

## **VERSO UNA OBIETTIVAZIONE DEL DOLORE A FINI MEDICO LEGALI: VECCHIE E NUOVE METODICHE\***

E. ANSELMI\*\*, A. GATTI\*\*\*, V. LAZZARINI\*\*

Il dolore, ritenuto ormai una realtà clinica a sé stante e non più necessariamente come sintomo di una qualche malattia organica, non ha ancora trovato una metodica di obiettivazione validata ed anche per questo motivo non ha, in ambito medico-legale, una autonoma collocazione valutativa se non in pochissimi casi. In infortunistica lavorativa gli unici riferimenti nella tabella delle menomazioni D.Lgs. n. 38/2000 sono relativi alle nevralgie, in particolare del trigemino e del glosso-faringeo per le quali vengono indicate rispettivamente le percentuali di riduzione dell'integrità psicofisica nelle misure del 20% e del 12% al massimo, a seconda della frequenza delle crisi dolorose.

Nelle tabelle A e B allegate al D.P.R. 23 dicembre 1981, n. 834 relative alla pensionistica privilegiata le nevralgie si ritrovano in due voci nelle quali non vengono considerate singolarmente ma accomunate a processi infettivi dei seni paranasali: "Pansinusiti purulente croniche bilaterali con nevralgia del trigemino" (4<sup>a</sup> cat. n. 14) e "Sinusiti purulente croniche o vegetanti con nevralgia" (6<sup>a</sup> cat. n. 19). In ambito di responsabilità civile uno dei più utilizzati Barème valutativi italiani (Bargagna) prevede per la nevralgia del trigemino un range di riduzione della integrità psico-fisica compreso tra il 10 ed il 30% a seconda dell'efficacia della terapia antalgica nel ridurre la frequenza delle crisi, mentre per la nevralgia del glossofaringeo viene da altri suggerita una valutazione del 10% (*Guida Luvoni-Bernardi-Mangili*).

Il D.M. 3 luglio 2003 *Tabella delle menomazioni alla integrità psicofisica comprese tra 1 e 9 punti di invalidità* non contiene alcun riferimento relativo alle nevralgie mentre, nell'ambito delle lesioni a carico dell'apparato osteo-

\* Intervento al VII Convegno Nazionale di Medicina Legale, svoltosi a Giardini Naxos, dal 22 al 24 ottobre 2008.

\*\* Università degli studi di Roma "Tor Vergata" Dipartimento di Sanità pubblica e biologia cellulare - Sezione di medicina legale.

\*\*\* Università degli studi di Roma "Tor Vergata" Cattedra di anestesia e rianimazione.

articolare, menziona voci con riferimento non al sintomo dolore di per sé considerato bensì allo stesso comunque sempre associato ad alterazione anatomica o a disfunzionalità.

Nella tabella sono infatti ricomprese voci quali “Esiti dolorosi di frattura di un’apofisi o dello spigolo antero-superiore o antero-inferiore di una vertebra senza schiacciamento del corpo”, “Esiti di trauma minore del collo con persistente rachialgia e limitazione antalgica dei movimenti del capo”, “Esiti di trauma minore del collo con persistente rachialgia, limitazione antalgica con disturbi trofico sensitivi radicolari strumentalmente accertati”, “Esiti dolorosi di frattura da schiacciamento di un corpo vertebrale da D1 a D10 con residua cuneizzazione”, “Esiti dolorosi di frattura di un’apofisi o dello spigolo antero-superiore o antero-inferiore di una vertebra dorsale senza schiacciamento del corpo a seconda della sede e della alterazione anatomica”, “Esiti di trauma minore del rachide lombare con persistente rachialgia e limitazione antalgica dei movimenti del tronco”, “Esiti di trauma minore del rachide lombare con persistente rachialgia, limitazione antalgica dei movimenti del tronco e con disturbi ...”, “Esiti di frattura sacrale o coccigea mal consolidata con conseguente sindrome algico-disfunzionale”, “Esiti dolorosi di lesioni anatomiche articolari documentate, in assenza di deficit della escursione articolare” di spalla, di anca, di ginocchio e di caviglia, “Esiti di frattura di scafoide con dolore e modica limitazione dei movimenti” (del polso), “Esiti dolorosi di frattura diafisaria dello scafoide tarsale o del cuboide o di un cuneiforme, con sfumate ripercussioni funzionali”, “Esiti dolorosi di frattura diafisaria di femore o di tibia ben consolidata, con persistenza di mezzi di sintesi, ma in assenza o con sfumata ripercussione funzionale”, “Esiti dolorosi di frattura diafisaria isolata di tibia o di femore ben consolidata, in assenza o con sfumata ripercussione funzionale”, “Esiti dolorosi di frattura diafisaria isolata di perone ben consolidata, in assenza o con sfumata ripercussione funzionale”, “Esiti attendibilmente dolorosi di frattura non articolare della scapola”, “Esiti attendibilmente dolorosi di frattura di clavicola regolarmente consolidata senza limitazioni articolari”, “Esiti attendibilmente dolorosi di frattura di clavicola regolarmente consolidata senza limitazioni articolari”, “Esiti attendibilmente dolorosi di frattura di clavicola consolidata con callo deforme e/o sovrapposizione dei monconi senza significativa limitazione articolare”, “Esiti attendibilmente dolorosi di frattura dello sterno con callo osseo deforme”, “Sindrome algica da esiti anatomici di frattura di una costa radiologicamente rilevati”, “Esiti attendibilmente dolorosi di frattura extrarticolare di bacino ben consolidata e in assenza o con sfumata ripercussione funzionale”.

In generale, quindi, nell’ambito della valutazione del danno, il sintomo dolore viene ancora considerato nel contesto della malattia nella quale è inserito misconoscendogli la dignità di realtà patologica autonoma.

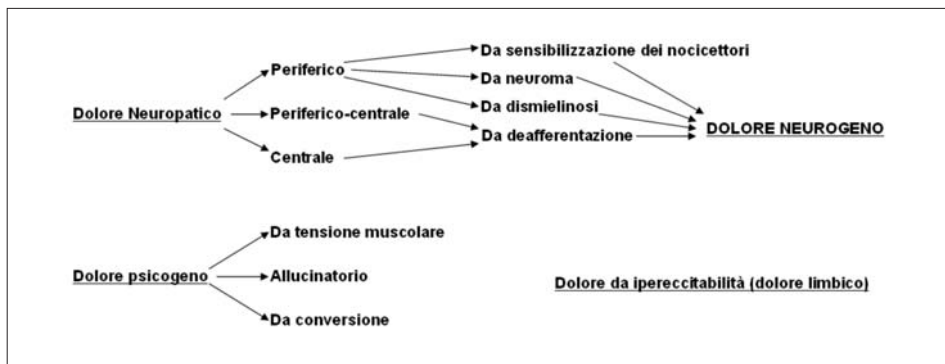
Rilevato, quindi, che la impossibilità di oggettivazione costituisce la principale causa di impedimento di una autonoma valutazione del dolore va ancora segnalato che questa non è poi scevra da implicazioni di ordine soggettivo dal momento che l'interesse al beneficio porta, in molti casi, l'individuo a simulare o ad accentuare la sintomatologia.

Da ciò ne deriva l'esigenza da parte della medicina legale, ai fini del rilievo e della valutazione del danno alla persona, di poter disporre di una metodica di accertamento, di obiectivazione che, in linea ideale, dovrebbe misurare direttamente e oggettivamente l'esperienza del dolore e semplificare quella che è una complessa attività neurofisiologica.

È comunque da tener conto che le esigenze medico-legali sono solo in parte sovrapponibili a quelle del clinico, in quanto improntate su un maggior rigore obiettivo. Se fosse possibile misurare le manifestazioni di attività neuronale o cerebrale in costanza di sintomatologia dolorosa (ad esempio tramite specifiche metodiche di RM), questa misurazione - sufficiente per il clinico - sarebbe ancora insufficiente per il medico legale poiché le variabili emotiva e affettiva, che rivestono una grande importanza, non verrebbero adeguatamente considerate.

Pochi sono stati gli studi che hanno correlato l'esperienza del dolore ai parametri fisiologici e, sebbene i risultati di alcuni di essi sembrano promettere future applicazioni cliniche, l'utilità di parametri fisiologici e biochimici è ancora attualmente limitata; le consuete manifestazioni fisiologiche del dolore e della sofferenza non si distinguono, spesso, dalla componente emozionale dell'ansia che frequentemente accompagna l'esperienza-dolore, pur restandone disgiunta.

Gli indici facilmente misurabili comprendono la frequenza cardiaca, la conduttanza cutanea e la temperatura. L'oppiode endogeno  $\beta$ -endorfina può essere rilasciato durante un'esperienza di dolore acuto, come una ustione grave, e ciò può essere quantificato con tecniche appropriate; il suo rilascio si associa alla riduzione di intensità del dolore percepito. Ne consegue che tale oppioidi potrebbe rappresentare un marcatore obiettivo di percezione del dolore; purtroppo però viene liberato anche durante lo sforzo e, quindi, non è patognomonico selettivo. Le classificazioni del dolore sono numerose e spesso non sempre concordanti; una delle più recenti, razionalmente dettagliata, è quella elaborata nel 1996 da ORLANDINI, che riportiamo qui sotto modificata, mettendo in evidenza quelle tipologie di dolore che per caratteristiche si inquadrano nell'ambito delle problematiche medico-legali.



Le tipologie di dolore che rientrano nella problematica della valutazione medico-legale, sono senz'altro quelle di natura non nocicettiva e più specificamente quelle riguardanti il dolore neuropatico ed il dolore da ipereccitabilità centrale di natura limbica, entrambi a decorso clinico cronico.

Il dolore di tipo neuropatico, che rappresenta senz'altro il tipo di dolore cronico più diffuso, viene percepito grazie a fibre nervose afferenti non mielinizzate dette di tipo C ciascuna del diametro di 0,2-1,5 micron, e da fibre afferenti mielinizzate dette di tipo Ad, che sono le più sottili dell'organismo e decorrono in fasci nervosi raccolte in una guaina che raccoglie altre fibre nervose di diametro molto maggiore, le quali coprono i segnali elettrici che le fibre C stesse inviano durante la conduzione degli stimoli dolorosi e ne rendono difficile lo studio specifico con le normali tecniche di studio utilizzate in campo neurologico quali l'elettromiografia e l'elettroencefalografia.

Nella letteratura specialistica però, vengono prospettate diverse tecniche, che forniscono risultati più o meno obiettivi, che consentono di andare a studiare specificamente la conduzione delle stesse fibre mieliniche di tipo C ed Ad. Tra queste troviamo in particolare il Quantitative Sensory Testing (QST), il sistema CHEPS - Stimolatore per potenziali evocati da contatto al calore, i potenziali evocati laser (LEPs), la microneurografia, la punch skin biopsy (biopsia cutanea) e gli studi di neuroimaging volumetrica o funzionale.

Il QST - Quantitative Sensory Testing è un test standardizzato molto usato in fase diagnostica negli ambulatori di terapia del dolore, che prevede l'applicazione di stimoli termici di intensità nota lasciando al paziente, inconsapevole dell'intensità dello stimolo applicato, il compito di segnalare quando avverte lo stimolo come doloroso; il limite di questo strumento è rappresentato dalla risposta che è soggettiva, ma informazioni utili si possono comunque ricavare, sia perché comunque il paziente sottoposto al test è ignaro in merito all'intensità degli stimoli applicati, sia perché sottoponendo il paziente nuovamente al test a distanza

di tempo, questi non potrebbe certamente ricordare le risposte date in precedenza: dati discordanti permetterebbero di classificare il dolore come non continuo o ancor peggio simulato. Il maggior limite di questa tecnica si trova nel fatto che è in grado di mettere in evidenza soltanto una ipereccitabilità delle fibre nervose deputate alla conduzione di stimoli termici e dolorifici, ma non riesce a poter definire con certezza la presenza di un dolore neuropatico.

La microneurografia è una tecnica molto valida, che consente la registrazione degli impulsi condotti da singole fibre nervose nel soggetto in stato di veglia e che si è dimostrata affidabile, nella correlazione tra scariche nervose anomale e percezione del dolore neuropatico; tale tecnica però comporta una notevole invasività, in quanto occorre inserire un microelettrodo all'interno di una singola fibra nervosa, pertanto questa metodica richiede lunghi tempi di esecuzione, operatori molto esperti ed una notevole collaborazione non sempre ottenibile da pazienti sofferenti, pertanto è limitata all'uso esclusivamente presso gli istituti di ricerca.

La biopsia cutanea mirata allo studio ed alla quantificazioni delle terminazioni sensitive di tipo C e Ad, ha un'invasività minima anche se attualmente risulta disponibile soltanto in pochi centri di ricerca; è molto utile per valutare la densità delle terminazioni nervose di piccolo calibro che potrebbero spiegare sia la presenza di allodinia quando in eccesso, sia la presenza di stati dolorifici cronici tipici di molte neuropatie comprese quelle coinvolgenti le piccole fibre (HOLLAND *et al.* 1997).

Una importante scoperta nello studio del dolore neuropatico è stata quella fatta da vecchi studi di Bromm e Treede nel 1984 e da quello di Treede del 1995, i quali hanno messo in evidenza che i Potenziali Evocati Laser (LEPs) sono in grado di attivare selettivamente le fibre nervose di tipo C e Ad. Lo stimolatore laser infatti, fornisce un impulso che eccita i nocicettori presenti negli strati di cute non glabra; in tal modo viene raggiunta rapidamente una temperatura tale da eccitare le terminazioni nervose delle fibre nervose A $\delta$  e C: le terminazioni delle fibre A $\delta$  evocano sensazione di puntura d'ago e quelle delle fibre C bruciore. Lo stimolo laser inoltre può essere impostato in maniera tale da eccitare preferenzialmente l'una o l'altra. Comunemente si ha una stimolazione contemporanea di A $\delta$  e C recettori, con una sensazione di puntura, data dai recettori A $\delta$ .

L'evento cerebrale successivo si ha in un range di 150-400 ms; se si incrementa lo stimolo, si provoca una sensazione più lunga di bruciore sordo, che corrisponde all'attivazione di fibre di tipo C. In Letteratura è comunemente riportato che la trasmissione A $\delta$  inibisca quella di tipo C, così che l'onda corticale è da attribuire al sistema A $\delta$ . Esistono varie tecniche per stimolare selettivamente le fibre C, ottenendo eventi corticali più lenti in un range di 1000 ms; al momento quest'ultimo tipo di potenziali sono molto meno diffusi. L'uso clinico corrente dei LEPs corrisponde all'attivazione A $\delta$ , delle piccole fibre mielinizzate e della via spino talamica. Il potenziale più ampio si registra dalla linea mediana e sono sufficienti le medie di due trias di 30 stimoli. Il complesso registrato è rappresenta-

to da un'onda negativa-positiva N2P2, la cui latenza varia in funzione della distanza. Con uno stimolatore laser a CO<sub>2</sub> la latenza di N2 e P2 è di circa 160 ms e 250 ms dopo stimolo al viso, 250 e 340 ms dopo stimolo alla mano e 290 e 380 ms dopo stimolo al piede. L'ampiezza picco-picco è di circa 10-20 mvolts. Per quanto concerne l'applicazione clinica dei LEPs, in letteratura sono presenti circa 100 lavori. Le più studiate, ovviamente, sono le sindromi nelle quali il dolore assume un aspetto preponderante, quali la nevralgia postterpetica, le neuropatie sensitive e il dolore centrale.

Numerosi studi, hanno permesso di identificare nei LEPs una sensibilità maggiore a tutte le altre metodiche neurofisiologiche nello studio delle piccole fibre responsabili della conduzione degli stimoli dolorifici ed hanno dimostrato come siano uno strumento affidabile nella valutazione del danno al sistema nocicettivo periferico e centrale nell'ambito delle neuropatie periferiche, così come nella nevralgia del nervo trigemino.

Un interessante lavoro (GARCIA-LORREA *et al.*, 2002) ha riscontrato una significativa attenuazione dei LEPs nei pazienti con dolore neuropatico, dopo stimolazione sul territorio dolente in riferimento all'analogo territorio controlaterale. Nei pazienti con dolore non organico, al contrario, gli autori hanno riscontrato un incremento dei LEPs, dopo stimolo sul territorio dolente; gli autori interpretano tale incremento nei pazienti non organici come una modulazione cognitiva. L'attenuazione dei LEPs era più pronunciata nei pazienti che presentavano esclusivamente dolore neuropatico spontaneo, rispetto ai pazienti con sovrapposta allodinia e iperalgesia. Gli autori concludono che, in casi selezionati, i LEPs possono fornire un prezioso supporto nel discriminare un dolore a prevalente componente psicogena, con integrità del pathway nocicettivo. Nelle neuropatie sensitive l'uso dei LEPs provvede a fornire informazioni specifiche sulle fibre A $\delta$  ; si riportano nella seguente tabella, tratta dal lavoro sopra citato, i risultati ottenuti in una serie di pazienti:

Malattia	% LEPs alterati Normali Ritardati Assenti	N°	Autori
Diabete asintomatico	100 0 0	21	ROSSI <i>et al.</i>
Neuropatia diabetica	73 21 6	52	AGOSTINO <i>et al.</i>
Nevralgia postterpetica	35 0 65	40	TRUINI <i>et al.</i>
Neuropatia delle piccole fibre	0 30 70	10	TRUINI <i>et al.</i>
Nevralgia Trigemiale essenziale	49 35 16	47	CRUCCU <i>et al.</i>
Nevralgia Trigemiale sintomatica	0 64 36	20	CRUCCU <i>et al.</i>
Neuropatie varie	60 0 40	30	KAGIGI <i>et al.</i>

Tutti gli studi citati dimostrano che i LEPs correlano in modo significativo con il coinvolgimento delle fibre  $A\delta$  nel processo patogeno. In uno studio di ROSSI *et al.*, si è visto come i LEPs possano avere un ruolo anche in casi subclinici, ove la stimolazione del piede dava luogo a potenziali di latenza allungata e di ampiezza ridotta rispetto il normale. Particolarmente significativi sono i risultati nella nevralgia trigeminale sintomatica, dove i LEPs erano sempre alterati (CRUCCU *et al.*). Gli autori riportano comunque alcuni svantaggi dei LEPs: il complesso N2P2, più che rappresentare il primo arrivo dello stimolo alla corteccia, riflette la processazione dell'informazione sensitiva; la componente P2 è influenzata dallo stato d'allerta e dall'attenzione. A differenza dei SEP, inoltre, i LEPs non forniscono una diagnosi di sede; allo stato, comunque, i LEPs sono lo strumento elettrofisiologico più adeguato nello studio del pathway nocicettivo e gli autori concludono che i LEPs sono una tecnica sensibile, affidabile e di facile uso. Per il futuro si auspicano progressi tecnici che rendano altrettanto facile lo studio delle fibre C. Un altro interessante lavoro (QUANTE *et al.*, 2003) mostra i risultati ottenuti in 21 pazienti con documentata radicolopatia nei segmenti da L4 a S1. Gli Autori riportano, essenzialmente, due tipi di risposte dei LEPs: una significativa riduzione di ampiezza o una totale assenza del potenziale. In conclusione, i LEPs non rappresentano una misura oggettiva del dolore, ma forniscono utili informazioni sul pathway nocicettivo  $A\delta$  correlato. L'unica limitazione nell'uso di tale tecnica è stata messa in evidenza da LORENTZ nel 1997 e da CRUCCU nel 2001, e riguarda il fatto che i LEPs risultano alterati quando il paziente assuma aspirina, morfina e carbamazepina, l'assunzione dei quali però non essendo farmaci salvavita potrebbe essere sospesa dal paziente e per dirimere dubbi si potrebbero ricercarne i cataboliti a livello urinario. Si ritiene pertanto in base a tali studi che la metodica, avendo un riconosciuto valore clinico, non possa non avere una rilevanza medico-legale. La nozione di una disfunzione della via termonocicettiva elettrofisiologicamente dimostrata, contribuisce infatti a dirimere la valenza medico-legale dei tanti quadri di dolore neurogeno cronico che il medico-legale è chiamato a valutare, specie in ambito previdenziale.

Recentemente poi sono stati introdotti nella pratica clinica due strumenti in grado di valutare selettivamente la funzionalità di singoli gruppi di fibre nervose dello stesso tipo, cioè il CHEPS che genera potenziali tramite il rapido raggiungimento di elevate temperature i quali possono poi essere registrati a livello corticale tramite EEG e/o tramite fMRI, ed il Neurometer (sNCT), strumento in grado di quantificare oggettivamente il funzionamento delle diverse fibre che compongono un nervo sensitivo su qualsiasi sito cutaneo dove si applicano gli elettrodi e che consente di valutare selettivamente la soglia di percezione corrente di tali fibre, permettendo di definire con certezza la presenza di ipoestesia e iperestesia, mediante la registrazione in doppio cieco dopo l'applicazione di tre frequenze di corrente di frequenza nota e differente in grado di studiare ciascuna un preciso gruppo di fibre. Il secondo di questi strumenti in particolare è ormai ampia-

mente utilizzato nella diagnosi della neuropatia diabetica ed ha una notevole attendibilità nei risultati forniti.

Prospettive interessanti emergono anche dalla teletermografia, tecnica che seppure all'inizio dell'applicazione clinica, permette di analizzare e riportare graficamente su video la temperatura corporea dei distretti cutanei, mostrando le aree con maggior afflusso cutaneo e sede di infiammazione come più calde e fornisce importanti informazioni sulla risposta del sistema nervoso simpatico al dolore per quanto riguarda le modificazioni vascolari a livello locale cutaneo.

Come si accennava sopra infine, è ormai ben nota l'esistenza di una tecnica che, seppur molto costosa, consente di studiare da sola l'encefalo, ma può fornire anche utili informazioni utilizzata in integrazione con le tecniche discusse precedentemente, cioè la risonanza magnetica funzionale o volumetrica. Questa tecnica, come dice il nome, è in grado di individuare e mappare con precisione le aree della corteccia cerebrale funzionalmente attive individuando il maggior volume di tali aree dovuto al maggior afflusso di sangue necessario al metabolismo dei neuroni in fase di intensa attività. Tale tecnica ha permesso di dimostrare a PEYRON *et al.* che nel dolore risultano costantemente attivate la corteccia sensitiva secondaria, quella insulare, del giro del cingolo anteriore e, con minor evidenza, il talamo e la corteccia sensitiva primaria, queste ultime a testimoniare la pro cessazione discriminativa a livello cerebrale del dolore.

Sono state inoltre messe alla luce evidenze da diversi studi indipendenti, sebbene su un numero non elevato di pazienti, che nel dolore neuropatico unilaterale si osserva una riduzione del flusso ematico al talamo contro laterale, che si riduce dopo analgesia (HSIEH, 1995; IADAROLA, 1995 e GARCIA-LARREA, 1999); questo dato potrebbe quindi essere utilizzato come marker di dolore neuropatico quando localizzato ad un solo emisoma. Oltre a ciò, vale la pena di rilevare che recentissimi studi di risonanza magnetica, seppur ancora iniziali, hanno permesso di evidenziare delle modificazioni specifiche che si sviluppano con il tempo nell'encefalo delle persone affette da dolore cronico, sia di natura organica che di tipo psicologico.

Dai numerosi studi presi in considerazione emerge che seppur non è stata ancora individuata una tecnica o una combinazione di tecniche tali da fornire una idonea obiettivazione del dolore che abbia validazione anche in ambito medico legale non siamo a ciò molto distanti.

Attualmente esiste la possibilità di utilizzare metodiche non invasive e poco costose che consentono di individuare un'alterazione della conduzione del segnale lungo le fibre nervose sensitive di tipo C, come i CHEPS, l'sNCT Neurometer ed i LEPs, associati eventualmente alla registrazione elettroencefalografica dei potenziali condotti a livello corticale. Il rilievo di una alterata conduzione dello stimolo lungo le fibre, ovvero di un danno lungo le vie di conduzione, possono ritenersi dimostrative dell'esistenza del dolore. Il risultato negativo fornito da tali metodiche non esclude tuttavia l'esistenza del dolore per cui, in tale evenienza,



bisogna far ricorso a metodiche di neuroimaging, ovvero alla risonanza magnetica funzionale, indagine questa, dotata di elevata sensibilità, e molto costosa e quindi non effettuabile routinariamente.

Pur se nell'attuale situazione, non esistono elementi risolutivi della problematica, gli studi effettuati introducono comunque strumenti che lasciano prospettare un'evoluzione verso una più appropriata obiettivazione del dolore con riflessi sulla sua valutazione medico-legale ed il superamento della attuale arbitrarietà, si da lasciare ad una valutazione non scientifica solamente il dolore considerato nell'ambito del "danno morale" che, peraltro, non è di pertinenza medico legale.

## RIASSUNTO

Il dolore, in medicina legale, non viene ritenuto attualmente una realtà patologica a sé stante, ma considerato come sintomo che accompagna qualche tipo di patologia. Il fatto che venga considerato come un sintomo soggettivo e, quindi, non obiettivabile, fa sì che non sono molte le voci nelle quali compare nelle varie tabelle valutative. Nell'intento di fornire un contributo al superamento di una tale situazione con il presente lavoro viene effettuata una rivisitazione critica delle nuove metodiche che consentono attualmente di giungere ad una dimostrazione obiettiva sia del danno alle vie nervose di conduzione del dolore sia dell'attivazione delle aree corticali deputate alla sua percezione.

## SUMMARY

At present, among legal medicine the pain is not regarded as a specific pathology but as a symptom related to a pathology. Being considered as a subjective symptom and not clinically or instrumentally easily evaluable pain is scantily listed in damage scoring tables. This paper aims to give a contribution to overcome such a situation by a critical analysis of the new methodologies that allow to evidence both, the damage of the nerves responsible for conducting the pain and the activation of the cerebral areas appointed to its perception.

**BIBLIOGRAFIA**

- [1] BARGAGNA M., CANALE M., CONSIGLIERE F., PALMIERI L., UMANI RONCHI G.: *Guida orientativa per la valutazione del danno biologico*, Giuffr  editore, 2001.
- [2] LUVONI R., MANGILI F., BERNARDI L.: *Guida alla valutazione medico-legale del danno biologico e dell'invalidit  permanente*, Giuffr  Editore, Milano, 2002.
- [3] MURAKAWA K., MORIYAMA K., YANAMOTO F., NAKANO S., FUKUNAGA T., ARIMURA Y.: *Measurement of clinical pain intensity: quantitative sensory testing*, *Masui*, 55(9):1080-6, Sep 2006.
- [4] JENSEN R., HYSTAD T., KVALE A., BAERHEIM A.: *Quantitative sensory testing of patients with long lasting Patellofemoral pain syndrome*, in *Eur. J. Pain.*, 11(6):665-76, Epub 2007 Jan 3, Aug 2007.
- [5] ANDERSSON J.L., LILJA A., HARTVIG P., L NGSTR M B., GORDH T., HANDWERKER H., TOREBJ RK E.: *Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography*, in *Exp. Brain Res.*;117(2):192-9, Nov 1997.
- [6]  RSTAVIK K., WEIDNER C., SCHMIDT R., SCHMELZ M., HILLIGES M., J RUM E., HANDWERKER H., TOREBJ RK E.: *Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition*, in *Brain*, 126(Pt 3):567-78, Mar 2003.
- [7]  RSTAVIK K., NAMER B., SCHMIDT R., SCHMELZ M., HILLIGES M., WEIDNER C., CARR R.W., HANDWERKER H., J RUM E., TOREBJ RK H.E.: *Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy*, in *J. Neurosci*, 1;26(44):11287-94, Nov 2006.
- [8] HOLLAND N.R., STOCKS A., HAUER P., CORNBLATH D.R., GRIFFIN J.W., MCARTHUR J.C.: *Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy*, in *Neurology*, 48(3):708-11, Mar 1997.
- [9] PAN C.L., LIN Y.H., LIN W.M., TAI T.Y., HSIEH S.T.: *Degeneration of nociceptive nerve terminals in human peripheral neuropathy*, in *Neuroreport*, 26;12(4):787-92, Mar 2001.
- [10] LAURIA G., CORNBLATH D.R., JOHANSSON O., MCARTHUR J.C., MELLGREN S.I., NOLANO M., ROSENBERG N., SOMMER C.: *European Federation of Neurological Societies - EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy*, in *Eur. J. Neurol.*, 12(10):747-58, Oct 2005.

- [11] VLCKOVÁ-MORAVCOVÁ E., BEDNARÍK J., DUSEK L., TOYKA K.V., SOMMER C.: *Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies*, in *Muscle Nerve*, 37(1):50-60, Jan 2008.
- [12] FROT M., RAMBAUD L., GUÉNOT M., MAUGUIÈRE F.: *Intracortical recordings of early pain-related CO2-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area*, in *Clin. Neurophysiol.*, 110(1):133-45, Jan 1999.
- [13] WU Q., GARCÍA-LARREA L., MERTENS P., BESCHET A., SINDOU M., MAUGUIÈRE F.: *Hyperalgesia with reduced laser evoked potentials in neuropathic pain*, in *Pain*, 80(1-2): 209-14, Mar 1999.
- [14] RIOS M., TREEDE R., LEE J., LENZ F.A.: *Direct Evidence of Nociceptive Input to Human Anterior Cingulate Gyrus and Parasylvian Cortex*, in *Curr. Rev. Pain*, 3(4):256-264, 1999.
- [15] VOGEL H., PORT J.D., LENZ F.A., SOLAIYAPPAN M., KRAUSS G., TREEDE R.D.: *Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasylvian cortex in humans*, in *J. Neurophysiol.*, 89(6):3051-60, Jun 2003.
- [16] QUANTE M., LAMPE F., HAUCK M., BROMM B., HILLE E., LORENZ J.: *Laser-evoked potentials: diagnostic approach to the dorsal root*, in *Orthopade*, 32(10):852-8, German, Oct 2003.
- [17] TREEDE R.D., LORENZ J., BAUMGÄRTNER U.: *Clinical usefulness of laser-evoked potentials*, in *Neurophysiol. Clin.*, 33(6):303-14, Dec 2003.
- [18] OHARA S., CRONE N.E., WEISS N., VOGEL H., TREEDE R.D., LENZ F.A.: *Attention to pain is processed at multiple cortical sites in man*, in *Exp. Brain Res.*, 156(4):513-7, Epub 2004 May 4 Jun 2004.
- [19] IANNETTI G.D., ZAMBREANU L., CRUCCU G., TRACEY I.: *Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans*, in *Neuroscience*, 131(1):199-208, 2005.
- [20] DE TOMMASO M., LOSITO L., DFRUSCOLO O., LIBRO G., GUIDO M., LIVREA P.: *Changes in cortical processing of pain in chronic migraine*, in *Headache*, 45(9):1208-18, Oct 2005.
- [21] IANNETTI G.D., NIAZY R.K., WISE R.G., JEZZARD P., BROOKS J.C., ZAMBREANU L., VENNART W., MATTHEWS P.M., TRACEY I.: *Simultaneous recording of laser-evoked*

*brain potentials and continuous, high-field functional magnetic resonance imaging in humans*, in *Neuroimage*, 15;28(3):708-19, Epub 2005 Aug 19 Nov 2005.

[22] OBI T., TAKATSU M., YAMAZAKI K., KURODA R., TERADA T., MIZOGUCHI K.: *Conduction velocities of Adelta-fibers and C-fibers in human peripheral nerves and spinal cord after CO2 laser stimulation*, in *J. Clin. Neurophysiol.*, 24(3):294-7, Jun 2007.

[23] VALERIANI M., BETTI B., LE PERA D., DE ARMAS L., MILIUCCI R., RESTUCCIA D., AVENANTI A., AGLIOTI S.M.: *Seeing the pain of others while being in pain: a laser-evoked potentials study*, in *Neuroimage*, 15;40(3):1419-28, Epub 2008 Jan 11 Apr 2008.

[24] WEISS T., HESSE W., UNGUREANU M., HECHT H., LEISTRITZ L., WITTE H., MILTNER W.H.: *How do brain areas communicate during the processing of noxious stimuli? An analysis of laser-evoked event-related potentials using the Granger causality index*, in *J. Neurophysiol.*, 99(5):2220-31, Epub 2008 Mar 12 May 2008.

[25] BASTUJI H., PERCHET C., LEGRAIN V., MONTES C., GARCIA-LARREA L.: *Laser evoked responses to painful stimulation persist during sleep and predict subsequent arousals*, in *Pain*, 31;137(3):589-99, Epub 2007 Dec 3 Jul 2008.

[26] ATHERTON D.D., FACER P., ROBERTS K.M., MISRA V.P., CHIZH B.A., BOUNTRA C., ANAND P.: *Use of the novel Contact Heat Evoked Potential Stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts*, in *BMC Neurol.*, 3;7:21, Aug 2007.

[27] SEIFERT C.L., NITZSCHE D., VALET M., TÖLLE T.R., SPRENGER T.: *Contact heat evoked potentials for the evaluation of pain pathways*, in *Nervenarzt.*, 79(8):899, 902-7, Aug 2008.

[28] RAJ P.P., CHADO H.N., ANGST M., HEAVNER J., DOTSON R., BRANDSTATER M.E., JOHNSON B., PARRIS W., FINCH P., SHAHANI B., DHAND U., MEKHAIL N., DAOUUD E., HENDLER N., SOMERVILLE J., WALLACE M., PANCHAL S., GLUSMAN S., JAY G.W., PALLIYATH S., LONGTON W., IRVING G.: *Painless electrodiagnostic current perception threshold and pain tolerance threshold values in CRPS subjects and healthy controls: a multicenter study*, in *Pain Pract.*, 1(1):53-60, Jan 2001.

[29] GULVICH S.J., CONWELL T.D., LANE J., LOCKWOOD B., SCHWETTMANN R.S., ROSENBERG N., GOLDMAN L.B.: *Stress infrared telethermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome, Type I (formerly reflex sympathetic dystrophy)*, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, 2:1178, 2004.

- [30] HARDEN R.N., GAGNON C.M., GALLIZZI M., KHANA.S., NEWMAN D.: *Residual limbs of amputees are significantly cooler than contralateral intact limbs*, in *Pain Pract.*, 8(5):342-7. Epub 2008 May 29 Sep-Oct 2008.
- [31] HIRATO M., WATANABE K., TAKAHASHI A., HAYASE N., HORIKOSHI S., SHIBASAKI T., OHYE C.: *Pathophysiology of central (thalamic) pain: combined change of sensory thalamus with cerebral cortex around central sulcus*, in *Stereotact Funct Neurosurg.*, 62(1-4):300-3, 1994.
- [32] IADAROLA M.J., MAX M.B., BERMAN K.F., BYAS-SMITH M.G., COGHILL R.C., GRACEY R.H., BENNETT G.J.: *Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain*, in *Pain*, 63(1):55-64, Oct 1995.
- [33] HSIEH J.C., BELFRAGE M., STONE-ELANDER S., HANSSON P., INGVAR M.: *Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography*, in *Pain*, 63(2):225-36, Nov 1995.
- [34] VOGT B.A., DERBYSHIRE S., JONES A.K.: *Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging*, in *Eur. J. Neurosci.*, 8(7):1461-73, Jul 1996.
- [35] HUDSON A.J.: *Pain perception and response: central nervous system mechanisms*, in *Can J. Neurol. Sci.*, 27(1):2-16, Feb 2000.
- [36] LAURENT B., PEYRON R., GARCIA LARREA L., MAUGUIÈRE F.: *Positron emission tomography to study central pain integration*, in *Rev. Neurol. (Paris)*, 156(4):341-51, Apr 2000.
- [37] PEYRON R., LAURENT B., GARCÍA-LARREA L.: *Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)*, in *Neurophysiol Clin.*, 30(5):263-88, Oct 2000.
- [38] CASEY K.L.: *Concepts of pain mechanisms: the contribution of functional imaging of the human brain*, in *Prog Brain Res.*, 129:277-87, 2000.
- [39] WIECH K., PREISSL H., BIRBAUMER N.: *Neural networks and pain processing. New insights from imaging techniques*, in *Anaesthesist*, 50(1):2-12, Jan 2001.
- [40] CHEN A.C.: *New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human pain*, in *Int. J. Psychophysiol.*, 42(2):147-59, Oct 2001.

- [41] PEYRON R., FROT M., SCHNEIDER F., GARCIA-LARREA L., MERTENS P., BARRAL F.G., SINDOU M., LAURENT B., MAUGUIÈRE F.: *Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials*, in *Neuroimage*, 17(3):1336-46, Nov 2002.
- [42] FROT M., MAUGUIÈRE F.: *Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans*, in *Brain*, 126(Pt 2):438-50, Feb 2003.
- [43] CASEY K.L., LORENZ J., MINOSHIMA S.: *Insights into the pathophysiology of neuropathic pain through functional brain imaging*, in *Exp. Neurol.*, 184 Suppl 1:S80-8, Nov 2003.
- [44] VALET M., SPRENGER T., BOECKER H., WILLOCH F., RUMMENY E., CONRAD B., ERHARD P., TOLLE T.R.: *Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain - an fMRI analysis*, in *Pain*, 109(3):399-408, Jun 2004.
- [45] APKARIAN A.V., BUSHNELL M.C., TREEDE R.D., ZUBIETA J.K.: *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease*, in *Eur. J. Pain*, 9(4):463-84, Epub 2005 Jan 21 Aug 2005.
- [46] WITTING N., KUPERS R.C., SVENSSON P., JENSEN T.S.: *A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain*, in *Pain*, 120(1-2):145-54, Epub 2005 Dec 20, Jan 2006.
- [47] MOISSET X., BOUHASSIRA D.: *Brain imaging of neuropathic pain*, in *Neuroimage*, 37 Suppl 1:S80-8, Epub 2007 Apr 10, 2007.
- [48] DERBYSHIRE S.W.: *Imaging visceral pain*, in *Curr. Pain Headache Rep.*, 11(3):178-82, Jun 2007.
- [49] TRACEY I.: *Neuroimaging of pain mechanisms*, in *Curr. Opin. Support Palliat. Care*, 1(2):109-16, Aug 2007.
- [50] CHEN F.Y., TAO W., LI Y.J.: *Advances in brain imaging of neuropathic pain*, in *Chin. Med. J. (Engl)*, 5;121(7):653-7, Apr 2008.
- [51] MAY A.: *Chronic pain may change the structure of the brain*, in *Pain*, 137(1):7-15, Epub 2008 Apr 14, Jul 2008.
- [52] DECETY J., MICHALSKA K.J., AKITSUKI Y.: *Who caused the pain? An fMRI investigation of empathy and intentionality in children*, in *Neuropsychologia*, 46(11):2607-14, Epub 2008 Jun 3 Sep 2008.