basse, per qualsiasi tipo di stimolazione, come evidenziato da numerosi studi (Gomide et al., 2012; Jochum et al., 2007).

Questi risultati sottolineano come la differenza della percezione, così come riportavano Fechner, Thurstone e Stevens, non è dipendente solo dalle caratteristiche psicologico-percettive del paziente, ma anche dal tipo di stimolazione stessa (calda piuttosto che fredda, sensoriale piuttosto che dolorifica).

I nostri dati evidenziano che la dimensione psicologica che maggiormente correla con le soglie, è l' amplificazione somatica (tab.5a).

Questa dimensione psicologica, più delle altre, correla con la soglia del dolore, in particolare quando la percezione dolorosa è determinata da una stimolazione calda.

L' amplificazione somatosensoriale viene descritta come una caratteristica preminente in soggetti con disturbi somatoformi (Barsky et al., 1990) ed è una dimensione strettamente legata alle funzioni attentive (Lorenz, 1998; Brown et al., 2007), tanto che, linee di ricerche, evidenziano disturbi dell' attenzione correlati alla presenza di quadri somatoformi (Witthöft et al., 2006).

Il sistema attentivo è stato studiato anche nella modulazione del dolore: uno studio di Legrain e colleghi (2002) ha evidenziato che, in presenza di uno stimolo dolorifico, rappresentato da un raggio laser caldo, la modulazione avveniva in relazione alla vigilanza e arousal (Legrain et al., 2002).

In un'altra ricerca, Johnson e Petrie (1997) hanno rilevato che il soggetto con CLBP non registra una modulazione del dolore, nonostante la distrazione: anche questo dato potrebbe essere letto come la prova della presenza di disfunzioni attentive. (Johnson & Petrie, 1997).

Alcuni studi evidenziano che in alcune sindromi dolorose, la modulazione del dolore, da parte dell'attenzione, può interessare non solo la risposta ad una stimolazione cutanea, ma anche quella a una stimolazione proveniente da altri organi sensoriali (es. orecchio) (Lorenz, 1998).

I risultati della nostra ricerca confermano l'importanza dello studio sull'amplificazione somatica, nei soggetti con patologia dolorosa, come prospettiva per un'indagine atta a rilevare la presenza di eventuali disturbi somatoformi.

I nostri dati suggeriscono che, assumendo l'amplificazione somatica quale componente psicologica, selettivamente legata ai disturbi somatoformi, questi ultimi in particolare, più che i disturbi d'ansia, sembrano presentare in maniera specifica alcune modificazioni a livello della codifica, nel sistema sensoriale e dolorifico: alterazioni che potrebbero rappresentare *core* patogenetico centrale di questi disturbi.

Dai nostri dati la relazione tra amplificazione somatica e percezione sensoriale e dolorifica allo stimolo termico, sembra essere la più rilevante, quando andiamo ad esplorare il legame tra stimolazione indotta e presenza di componenti psicologiche.

Tale relazione tuttavia, non emerge solo con la percezione alla stimolazione calda dolorosa, sia nella sede del dolore (tab. 5a) che nella sede senza dolore (tab. 5b), ma sembra interessare anche le risposte a stimolazioni sensoriali calde nelle aree di controllo (senza dolore) (tab.5b).

Questo dato dimostra come la presenza di una lesione può modificare la percezione di una stimolazione e, come, una tendenza all'amplificazione (dimensione psicologica che tuttavia esprime una variazione della percezione sensoriale) possa essere misurata in maniera più attendibile in un'area priva di danno neuronale.

In altre parole la modificazione della codifica dell'informazione sensoriale/dolorifica, a una stimolazione termica, non si presenta esclusivamente confinata nell'area interessata dal danno ma rappresenta una condizione ben più estesa, quando siamo in presenza di amplificazione somatica.

Come nella zona in cui viene riportato dolore, l'ansia e la soglia dolorifica sono correlate alla stimolazione al caldo, nell'area senza dolore la presenza di sintomatologia ansiosa, distress e percezione di stimolazione, sembrano essere correlate alla risposta ad una stimolazione fredda (tab.5b).

Questo dato conferma la complessità della relazione tra ansia, distress e percezione dolorifica, che si evidenzia non solo nella sede del dolore, espressione di una lesione attuale o pregressa, ma che si estende anche alle aree prive di alterazioni patofisiologiche generanti dolore.

I nostri dati evidenziano, anche, una correlazione positiva tra ansia e distress, e qualità cliniche del dolore (tab.6a), ma (come abbiamo precedentemente riportato), inaspettatamente, correlano in modo positivo con le soglie.

In altre parole ad un incremento dei valori di ansia si associa un aumento delle soglie percettive sensoriali e dolorifiche.

Ciò porta a ipotizzare che la maggior reattività al dolore, determinata dall'ansia, correli maggiormente con il modo con cui il soggetto definisce e descrive il proprio dolore, più che con la sfera percettiva, che come descritto, sembra essere influenzata anche dal tipo di stimolazione erogata.

La correlazione tra distress e percezione dolorifica è stata evidenziata anche da Tait e colleghi (1990) i quali osservarono che i pazienti con un maggior punteggio al PDI (Pain Disability Index) registravano un maggior distress psicologico e caratteristiche del dolore molto più intense (Tait et al., 1990).

Anche i nostri dati evidenziano, in soggetti con più alti livelli di ansia e distress, una stretta relazione tra incremento della percezione del dolore, e componenti cliniche ad esso associate (tab.6a) ma questo legame non si esprime con una riduzione della soglia, come ci si sarebbe potuti aspettare.

Risulta interessante, da un punto di vista clinico, la scarsa correlazione tra i punteggi della scala LANSS e le dimensioni del QUID (tab. 6a): a dimostrazione che, tali scale cliniche, tendono ad esplorare dimensioni del dolore molto diverse e risultano avere proprietà e caratteristiche differenti fra loro.

Mentre tutte le dimensioni del QUID (compreso l'intensità misurata con la VAS) aumentano all'aumentare dei livelli di ansia, il punteggio della scala del dolore neuropatico (LANSS), in particolare la sottoscala dell'iperalgia, aumenta all'aumentare della depressione. (tab. 6b).

Questo dato clinico può rimandare ad studi, condotti su animali, in cui si evidenzia un coinvolgimento di alcuni sistemi (serotonergico e monoaminergico) nell'aumentata sensibilità al dolore (iperalgia) in presenza di depressione (Kundermann et al., 2009; Arora & Copra, 2013).

Inoltre, nonostante studi abbiano riportato una correlazione tra depressione e aumentata percezione del dolore (Klauenberg et al., 2008) molte altri hanno evidenziato risultati differenti a seconda che il dolore fosse spontaneo o indotto.

A questo proposito Bar e colleghi (2005) hanno riscontrato che, nel paziente depresso, la percezione dolorifica è aumentata (iperalgia), nel caso in cui si valuti il dolore endogeno, ma registra un'importante diminuzione (ipoalgia) nel caso in cui il dolore sia somministrato (Bar et al., 2005; Lautenbacher & Krieg, 1994; Schwier et al., 2010).

Questi ultimi aspetti non sono emersi dal nostro studio dove l'iperalgia, rilevata attraverso esplorazione semeiologica, è risultata correlata alla presenza di sintomatologia depressiva, nell'esplorazione del dolore indotto e non spontaneo.

Tuttavia, possiamo concludere insieme a Bar e colleghi (2005) che tali differenze nella percezione, possono dipendere dal tipo di stimolo nocivo somministrato (Bar et al., 2005).

Sono ormai numerosi gli studi che hanno dimostrato la correlazione tra dolore e depressione: ad esempio in una ricerca condotta sulla popolazione canadese, è stato osservato che di circa 300 soggetti con dolore cronico, il 21% soffriva di disturbi dell'umore e il 35% di disturbi d'ansia (Mc Williams et al., 2003).

Ma se da una parte la correlazione tra dolore e depressione, è ormai un dato di fatto, lo stesso non si può dire per quanto riguarda la relazione tra depressione e alterazioni nelle soglie sensoriali.

In quest'ambito, infatti, i dati sono contrastanti: secondo alcune ricerche i pazienti depressi hanno una bassa soglia al dolore (Merskey, 1965), secondo altre, invece, le soglie dolorifiche nella depressione sono più alte (Adler & Gattaz, 1993).

In un recente studio è stato osservato che soggetti con nevralgia post-erpetica non registravano alcuna alterazione, né a livello delle soglie sensoriali né a livello di quelle dolorifiche, sebbene fattori come l'ansia e la depressione fossero fortemente correlati all'intensità del dolore (Schlereth et al., 2014 in corso di stampa).

I nostri risultati, tuttavia, sottolineano una rilevante connessione tra depressione e soglia dolorifica percepita durante una stimolazione meccanica pressoria, mentre questa relazione non si evidenzia con la stimolazione termica.

I nostri dati inoltre evidenziano un'associazione tra incrementati valori di ansia ed aumento di distress (tab. 6c), a dimostrazione di quanto queste due condizioni siano in relazione reciproca.

Confrontando la percezione della stimolazione nell'area dolente, con la stessa stimolazione nell'area senza dolore, emergono differenze significative solo tra le soglie sensoriali, sia al caldo che al freddo: le soglie sensoriali, quindi, nella sede della lesione sono ridotte rispetto a quelle registrate nell'area di controllo (tab.7).

Questo significa che le stimolazioni dolorifiche non differiscono dalla sede del dolore a quella di controllo, confermando quanto riscontrato nelle analisi di correlazione: in soggetti con dolore neuropatico si evidenzia una disfunzione della percezione evidenziabile maggiormente mediante la stimolazione sensoriale piuttosto che dolorifica.

Questo risultato conferma quanto riportato dalla letteratura: in numerosi studi, infatti, sono state riscontrate alterazioni significative, non tanto a livello delle soglie dolorifiche, ma piuttosto a livello di quelle sensoriali.

Ciò, ha indotto alcuni autori a ipotizzare che l'indagine della sensorialità, sia uno strumento molto più sensibile e rappresenti un criterio di riferimento molto più attendibile per l'esplorazione del dolore cronico o neuropatico (Rowbotham & Fields, 1996; Hilz et al., 1988).

Un risultato inatteso, è quello emerso nella somministrazione del Wind-up.

In letteratura, la sommazione temporale, il fenomeno di amplificazione indotto da una stimolazione termica particolarmente ravvicinata, è frequentemente descritto, sia nelle condizioni di dolore cronico che di dolore neuropatico.

Studi condotti su pazienti mielolesi (Eide, et al., 1996) hanno dimostrato la presenza di sommazione temporale nelle aree, dolorifiche e non, colpite dalla deafferentazione, mentre ricerche su soggetti con dolore fantasma e nevralgia post erpetica hanno rilevato il fenomeno in almeno 11 pazienti su 12 (Stubhaug et al., 1999).

Tutto ciò non si evidenzia nel nostro campione, dove non è stata registrato alcun incremento significativo nell'intensità di percezione a una stessa stimolazione, somministrata a una frequenza prestabilita.

Tale fenomeno non si evidenzia nemmeno quando distinguiamo il campione nei due gruppi in base all'eziopatogenesi del dolore (tab. 9a).

Analizzando in maniera distinta il gruppo con dolore neuropatico centrale da quello con dolore neuropatico periferico, si osserva che i primi presentano un periodo dal trauma maggiore rispetto a quello dei soggetti del secondo gruppo, (tab. 9a) e che i soggetti con dolore centrale tendono ad essere più ansiosi e depressi rispetto a soggetti con lesioni periferiche (tab. 9b), coerentemente con quanto riscontrato da Smart e colleghi (2011).

Nel loro studio, questi autori hanno confrontato, allo scopo di evidenziarne le differenze, soggetti con lombosciatalgia distinti in un gruppo con dolore nocicettivo, un gruppo con dolore neuropatico periferico e un altro caratterizzato da sensibilizzazione centrale.

I risultati di tale studio dimostrano che, nel gruppo con sensibilizzazione centrale, i livelli di ansia e depressione sono molto più alti rispetto a quelli dei soggetti con dolore neuropatico periferico (Smart et al., 2011).

Tuttavia, non è ancora chiaro quali siano i fattori specifici che determinano questo diverso impatto sulla dimensione psicopatologica: aspetti che dovranno essere indagati più dettagliatamente attraverso studi futuri, anche se si potrebbe supporre che la disfunzione di alcuni circuiti centrali del dolore, più che quella dei sistemi periferici, possa presentare ripercussioni sulla sfera ansiosa, essendo i primi implicati anche nella genesi dei meccanismi neurobiologici che sottendono l'ansia (Zhong et al., 2012).

Inoltre, confrontando le soglie sensoriali e dolorifiche sia della sede del dolore che in quella di controllo, tra i due campioni, emerge che i soggetti con dolore centrale presentano soglie percettive sensoriali più basse rispetto a soggetti con dolore neuropatico periferico, alla stimolazione al freddo, ma più alte alla stimolazione al caldo, nella sede del dolore (tab. 8)

L'aumento delle soglie sensoriali è un dato che ritroviamo frequentemente in letteratura, ad esempio Rommel e colleghi (2001), hanno registrato nei pazienti con CRPS, la presenza di una diminuzione a livello della sensibilità, sia al caldo che al freddo (Rommel et al., 2011).

Un risultato simile è stato evidenziato anche da Jaaskelainen (2004), il quale, esaminando un campione costituito da soggetti con neuropatia trigeminale, con e senza dolore neuropatico, ha rilevato che sono proprio i soggetti con dolore neuropatico periferico a registrare un maggior aumento delle soglie sensoriali al caldo e al freddo, addirittura anche nelle aree senza dolore (Jaaskelainen, 2004).

Tuttavia nel nostro studio, a differenza di queste ricerche, l'ipoestesia, nel campione con dolore neuropatico periferico, si registra solo alle stimolazioni al caldo ma non al freddo.

L'aumento della sensibilità si rileva anche a livello del gruppo con dolore neuropatico centrale: ciò discorda con quanto, riscontrato, per esempio, da Finnerup e colleghi (2003) i quali nel proprio studio hanno evidenziato una riduzione generalizzata delle soglie sensoriali (Finnerup et al., 2003).

I dati del nostro studio ci portano a ipotizzare che sia il gruppo con dolore centrale che quello con dolore periferico, tende verso l'ipoestesia (minor percezione alla stimolazione) in base al tipo di stimolazione erogata (Jaaskelainen, 2004; Boivie, 1993), tuttavia queste osservazioni non trovano conferma in letteratura.

Altro aspetto interessante è che la ridotta sensibilità allo stimolo sensoriale non coincide con una maggior sensibilità al dolore, a riprova del fatto che, come riportato anche da Gracely e colleghi (2003) i due processi, elaborazione sensoriale e dolorifica, sono mediati da meccanismi diversi (Gracely et al., 2003).

Inoltre, anche questo risultato conferma quanto ipotizzato precedentemente, vale a dire una maggior attendibilità da parte delle soglie alla stimolazione non nocicettiva, nell'evidenziare le alterazioni nel soggetto neuropatico.

In conclusione, i risultati del nostro studio inducono a ipotizzare che, a seconda del tipo di lesione, periferica o centrale, si registrano effetti differenti sulla percezione sensoriale nell'area dolorifica.

In ultima analisi per poter contestualizzare i risultati presentati bisogna evidenziare, all'interno dello studio, la presenza di alcuni limiti: questi sono rappresentati soprattutto dalla scarsa numerosità campionaria, che ha impedito analisi più approfondite, e dalle numerose difficoltà incontrate nell'effettuare tutte le valutazioni previste, soprattutto sui soggetti mielolesi.

Molti di questi, infatti, presentavano nella sede del dolore aree con scarsa sensibilità, con conseguente riduzione delle capacità discriminative da parte del paziente.

## 9. Conclusione

Nel corso degli anni gli studi e le ricerche, condotte attraverso i QST, sono notevolmente aumentate, dimostrando l'efficacia di questi strumenti di quantificazione sensoriale e la loro utilità in campo clinico e di ricerca.

Sensibilità e percezione del dolore sono ambiti di studio particolarmente difficili da esplorare, a causa della dimensione soggettiva della quale fanno parte e dei limiti degli attuali sistemi di misura. Nonostante ciò la psicofisica ha offerto un enorme contributo, determinando un miglioramento nella comprensione dei meccanismi alla base del dolore neuropatico.

Ancora oggi, tuttavia, i dati in letteratura sono contrastanti, probabilmente per differenze, tra i vari studi, nella metodologia e nei campioni esaminati.

È evidente l'esigenza di ulteriori sviluppi nella ricerca, allo scopo di migliorare l'aspetto clinico e sviluppare terapie più efficaci contro il dolore.

Un obiettivo reso possibile, in un prossimo futuro, dalla definizione del profilo sensoriale del paziente, mediante QST, e dalla strutturazione di un percorso terapeutico specifico per quel soggetto, basato sulle sue soglie sensoriali e dolorifiche e sui meccanismi eziopatogenetici che ne hanno determinato insorgenza e il mantenimento del dolore.

Tutti questi fattori dovranno, inoltre, essere esaminati anche alla luce della dimensione psicopatologica, che, come evidenziato anche nel nostro studio, rappresenta un'importante fattore di modulazione del dolore.

Tuttavia la nostra ricerca sottolinea come la relazione tra dimensioni psicologiche e percezione di una stimolazione sensoriale possa essere maggiormente affidabile se, alla misurazione della sensibilità nell'area in cui viene riferito dolore, si associa anche l'esplorazione di un'area non dolorante.

Inoltre, anche il tipo di lesione influisce in maniera rilevante, tanto da modificare notevolmente la percezione.

Dai nostri dati si potrebbe concludere che la misurazione e la quantificazione dell'influenza psicologica sulla percezione del dolore debba essere rilevata anche in un'area sana, e questa metodologia può essere considerata un modello di riferimento per esplorare i processi di discriminazione e modulazione dell'esperienza sensoriale.

Dai nostri dati emerge, inoltre, che mentre l'ansia e la depressione si correlano con le variabili cliniche del dolore, l'amplificazione somatica si rivela la dimensione psicopatologica che più si collega con la dimensione percettivo-sensoriale.

Dalle considerazioni appena fatte e dai risultati della ricerca si potrebbe concludere questa trattazione con una domanda: perché misurare la percezione del dolore nell'area lesa?

Il nostro lavoro è ancora in corso, e prevede il monitoraggio di alcuni trattamenti riabilitativi mediante l'uso di strumenti clinici e psicofisici.

L'area della lesione con la percezione sensoriale a essa associata, rappresenta la diretta espressione del danno e della sua evoluzione: in una prospettiva d'integrazione tra misure psicofisiche ed

indagini cliniche, il monitoraggio dell'area lesa ci permetterebbe di valutare gli effetti dei trattamenti.

In questa prospettiva la valutazione della sensibilità dopo i trattamenti potrebbe fornire informazioni circa le variazioni/effetti degli interventi stessi.

Questa trattazione rileva l'importanza dello scopo e del disegno della ricerca (trasversale vs longitudinale, osservazionale piuttosto che sperimentale) e come queste scelte possano influire sui risultati.

Infatti, i dati dello studio trasversale, appena riportati in questa trattazione, evidenziano la necessità della misurazione della sensibilità in un'area non collegata patofisiologicamente al danno e delle rilevanti informazioni che questa può fornire.

In una prospettiva longitudinale e sperimentale (valutazione di un trattamento) invece risulterebbe centrale la misurazione della sensibilità nell'area relativa alla lesione, nell'ottica di una misurazione dell'outcome.

Questo studio evidenzia inoltre un altro importante aspetto: la relazione tra benessere psicologico, valutazione clinica e psicofisica del dolore.

Ne è un esempio il grado di amplificazione somatica di base che, come dimostrato in questa trattazione, sembrerebbe la dimensione che più è in relazione con le componenti psicofisiche del dolore, sia nelle aree affette da una lesione attuale o pregressa sia nelle aree esenti da danno, oppure l'ansia, che sembra aumentare con la persistenza del dolore e la depressione, e che si associa ad iperalgesia da stimoli pressori piuttosto che da stimoli termici.

Le leggi della psicofisica trovano importanti evidenze in questa trattazione in cui emergono rilevanti differenze nella percezione in relazione alla natura dello stimolo.

In conclusione, nonostante gli interessanti risultati evidenziati nel nostro studio, quanto dimostrato dovrà essere oggetto di ulteriori ricerche, in quanto il principale limite di questa trattazione è rappresentato dalla scarsa numerosità campionaria che potrebbe influire in maniera rilevante sui risultati qui riportati.

## **10. Ringraziamenti**

Al termine di questa trattazione mi sembra doveroso ringraziare le persone che mi hanno sostenuto ed aiutato nel dar vita a questa Tesi di Laurea.

Ringrazio il Prof. Carli per avermi concesso l'opportunità di utilizzare questi dati per il mio elaborato di Tesi.

Ringrazio la mia relatrice, la Dott.ssa Ciaramella, per l'indispensabile aiuto e l'infinita disponibilità mostratami durante questo percorso.

Ringrazio i miei amici, in particolare Gennaro e Mattia, per avermi sostenuto e, soprattutto, sopportato.

Ed infine, ma primi nel mio cuore, ringrazio i miei genitori, le mie sorelle e Gennaro, per esserci sempre stati e per tutti i sacrifici che hanno fatto per me.

## 11. Bibliografia

- Adler, G., & Gattaz, W. (1993). Pain perception threshold in major depression. *Biol Psychiatry*, 34 (10), 668-9.
- Attal, N., & Bouhassira, D. (1999). Mechanical of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 173, 12-24.
- Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T. S. & Nurmikko, T. (2010). EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*, 17, 1113-1123.
- Ali, Z., Ringkamp, M., Hartke, T., Chien, H., Flavahan, N., Campbell, J. N., & Meyer, R. A. (1999). Uninjured C-fiber nociceptors develop spontaneous activity and alpha adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in the monkey. *J Neurophysiol*, 81 (2), 455-466.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition: Text revision (DSM-IV-TR)*. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Andersson G. (1999). Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet*, 354 (9178), 5815.
- Arendt-Nielsen, L. (1997). Induction and Assessment of Experimental Pain from Human Skin, Muscle, and Viscera. In T. S.Jensen, J. A.Turner, Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds.), *Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Research and Management*, (Vol.8, pp. 393-417). Seattle:IASP Press.
- Arendt-Nielsen, L., Nie, H., Laurens, M., Laursen, B., Madeleine, P., Simoneons, O., & Graven-Nielsen, T. (2010). Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 149, 573-81.
- Arora, V., & Chopra, K. (2013). Possible involvement of oxido-nitrosative stress induced neuro-inflammatory cascade and monoaminergic pathway: Underpinning the correlation between nociceptive and depressive behaviour in a rodent model. *Journal of Affective Disorders* , 151 (3), 1041–1052.
- Aslam, A., Singh, J., & Rajbhandari, S. (2014). Pathogenesis of Painful Diabetic Neuropathy. *Pain Research and Treatment*, 1-7.
- Backonja, M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J., Edwards, R. R., Freeman, R., Gracely, R., Haanpaa, R. H., Hansoon, P., Hatem, S. R., Krumova, L. K., Jensen, T. S., Maier, C., Mick, G., Rice, A. S., Rolke, R., Treede, R. D., Serra, J., Thoelle, T., Tugnoli, V., Walk, D., Walalce, M. S., Ware, M., Yarnitsky, D., & Ziegler, D. (2013). Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders:NeuPSIG consensus. *Pain*, 154, 1807–1819.
- Bar, K., Stanislaw, B., Boettger, K., Boettger, S., Wagner, G., & Heinrich, S. (2005). Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*, 117, 97-103.
- Baron, R. (2006). Mechanism of disease: neuropathic pain-a clinical perspective. *Natural Clinical Practice Neurology*, 2, 95-106.

- Barsky, A., Wyshack, G., & Klerman, G. (1990). The Somatosensory Amplification Scale and its relationship to hypochondriasis. *Journal of Psychiatric Research*, 24(4), 323-334.
- Bellantuomo, C., Fiorio, R., Zanotelli, R., & Tansella, M. (1987). Psychiatric screening in general practice in Italy. A validity study of the GHQ (General Health Questionnaire) *Social Psychiatry*, 22,113-117.
- Bennet, M. (2001). Leeds Assessment of Neuropathic and Sign Pain Scale. *Pain*, 92 (1-2),147-157.
- Bennet, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bouhassira, D., Freynhagen, R., Scholz, J., Tolle, T. R., Wittchen, H. U., & Jensen, T. S. (2007). Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*, 127(3), 199-203.
- Beric, A., Dimitrvic, M., & Lindblom, U. (1988). Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. *Pain*, 34, 109-16.
- Boden, T. (1990). Abnormal magnetic resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subject: a prosective investigations. *J. Bone Joint Surg. Am.* 72(3), 403-8.
- Boivie, J., Hansson, E., & Lindlom, U. (1993). *Touch, temperature and pain in health and disease; Mechanism and Assessment: a Wenner-Gren Center International Symposium and assessment.* Seattle, International Association for the Study of Pain.
- Bonezzi, M. (2000). Caratteristiche cliniche del dolore neuropatico. In M. Buonocore & C.Bonezzi, (Eds.), *La gestione del paziente con dolore neuropatico: indicazioni diagnostiche e terapeutiche.* Pavia: Symposia, I congressi della fondazione Maugeri.
- Bonica, J. (1953). *The Management of pain*, Philadelphia.Trad. It. *Il dolore, diagnosi, prognosi e terapia.* Roma: Delfino,1993.
- Bowsher, D. (1996). Central pain: clinical and physiological characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 61, 62-69.
- Breivik, H., Collet, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal Pain*, 10, 287-333.
- Bridges, D., Thompson, S. W., & Rice, A. S. (2001). Mechanism of neuropathic pain. *British Journal of Aenesthesia*, 87 (1), 12-26.
- Bruehl, S., & Chung, O. Y. (2006). Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clinical Journal of Pain* , 22, 430-437.
- Brown, R. J., Poliakoff, E., & Kirkman, M. A. (2007). Somatoform dissociation and somatosensory amplification are differentially associated with attention to the tactile modality following exposure to body-related stimuli. *J Psychosom Res*, 62 (2), 159-65.
- Burchkhardt, C., Clark, S., Campbell, S., O Reilly, C., & Bennet, R. (1995). Events and co-morbidities associated with the onset of fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 3, 71-72.

- Burton, K., Polatin, P. B., & Gatche, R. J. (1997). Psychosocial factors and the rehabilitation of patients with chronic work-related upper extremity disorders. *J Occup Rehabil*, 7, 139-153.
- Cairns, M. D., Adkins, R. H., & Scott, M. D. (1996). Pain and Depression in Acute Traumatic Spinal Cord Injury: Origins of Chronic Problematic Pain? *Arch Phys Med Rehabil*, 77, 329-35.
- Campbell, J., Raja, S., Meyer, R. A., & Mackinnon, S. E. (1988). Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain*, 32, 89-94.
- Campbell, J., & Meyer R. (2006). Mechanism of Neuropathic pain.Review. *Neuron*, 52, 77-92.
- Carli, G. (1996). Neurofisiologia del dolore. In M. Tiengo, C Benedetti, (Eds.), *Fisiologia e terapia del dolore* (pp. 31-38). Milano: Masson.
- Carragee, E. J. (2001). Psychological and functional profiles in select subjects with low back pain. *The Spine Journal*, 1, 198-204.
- Cathart, S., Winefield, H., Rolan, P., & Lushington, K. (2009). Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. *Pain Res Management*, 14 (6), 433-438.
- Chen, X., Tanner, K., & Levine, D. (1999). Mechanical sensitization of cutaneous C-fiber nociceptors by prostaglandin E2 in the rat. *Neuroscience Letters*, 267, 105-108.
- Chien, A., & Sterling, M. (2010). Sensory hypoesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain. *Manual Therapy*, 15 (1), 48-53.
- Chong., M. S., & Hester, J. (2007). Diabetic painful neuropathy; current and future treatment options. *Drug*, 67 (4), 569-585.
- Ciaramella, A., & Poli, P. (2001). Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment. *Psychooncology*, 10, 156-165.
- Ciaramella, A., Paroli, M., Lonia, L., Bosco, M., & Poli, P. (2013). Biopsychosocial Aspects of Atypical Odontoalgia. *ISNRN Neuroscience*, 1-10.
- Ciaramella, A. (2014). Relationship between psychiatric disorders, perception and coping of pain in chronic Low back pain patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 76, 495-520.
- Coderre, T. (2008). Spinal cord mechanism of hyperalgesia and allodynia. In A. Basbaum, A. Kaneko, G. Shepherd, G. Westhmaier, M. Bushnell & T. Albright (Eds.). *The Senses: A Comprehensive Review*.(pp.339-80) San Diego: Academic Press.
- Costigan, M., Scholz, J., & Woolf, C. (2009). Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu. Rev. Neurosci*, 32, 1-32.
- Craft, R. (2007). Modulation of pain by estrogens. *Pain*, 132, S3-12.
- Croft, P., Schollum, J., & Silman, A. (1994). Population study of tender point counts and pain. *BMJ*, 309, 696-9.

- Croft, P. R., Burt, J., Schollum, J., Thomas, E., Macfarlane, G. J., & Silman, A. J. (1996). More pain, more tender points: is fibromyalgia just one end of a continuous spectrum? *Ann Rheum Dis* , 55, 482-5.
- Da Silva, L. A., Lin, S. M., Teixeira, M. J., De Siqueira, J. T., Jacob Filho, W., & De Siqueira, S. (2014). Sensorial differences according to sex and ages. *Oral Dis* , 3, 103-10.
- De Benedittis, G., Massel, R., Nobili, R., & Pieri, R. (1988). The Italian pain questionnaire. *Pain*, 33(1), 53-62.
- De Mos, M., De Bruijn, A., Huygen, F. J., Dieleman, J. P., Stricker, B. H., & Sturkenboom, M. C. (2007). The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain* , 129, 12-20.
- De Nicola, A. (1990). Il dolore neuropatico e il suo approccio terapeutico. Ricavato in Luglio 2014, da [http://www.neuropatia.net/dolore\\_neuropatico.html](http://www.neuropatia.net/dolore_neuropatico.html)
- Defrin, R., Ohry, A., Blumen, N., & Urca, G. (1999). Acute pain threshold in subject with chronic pain following spinal cord injury. *Pain*, 83, 275-82.
- Dersh, J., Gatchel, R. J., & Polatin, P. (2001). Chronic spinal disorders and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Spine* , 1, 88-94.
- Devor, M., Schoenfeld, D., Seltzer, Z., & Wall, P. (1979). Two model of cutaneous reinnervation following peripheral nerve injury. *J Comp Neurol*, 185, 211-20.
- Devor, M., Lomazov, P., & Matzner O. (1994). Sodium channel accumulation in injured axons as a substrate for neuropathic pain In J. Boivie, E. Hansson, & U. Lindlom (Eds.), *Touch, Temperature and Pain in Health and Disease: Mechanism and Assessments, a Wenner-Gren Center International Symposium and assessment*. Seattle: International Association for the Study of Pain.
- Devor, M. (2001). Neuropathic pain: what do we do with all these theories? *Acta Anaesthesiol Scand.*,45, 1121-1127.
- Djoughri, L., Koutsikou, S., Fang, X., McMullan, S., & Lawson S. (2006). Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci*, 26, 1281-92.
- Dotson, R. (1977). Clinical Neurophysiology Laboratory test to Asses the Nociceptive System in Humans. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14 (1), 32-35.
- Dubner, R., Sharav, Y., Graceley, R. H., & Price, D. D. (1987). Idiopathic trigeminal neuralgia: sensory features and pain mechanisms. *Pain* , 31 (1), 23-33.
- Dworkin, R. H. (2002). An overview of neuropathic pain: syndrome, symptoms, sign, and several mechanism. *Clinical Journal of Pain*; 18(6), 343-349.

- Eide, P., & Rabben, T. (1998). Trigeminal neuropathic pain: pathophysiological mechanism examined by quantitative assessment of abnormal pain and sensory perception. *Neurosurgery*, 43 (5), 1103-10.
- Eide, P., Jorum, E., & Stenehjem, A. (1996). Somatosensory findings in patients with spinal cord injury and central dysaesthesia pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60, 411-5.
- Eide, P., & Stubhaug, A. (1998). Relief of trigeminal neuralgia after percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis is dependent non normalization of abnormal temporal summation. *Neurosurgery*, 43 , 462–474.
- Eide, K. (2000). Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European Journal of Pain*, 4, 5-17.
- El Masry, W., Tsubo, M., Katoh, S., El Miligui, Y. H., & Khan, A. (1996). Validation of the American Spinal Injury Association (ASIA) motor score and the National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) motor score. *Spine*, 21 (5), 614-9.
- Elliot, M., Smith, B.H., Penny, K., Smith, W., & Chambers, A. (1999). The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet*, 354, 1248-1252.
- Ellsberg, M., Jensen, H., Heise, L., Watts, C., & Garcia-Moreno, C. (2008). Intimate partner violence and women's physical and mental health in the WHO multi-country study on women's health and domestic violence: an observational study. *Lancet*; 371, 1165-72.
- Ercolani, M., & Pasquini, L. (2007). *La percezione del dolore*. Bologna: Il Mulino.
- Fechner, G. (1860). Elemente der Psychophysik. In E.Zambianchi (Ed.), (1994). *Elementi di Psicofisica*. Padova: Borla.
- Ferreira, V., Ribeiro, J., & Jensen, M. (2011). Validity of four pain ratings scales. *Pain*, 152, 2399-2404.
- Fields, H., Rowbotham, M., & Baron, R. (1998). Postherpetic neuralgia: irritable nociceptor and deafferentation. *Neurobiol. Dis*, 5, 209-27.
- Finnerup, N. B., Johannesen, I. L., Fuglsang-Frederiksen, A., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2003). Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. *Brain* , 126, 57-70.
- Finnerup, N., & Baastrop, C. (2012). Spinal Cord Injury Pain: Mechanism and Management. *Current Pain Headache Rep*, 16, 207-216.
- Fishbain, D., Lewis, J., & Gao, J. (2013). Is there significant correlation between self-reported low back visual analogue scores and low back pain scores determined by pressure pain induction matching? *Pain Pract.*, 13 (5), 358-63.
- Foley, K. (2003). Opioids and chronic neuropathic pain. *N. Engl. J. Med*, 348, 1279-81.
- Gatchel, R. J., Polatin, P. B., & Mayer, T. G. (1994). Psychopathology and the rehabilitation of patients with chronic low back pain disability. *Arch Phys Med Rehab* , 75, 666-670.

- Gebhart, G. (2004). Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 27,729-37.
- Geisser, M. E., Casey, K. L., Brucksch, C. B., Ribbens, C. M., Appleton, B. B., & Crofford, L. J. (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*, 102, 243-250.
- George, S., Wittmer, V., Fillingim, R., & Robinson, M. (2007). Sex and pain-related psychological variables are associated with thermal pain sensitivity for patients with chronic low back pain. *Journal of Pain*, 8, 2-10.
- Gibson, S. & Helme, R. (2001). Age- related differences in pain perception and report. *Clinical Geriatric Medicine*, 17 (3), 433-56.
- Giesbrecht, R., & Battie, M. (2005) A comparison of pressure pain detection threshold in people with chronic low back pain and volunteers without pain. *Physical Therapy*, 85 (10), 1085-92.
- Giesecke, T., Graceley, R., Nachemson, A., Grant, M., Petzke, F., Williams D, & Clauw, D. J. (2004). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain, *Arthritis and Rheumatism*, 50 (2), 613-23.
- Gilron, I., Watson, C., Cahil, C., & Moulin, D. (2006). Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*, 175 (3), 265-75.
- Gold, M. (2000). Spinal nerve ligation: What to blame for the pain and why. *Pain*, 84, 117-120.
- Gomide, L., Montenegro, M., Nogueira, A., Poli, O., & Reis, F. (2012). Lower pain thresholds in women with chronic pelvic pain: recognizing the role of anxiety and depression as part of person-centered approaches to treatment. *The International Journal of Person Centered Medicine*, 2.
- Gozariu, M., Bragard, D., Willer, J. C., & Le Bars, D. (1997). Temporal summation of C-fiber afferent inputs: Competition between facilitatory and inhibitory effects on C-fiber reflex in the rat. *J Neurophysiol* , 78, 3165–3179.
- Gracely, R. H., Lynch, S., & Bennet, G. (1992). Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain*, 51, 175-194.
- Gracely, R. H. (1994). Studies of pain in normal man. In P. Wall, & R. Melzack, (Eds.), *Textbook of pain* (3 ed.). New York: Churchill-Livingstone.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolfe, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* , 46, 1333-43.
- Gracely, R. H, Giesecke, T., & Grant, M. A. (2003). Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* , 17, 593–609.
- Granovsky, Y. (2013). Conditioned Pain Modulation: A Predictor for Development and Treatment of Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep* , 17 (361).

- Greenspan, J. D., Slade, G. D., Bar, E., Dubner, R., & Fillingim, R. B. (2007). A sensitivity risk factor for chronic TMD: Descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case control study. *J Pain*, 8, 2-10.
- Hardy, H., Goddel, B., & Woolf, H. (1952). Influence of skin temperature upon the pain threshold as evoked by thermal radiation. *AMA Arch. Neurol. Psychiatry*, 67, 689-690.
- Haroutonian, S., Nikolajsen, L., Bendtsen, T., Finnerup, N., Kristensen, A., Hasselstrom, J., & Jensen, T. S. (2013). Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. *Pain*, 155, 1272-79.
- Harstall, C., & Ospina, M. (2003). How prevalent is chronic pain? *Pain: Clinical Updates*, 2.
- Hasnie, F. S., Breuer, J., Parker, S., Wallace, V., Blackbeard, J., Lever, I., Kinchington, P. R., Dickenson, A. H., Pheby, T., & Rice, A. S. (2007). Further characterization of a rat model of varicella zoster virus-associated pain: relationship between mechanical hypersensitivity and anxiety-related behavior, and the influence of analgesic drugs. *Neuroscience*, 144, 1495-508.
- Hassanpour, K., Hotz-Boendermaker, S., & Dokladal, P. (2012). Low depressive symptoms in acute spinal cord injury compared to other neurological disorders. *J Neurol*, 259 (6), 1142-50.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 24, 9-160.
- Hilz M, J., Claus, D., & Neundörfer, B. (1988). Early diagnosis of diabetic small fiber neuropathy by disturbed cold perception. *J Diabetes Complications*, 2, 38-43.
- Holman, E., & Marley, A. (1974). Stimulus and response measurement. In E. Zambianchi (Ed.), (1994). *Elementi di Psicofisica*. Padova: Borla.
- Hucho, T., & Levine, J. (2007). Signaling pathways in sensitization: Toward a nociceptor cell biology. *Neuron*, 55, 365-376.
- Huge, V., Lauchart, M., Magerl, W., Beyer, A., Moehnle, P., Kaufhold, W., Schellin, G., & Azad, S., C. (2011). Complex Interaction of Sensory and Motor Signs and Symptoms in Chronic CRPS. *PLOS ONE*, 6 (4).
- Irving, G. (2005). Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology*, 64 (3), S21-S27
- Jang, J., Lee, S., Kim, M., & Ryu, J. (2014) Characteristics of Neuropathic Pain in Patients With Spinal Cord Injury. *Ann Rehabil Med*, 38 (3), 327-334.
- Janig, W., Blumberg, H., Boas, R., & Campbell, J. (1991). The reflex sympathetic dystrophy syndrome: consensus statement and general recommendations for diagnosis and clinical research. In M. Bond, J. Charlton, & C. Woolf (Eds.), *Proceedings of the Vth World Congress on Pain*, Elsevier: Amsterdam.

- Jaaskelainen, S. (2004). Clinical neurophysiology and quantitative sensory testing in the investigation of orofacial pain and sensory function. *J. Orofac. Pain*, 18, 85-107.
- Jensen, T.S., Gottrup, H., & Sindrup, S., & Bach, F. W. (2001). The clinical picture of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol*, 429, I-II.
- Jensen, T.S., & Baron, R. (2003). Translation of symptom and signs into mechanism in neuropathic pain. *Pain*, 102, 1-8.
- Ji, Y., Murphy, A. Z., & Traub, R. J. (2007). Estrogen modulation of morphine analgesia of visceral pain in female rats is supraspinally and peripherally mediated. *J Pain*, 8 (6), 494-502.
- Jochum, T., Boettger, M., Wigger, A., Beiderbeck, D., Neumann, I.D., Landgraf, R., Sauer, H., & Bar, K. J. (2007). Decreased sensitivity to thermal pain in rats bred for high anxiety-related behaviour is attenuated by citalopram or diazepam treatment. *Behaviour Brain Res*, 183 (1), 18-24.
- Johnson, M. H., & Petrie, S. M. (1997). The effects of distraction on exercise and cold pressor tolerance. *Pain*, 69, 43-48.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114, 295-302.
- Kamper, S., Maher, C., Hush, J., Pedler, A., & Sterling, M. (2011). Relationship between pressure pain threshold and pain ratings in patients with whiplash-associated disorders. *Clin J Pain*, 27, 495-501.
- Kim, S., & Chung, J. (1992). An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 50, 355-363.
- Klaunberg, S., Maier, C., Assion, H., Hoffmann, A., Krumova, E. K., Magerl, W., Scherens, A., Treede, R. D., & Juckel, G. (2008). Depression and changed pain perception: Hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 140, 332-343.
- Kleinbohl, D., Holzl, R., Moltner, A., Rommel, C., Weber, C., & Osswald, P. (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate pain patients. *Pain*, 8 (1), 25-43.
- Kobayashi, Y., Kurata, J., Sekiguchi, M., Kokubun, M., Chiba, Y., Konno, S., & Kikuchi, S. (2009). Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients. *Spine*, 34 (22), 2431-6.
- Kosek, E., & Ordeberg, G. (2000). Abnormalities of somatosensory perception in patients with osteoarthritis normalize following successful treatment. *Eur J Pain*, 4, 229-38
- Koratkar, H., & Pedersen, J. (2008). "Atypical odontalgia: a review. *Northwest Dentistry*, 87 (1), 37-62.
- Korszun, A. (2002). Facial pain, depression and stress—connections and directions. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 31 (10), 615-619.

- Kumru, H., Soler, D., Vidal, J., Thormos, J., Leone, A., & Sole, J. (2011). Evoked potentials and quantitative thermal testing in spinal cord injury patients with chronic neuropathic pain. *Clinical Neurophysiology*, 123, 598-604.
- Kundermann, B., Sernal, J. H., Strat, P., Gebhardt, S., Huber, M. T., Krieg, J. C., & Lautenbacher, S. (2009). Pain sensitivity in major depression and its relationship to central serotonergic function as reflected by the neuroendocrine response to clomipramine. *Journal of Psychiatric Research*, 43 (16), 1253–1261.
- Kuslich, S., Ulstro, C., & Michael, C. (1991). The tissue origin of low back pain and sciatica. *Orthopedic Clinics of North America*, 22, 181-187.
- La Motte, R., Shain, C., Simone, D., & Tsallou (Antonella), E. (1991). Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanism. *J Neurophysiology*, 166, 190-211.
- Lang, P. M., Schober, G. M., Rolke, R. R., Wagner, S., Hilge, R., Offenbacher, M., Treede, R., D., Hoffmann, U., & Irnich, D. (2006). Sensory neuropathy and signs of central sensitization in patients with peripheral arterial disease. *Pain*, 124, 190–200.
- Latremoliere, A., & Woolf, C. (2009). Central sensitization: A generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*, 9, 895-926.
- Lautenbacher, S., & Krieg, J. (1994). Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *J Psychiatr Res*, 28, 109-122.
- Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (2005). Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*, 115, 410-418.
- Lawrence, R., Helmick, C., Arnett, F., Devoy, R., Felson, D., Giannini, E., Heyse, S. P., Hirsch, R., Hochberg, M. C., Hunder, G., Liang, M. H., Pillemer, S. R., Steen, V. D. & Wolfe, F. (1998). Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*, 41, 778-99.
- Le Bars, D., Dickenson, A., & Besson, J. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) Effect on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain*, 6, 283-304.
- Leffler, A. S., Kosek, E., Lerndal, T., Nordmark, B., & Hansson, P. (2002). Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Eur J Pain*, 6, 161–76.
- Legrain, V., Guerit, J. M., Bruyer, R., & Plaghki, L. (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain*, 99 (1-2), 21-39.
- LeResche, L., Turner, J., Saunders, K., Shorter, S., & Von Kooft, M. (2013). Psychophysical tests as predictor of back pain chronicity in primary care. *J Pain*, 14 (12), 1663-70.

- List, T., Leijon, G., Helkimo, M., Oster, A., Dworkin, S. F., & Svensson, P. (2007). Clinical findings and psychosocial factors in patients with atypical odontalgia: a case-control study,” *Journal of Orofacial Pain* , 21 (2), 89–98.
- Lorenz, J. (1998). Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol.* , 57 (2), 19-22.
- Main C, J., & Waddell, G. (1998). Psychiatric distress. In G. Waddell (Ed.), *The back pain revolution*. (pp. 173-186). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Maier, C., Baron, R., Tölle, T. R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Gierthmuehlen, H. F., Flor, H., Geber, G., Hüge, V., Krumova, E. G., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihofner, C., Richter, H., Rolke, R., Scherens, A., Schwartz, A., Sommer, A., Tronnier, V., Uccelyer, N., Valet, M., & Wasner, G. (2010 ). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different. *Pain* , 150 , 439–450.
- Manchikanti, L., Pampati, V., Beyer, C., Damron, K., & Barnhill, R. C. (2002). Evaluation of the Psychological Status in Chronic Low Back Pain: Comparison with General Population. *Pain Physician* , 5 (2), 149-155.
- Marbach, J. J. (1993.). “Is phantom tooth pain a deafferentation (neuropathic) syndrome? Part I: evidence derived from pathophysiology and treatment. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology* , 75 (1), 95–105.
- Marbach, J., & Raphael, K. G. (2000). “Phantom tooth pain: a new look at an old dilemma,”. *Pain Medicine* , 1 (1), 68–77.
- Max, M., Schafer, S., Culnane, M., Dubner, R., & Gracely, R. H. (1988). Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo. *Clin. Pharmacological Ther*, 43, 363-371.
- McLachlan, E., Janig, W., Devor, M., & Michaelis, M.(1993). Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 363, 543-6.
- McWilliams, L., Cox, B., & Enns, M. (2003). Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain*, 106, 127-33.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanism: A new theory. *Science*, 150 (3699).
- Melzack, R. (1975). The Mc Gill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1(3), 277-99.
- Melzack, R. & Loeser, J. (1978). Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central “pattern generating mechanism” for pain. *Pain*, 4, 195-210.
- Merskey, H. (1965). The effect of chronic pain upon the response to noxious stimuli by psychiatric patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 8 (4), 405-419.

- Merskey, H., & Bogduck, N. (1994). Pain terms, A current List with definitions and Notes on Usage In Classification of Chronic Pain, Second edition, IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP PRESS.
- Nicholson, P. K., Nicholas, M. K., & Middleton, J. (2009). Spinal cord injury-related pain in rehabilitation: a cross-sectional study of relationships with cognitions, mood and physical function. *Eur J Pain* , 13, 511–7.
- Nordin, M., Nystrom, B., Wallin, U., & Hagbarth, K. (1984). Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal column. *Pain*, 20, 231-45.
- Norrbrink, B. C., Hultling, C., & Lundeberg, T. (2005). Quality of sleep in individuals with spinal cord injury: a comparison between patients with and without pain. *Spinal Cord* , 43, 85–95.
- O’ Sullivan, P. (2005). Diagnosis and classification of chronic low back pain disorder: Maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. *Manual Therapy*, 10, 242-255.
- Ochoa, J. (1994). Pain mechanism in neuropathy. *Current Opinion in Neurology*, 7, 407-414.
- Oaklander, A., Rissmiller, J., Gelman, L., Zheng, L., Chang, Y., & Gott, R. (2006). Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy) *Pain*, 120, 235-243.
- Pednekar, J. R., & Mulgaonker, V. K. (1994). Effect of duration of stress on pain threshold in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* , 38 (1), 51-52.
- Petho, G., Derow, A., & Reeh, P. (2001). Bradykinin-induced nociceptor sensitization to heat is mediated by cyclooxygenase products in isolated rat skin. *Eur. J. Neurosci*, 14, 210-218.
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M., & Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain* , 118, 215–223.
- Plesh, O., Wolfe, F., & Lane, N. (1996). Relationship between fibromyalgia and temporomandibular disorders: prevalence and symptom severity. *J Rheumatol*, 23, 1948-52.
- Poliakov, I., & Toth, C. (2011). The impact of pain in patients with polyneuropathy. *European Journal of Pain* , 15, 1015–1022.
- Potenoy, R., & Kanner, R. (1996). *Pain Management: Theory and Practice*. Philadelphia: Davis F.
- Price, D., Hu, J., Dubner, R., & Graceley, R. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3, 57-68.
- Price, D. (1999). Primary afferent and dorsal horn mechanism of pain In Psychological Mechanism of Pain and Analgesia, Progress in Pain Research and Management, (Vol 15) Seattle: IASP PRESS.
- Racine, M., Tousignant, Y., Kloda, L., Dion, D., Dupulus, G., & Choiniere, M. A. (2012). Systematic review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception-part 1: are there really differences between women and men? *Pain*, 153(3), 602-18.

- Radnitz, C. L., Bockian, N., & Moran, A. (2000). Assessment of psychopathology and personality in people with physical disabilities. In R. G. Frank, & T. R. Elliot (Eds.), *Handbook of Rehabilitation Psychology* (pp. 287–309). Washington: American Psychological Association.
- Raphael, K., Janal, M., Ananthan, S., Cook, D., & Staud, R. (2009). Temporal summation of heat pain in temporomandibular disorder patients. *J Orofac Pain*, 23, 54-64.
- Raphael, K. G., Janan, M. N., Nayak, S., Schwartz, J. E., & Gallagher, R. M. (2014). Familiar aggregation of depression in fibromyalgia: a community- based test of alternate hypotheses. *Pain* , 110 (1-2), 449-60.
- Rhudy, J. L., & Meagher, M. W. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* , 84, 65-75.
- Richards, J. S., Meredith, R. L., Nepomuceno, C., Fine, P. R., & Bennett, G. (1980). Psycho-social aspects of chronic pain in spinal cord injury. *Pain* , 8, 355–66.
- Riley, J., Cruz-Almeda, Y., Glover, T., King, C., & Gooding, B. (2014). Age and Race Effects on Pain Sensitivity and Modulation Among Middle-Aged and Older Adults. *Journal of Pain*, 15, 272-282.
- Ringkamp, M., & Raja, S.A. (2014). Sore spot: Central or peripheral generation of chronic neuropathic spontaneous pain? *Pain*, 155, 1189-1191.
- Robinson, P. (1988). Observation of the recovery of sensation following inferior alveolar nerve injury. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 26,177-89.
- Rog, D., Nurmikko, T., Friede, T., & Young, C. (2007). Validation and reliability of the Neuropathic Pain Scale(NPS)in multiple sclerosis. *Clinical Journal of Pain*, 23(6), 473-481.
- Rommel, O., Malin, J. P., Zenz, M., & Janig, W. (2001). Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*, 93, 279-293.
- Rowbotham, M. C., & Fields, H. L. (1996). The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain*, 119, 347-354.
- Sachs-Ericson, N., Kendall-Tackett, K., & Hernandez, A. (2007). Childhood abuse, chronic pain and depression in the National Comorbidity Survey. *Child Abuse Negl*, 31, 531-47.
- Saunders, C. (1970). Nature and Management of Terminal Pain. In F. E. Camps & E. Shotton (Eds.), *Matters of Life and death*. (pp.15-26). London: Dartman, Longman & Todd.
- Schrag, A., Trimble, M., Quinn, N., & Bhatia, K. (2004). The syndrome of fixed dystonia: An evaluation of 103 patients. *Brain* , 127, 2360-72.
- Schreleth, T., Helland, A., Breimhorst, M., Fecher, M., Kern, U., Magerl, W., & Bircklein, F. (2014). Association between pain, central sensitization, and anxiety in postherpetic neuralgia. *Eur J Pain* (in corso di stampa)

- Schwier, C., Kliem, A., Boettger, M., & Bar, K. (2010). Increased Cold-Pain Thresholds in Major Depression. *The Journal of Pain*, 287-290.
- Scivoletto, G., Petrelli, A., Di, L. L., & Castellano, V. (1997). Psychological investigation of spinal cord injury patients. *Spinal Cord*, 35, 516-20.
- Selye, H. (1976). *Stress in health and disease*. Reading, MA: Butterworth
- Siddal, P., McClelland, J., Rutkowsky, S., & Cousins, M. A. (2003). Longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain*, 103, 249-257.
- Smart, K., Blake, C., Staines, A., & Doody, C. (2012). Self reported pain severity, quality of life, disability, anxiety and depression in patients with nociceptive, peripheral neuropathic, and central sensitization pain. The discriminant validity of mechanism-based classifications of low back pain. *Man Ther*, 17 (2), 119-25.
- Sperber, A., Atzom, Y., Neumann, L., Weisberg, I., Shalit, Y., Abushakra, M., Fish, A., & Buskila, D. (1999). Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am Gastroenterol*, 94, 3541-6.
- Staud, R., Vierck, C., Cannon, R., Mauderli, A., & Price, D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*; 91:165-175.
- Staud, R., Robinson, M., & Price, D. (2007). Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *Journal of Pain*, 8, 893-901.
- Staud, R., Bovee, C., Robinson, M., & Price, D. (2008). Cutaneous C-fiber Pain Abnormalities of Fibromyalgia Patient are Specifically Related to Temporal Summation. *Pain*, 139 (2), 315-23.
- Staud, R. (2009). Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 35, 263-74.
- Staud, R. (2011). Evidence for Shared Pain Mechanism in Osteoarthritis, Low Back Pain, and Fibromyalgia. *Curr. Rheumatol Rep*, 13, 513-520.
- Staud, R., Weyl, E., Price, D., & Robinson, M. (2012). Mechanical and Heat Hyperalgesia Highly Predict Clinical Pain Intensity in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain Syndromes. *The Journal of Pain*, 8, 725-35.
- Staud, R., Weyl, E., Ryley, J., & Fillingim, R. (2014). Slow Temporal Summation of Pain for Assessment of Central Pain Sensitivity and Clinical Pain of Fibromyalgia Patients. *Plos ONE*, 9(2).
- Stanton-Hicks, M., Janig, W., Hasselbuschs, S., Haddock, J., Boas, R., & Wilson, P. (1995). Reflex sympathetic dystrophy: changing concept and taxonomy. *Pain*, 63, 127-133.

- Stevens, S. (1957). On the psychophysical law. In E. Zambianchi (Ed.), *Elementi di Psicofisica*. Padova: Borla.
- Stubhaug, A., Eide, P. K., Øye, I., & Brevik, H. (1999). The combination of oral morphine and ketamine improves pain relief in post herpetic neuralgia compared with morphine or ketamin A randomised, double blind, placebo-controlled crossover comparison. *Pain*
- Study, R., & Kral, M. (1996). Spontaneous action potential activity in isolated dorsal root ganglion neurons from rats with a painful neuropathy. *Pain*, 65 (2-3), 235-242.
- Sullivan, M., & Katon, W. (1993). Somatization: the path between distress and somatic symptoms. *Am Pain Soc J*, 2, 141-149.
- Szebenyi, B., Hollandet, A., Dieppe, P., Quilty, B., Duddy, J., Clarke, S., & Kirwan, J. R. (2006). Associations between pain, function, and radiographic features in osterarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 54, 230-5.
- Tait, R. C., Chibnall, J., & Krause, S. (1990). The Pain Disability Index: psychometric properties. *Pain*, 40 (2), 171-182.
- Tapp, R., & Shaw, J. (2009). Epidemiology of diabetic neuropathy. In S. Tesfaye, & A. Boulton (Eds.), *Diabetic Neuropathy*. Oxford: Oxford University Press.
- Teliban, A., Bartsch, F., Struck, M., Baron, R., & Janig, W. (2010). Axonal thermosensitivity and mechanosensitivity of cutaneous afferent neurons. *European Journal of Neuroscience*, 33, 110-118.
- Thompson, S., Woolf, C., & Silviotti, L. (1993). Small- caliber afferents inputs produce a heterosynaptic facilitation of the synaptic responses evoked by primary afferent A-fibers in the neonatal rat spinal cord in vitro. *J Neurophysiol*, 69, 2116-28.
- Thurstone, L. (1928). A law of comparative judgement. In E. Zambianchi (Ed.), *Elementi di Psicofisica*. Padova: Borla.
- Tin, S. W., Ciampi de Andrade, D., Goujon, C., Bordeneuve, V. P., Créange, A., & Lefaucheur, J. P. (2014). Sensory correlates of pain in peripheral neuropathies. *Clinical Neurophysiology*, 125, 1048–1058.
- Torebjork, H., & La Motte, R. (1992). Central changes of mechanoreceptive input in capsaicin induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol*, 448, 765-80.
- Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., & Serra, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70 (18), 1630-5.
- Van Boven, R., & Johnson, K. (1994). Psychophysical study of the mechanism of sensory recovery following nerve injury in humans. *Brain*, 117, 149-67.
- Vaso, A., Adahan, H., Gjika, A., Zahaj, S., Zhurda, T., Vyshka, G., & Devor, M. (2014). Pheripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain*, 155, 1384-91.

- Vicario G. Psicologia sperimentale (1988). In E. Zambianchi (Ed.), *Elementi di Psicofisica*. Padova: Borla.
- Yarnitsky, D., & Pud, D. (1995). Quantitative Sensory testing. *Clinical Neurophysiology*, 1.
- Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol*, 23, 611-5.
- Yarnitsky, M., Granot, M., & Granovsky, Y. (2014). Pain modulation profile and pain therapy: Between pro-and antinociception. *Pain*, 155, 663-665.
- Yunus, M. (2009). Central sensitivity syndromes: an overview. *J Musculoskelet Pain*, 17, 400-8.
- Wall, P., & Gutnick, M. (1974). Ongoing activity in peripheral nerves: The physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp Neurol*, 45, 580-593.
- Wall, C. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 306 (5944), 686-688.
- Wand, B., Parkitny, L., O' Connel, N., Luomajokya, H., McAuley, J., Thacker, M., & Moseley, G. (2011). Cortical changes in chronic low back pain; Current state of the art and implications for clinical practice. *Manual Therapy*, 16, 15-20.
- Wasan, A. D., Jamison, R. N., Pham, L., Tipirneni, N., Nedeljkovic, S. S., & Katz, J. N. (2009). Psychopathology predicts the outcome of medial branch blocks with corticosteroid for chronic axial low back or cervical pain: a prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10 (22).
- Wesner, G., Lee, B., Engels, S., & McLachlan, E. (2008). Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain*, 133, 2387-400.
- Wilder, E. I. (2006). *Wheeling and Dealing: living with Spinal Cord Injury*. Nashville: Vanderbilt University Press.
- Wilkinson H, A. (1999). Trigeminal nerve peripheral branch phenol/glycerol injections for tic douloureux. *J Neurosurg* , 90 (5), 828-32.
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* , 38, 19-28.
- Wolfe, F. (1997). The relationship between tender points and fibromyalgia symptom. *Ann Rheum Dis* , 56, 268-71.
- Woodrow, K.M., Friedmann, G.D., Siegelau, A.B., & Collen, M. F. (1972). Pain Tolerance: Differences According to Age, Sex, and Race. *Psychosomatic Medicine*, 34(6).
- Woolf, C. J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* , 686-8.

- Woolf, C., Bennet, C. G., Doherty, M., Koltzenburg, M., Dubner, R., Kidd, B., Lipton, R., Loeser, J. D., Payne, R., & Torebjork, E. (1988). Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain*, 77, 227-9.
- Woolf, C. J., & Mannion, R. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. *Lancet*, 5, 1959-1964.
- Woolf, C. J., & Max, M. (2001). Mechanism-based diagnosis issues for analgesic drug development. *Anesthesiology*, 95, 241-9.
- Woolf, C. J. (2010). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment. *Pain*, 152, S2-S15.
- Wu, G., Ringkamp, M., Hartke, T., Murinson, B., Campbell, J., Griffin, J., & Meyer, R. A. (2001). Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. *J. Neurosci*, 21, RC140.
- Zambianchi, E. (1994). *Elementi di Psicofisica*. Padova, Borla
- Zhong, X. L., Rong, W., Zhou, P., Luo, Y. W., Wang, X. Q., Duan, J., Bi, F. F., Zhang, J. Y., Li, C. Q., Dai, R. P., & Fang, L. (2012). Activation of Anterior Cingulate Cortex Extracellular Signal-Regulated Kinase-1 and -2 (ERK1/2) Regulates Acetic Acid-Induced, Pain-Related Anxiety in Adult Female Mice. *Acta Histochem. Cytochem*, 45 (4), 219–225.
- Zigmond, A., & Snaith, R. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 67, 361-370.

|

.

|