



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze

Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

Analisi della correlazione tra Exercise Therapy e modulazione del dolore in pazienti con aspecific Chronic Low Back Pain: quali effetti produce l'esercizio sull'organismo e come possono essere ottimizzati dal fisioterapista? Revisione della letteratura

Candidati

Dott. Ft Federico Lietti
Dott.ssa Ft Simona Modena

Relatore

Dott.ssa Ft OMT Martina Zaninetti

ABSTRACT

Introduzione. Le Linee Guida e la letteratura attuale sono concordi nel consigliare un trattamento multimodale come scelta d'elezione nel CLBP. Tra le strategie di intervento più utilizzate figura l'*Exercise Therapy*, la quale risulta efficace nella diminuzione del dolore e nella risoluzione delle limitazioni funzionali. Nei soggetti sani è stato dimostrato come abbia la capacità di attivare meccanismi inibitori nocicettivi sopra-spinali, inducendo una *modulazione top-down* del dolore (*Exercise-Induced Analgesia - EIA*). In letteratura, per aumentare l'effetto dell'esercizio terapeutico sul dolore muscolo-scheletrico cronico, vengono abbinare diverse strategie terapeutiche tra cui l'educazione, i fattori di contesto ed *extrinsic feedback*. In generale, i trattamenti combinati risultano avere maggiore efficacia, ma senza che vi sia una chiara indicazione su quali strategie aggiuntive sia meglio utilizzare nel CLBP e quali siano i parametri migliori con cui eseguire l'esercizio terapeutico.

Obiettivi. Gli scopi di questa revisione sono: **1. (Simona Modena)** Valutare quali siano gli effetti dell'*Exercise Therapy* sulla modulazione del dolore nel CLBP; **2. (Federico Lietti)** Valutare quali possano essere le strategie utili per il fisioterapista al fine di ottimizzare l'effetto dell'*Exercise Therapy*.

Materiali e metodi. La ricerca bibliografica è stata condotta da Luglio 2016 ad Aprile 2017 e ha previsto la consultazione delle principali banche dati: *Medline, PEDro, Cochrane Library* e *Google Scholar*.

1. Sono stati considerati gli studi primari, disponibili in *full-text* ed in lingua inglese, inerenti agli effetti dell'*EIA* nei soggetti con CLBP. Sono stati individuati 4 studi condotti con metodologia differente: *RCT, cross-over RCT, repeated-measure design study* ed *experimental study*;
2. Sono stati considerati studi primari riguardanti quattro argomenti di ricerca (educazione, *extrinsic feedback*, fattori di contesto e parametri dell'esercizio) e la loro influenza sugli effetti dell'*Exercise Therapy* nel CLBP.

Risultati.

1. L'*Exercise Therapy*, sia sotto forma di esercizi di stabilizzazione lombare sia di esercizio aerobico ad alta intensità, è in grado di produrre effetti di modulazione endogena del dolore. È correlata ad un aumento della soglia di percezione del dolore (*Pressure Pain Threshold* o *PPT* e *Hot Pain Threshold* o *HPT*), sia immediato che a medio termine, e ad un incremento di serotonina nel sangue (maggiore con un trattamento ad alta frequenza);
2. La *Pain Physiology Education* si è dimostrata un'aggiunta all'esercizio migliore rispetto alla *Cognitive Behavioural Therapy*, la quale ha dato risultati contraddittori. Nell'*Extrinsic Feedback* non sono stati trovati risultati validi su *EMG* e *Ultrasound Feedback*, al contrario di feedback visivi, verbali, tattili e posturali. L'alleanza terapeutica e i feedback motivazionali positivi si sono dimostrati fattori di contesto da considerare nel trattamento per la loro influenza sugli outcome finali. Infine tra i parametri dell'esercizio hanno dato migliori risultati l'alta frequenza, l'alto dosaggio, il focus attentivo esterno e l'alta intensità dei programmi di esercizio. La "*Risk of Bias Tool*" è stata utilizzata per valutare la qualità metodologica dei 28 *RCT* inclusi, che è risultata eterogenea.

Conclusioni. I risultati degli studi analizzati sembrano confermare che effetti di modulazione endogena del dolore, indotta dall'esercizio, si verificano nei soggetti con CLBP.

Gli effetti dell'*Exercise Therapy* possono essere ottimizzati utilizzando: la *Pain Physiology Education* come approccio educativo; feedback verbali, visivi, tattili e posturali per migliorare la performance dell'esercizio; fattori di contesto al trattamento, quali un'alleanza terapeutica e feedback motivazionali positivi; ed esercizio eseguito ad alta frequenza, alto dosaggio, alta intensità e aggiungendo un focus attentivo esterno. La scarsa ed eterogenea qualità metodologica degli studi analizzati ed il loro esiguo numero non rendono tali risultati generalizzabili a tutta la popolazione con CLBP.

Key Words: *chronic low back pain, exercise therapy, pain modulation, exercise-induced analgesia, education, contextual factor, extrinsic feedback*

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1 Introduzione al <i>Low Back Pain</i>	1
1.1.1 Classificazione.....	1
1.2 Caratteristiche del <i>Chronic Low Back Pain</i>	2
1.2.1 Fear-Avoidance Model of Musculoskeletal Pain.....	3
1.2.2 New Theory of Motor Adaptation to Pain.....	4
1.2.3 Cambiamenti corticali e strutturali nel CLBP.....	5
1.3 Modulazione del dolore nei soggetti con dolore cronico	6
1.3.1 Modulazione top-down.....	6
1.3.2 Modulazione top-down nel CLBP	7
1.4 Trattamento del CLBP	8
1.4.1 Exercise Therapy e CLBP	10
1.4.2 Educazione.....	12
1.4.3 Extrinsic Feedback.....	13
1.4.4 Fattori di contesto	14
1.5 Obiettivi della revisione	15
2a. MATERIALI E METODI (Obiettivo 1 - Simona Modena)	17
2b. MATERIALI E METODI (Obiettivo 2 - Federico Lietti)	20
2b.1 Analisi della qualità metodologica degli <i>RCT</i>	23
3a. RISULTATI (Obiettivo 1 - Simona Modena)	24
3a.1 Selezione degli studi	24
3a.2 Caratteristiche degli studi	26
3b. RISULTATI (Obiettivo 2 - Lietti Federico)	32
3b.1 Selezione degli studi	32
3b.2 Valutazione della qualità metodologica degli studi	35
3b.2.1 Educazione.....	35
3b.2.2 Extrinsic Feedback.....	37
3b.2.3 Fattori di Contesto	39
3b.2.4 Parametri dell'esercizio	41
3b.3 Caratteristiche degli studi	43
4. DISCUSSIONE	56
4.1 Modulazione del dolore ed esercizio terapeutico (Obiettivo 1 - Simona Modena)	56
4.2 Come ottimizzare e potenziare l'effetto terapeutico dell'<i>Exercise Therapy</i> (Obiettivo 2 – Federico Lietti)	61
4.3 Limiti	69
5. CONCLUSIONI	71
6. AKNOWLEDGMENTS	72
7. BIBLIOGRAFIA	73
7.1 Studi analizzati nella revisione	79
7.1.1 Obiettivo 1 - Simona Modena.....	79
7.1.2 Obiettivo 2 - Federico Lietti	80
8.1 APPENDICE	83
8.1.1 Risk of Bias Tool degli studi inclusi nell'Obiettivo 2 (Federico Lietti)	83

1. INTRODUZIONE

1.1 Introduzione al *Low Back Pain*

Il *Low Back Pain*, da ora abbreviato in LBP, viene definito dall'OMS come un “*dolore compreso tra il margine inferiore della 12° costa e la piega glutea inferiore con o senza dolore irradiato alla coscia, ma non oltre il ginocchio*” (Woolf, 2003).

Nelle Linee Guida Italiane del 2006 sulla gestione del mal di schiena, la precedente definizione di tipo topografico, viene ampliata all'aspetto biopsicosociale: “*Dolore e/o limitazione funzionale compreso tra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori con eventuale irradiazione posteriore alla coscia, ma non oltre il ginocchio che può causare l'impossibilità di svolgere la normale attività quotidiana, con possibile assenza dal lavoro*” (Giovannoni et al., PDT ITA 2006).

Il LBP è il principale disturbo muscolo-scheletrico nei paesi occidentali e colpisce in egual misura uomini e donne con circa l'80% della popolazione che riferisce di averne sofferto almeno una volta nella vita (O'Sullivan, 2005).

Il picco di prevalenza è tra i 30 e 50 anni con associata una prevalenza annua del 50% degli adulti in età lavorativa, dei quali solo il 15-20% ricorre a cure sanitarie. Ne consegue un aumento della percentuale di cronicizzazione che in Italia si assesta all'8%.

Questi dati fanno sì che l'impatto socio-economico sia elevato, portando il LBP a essere la principale causa di assenza dal lavoro e di disabilità nelle società industrializzate con un trend in continuo aumento e un'incidenza annua del 5% negli adulti (Woolf, 2003).

1.1.1 *Classificazione*

Una prima classificazione del LBP prevede la distinzione in due principali categorie: *Non-Specific Low Back Pain (NSLBP)* e *Specific Low Back Pain*.

Circa l'85% dei casi di LBP rientra nella categoria *NSLBP*, ovvero non sotteso ad una causa pato-anatomica ben definita, dal momento che i sintomi, la patologia e le bioimmagini sono scarsamente correlate al quadro clinico (Manusov, 2012).

Il restante 15% dei casi rientra nella categoria *Specific Low Back Pain*, in quanto correlabile ad una patologia specifica, riscontrabile all'esame strumentale, come: fratture, ernie del disco, tu-

mori, spondilite anchilosante, sindrome della cauda equina, artrite reumatoide, infezioni ecc. (Manusov, 2012).

Una seconda classificazione, di comune uso in letteratura, si basa sull'aspetto temporale della patologia. A seconda della durata dei sintomi è possibile suddividere il LBP in:

- *Acute Low Back Pain*: la durata dei sintomi è inferiore alle 4 settimane;
- *Sub-Acute Low Back Pain*: la durata dei sintomi va dalle 4 alle 12 settimane;
- *Chronic Low Back Pain (CLBP)*: sintomi che perdurano oltre le 12 settimane (Fairbank et al., 2011).

Negli ultimi anni, in realtà, si sta optando in letteratura per un superamento di questa classificazione solo su base temporale. Come riportato da *Delitto et al.* nella revisione del 2012, la natura ricorrente del LBP e l'eterogeneità dei meccanismi di dolore prevalenti rende necessario un ampliamento dei rigidi limiti temporali della classificazione. Capita spesso di trovarsi di fronte a riacutizzazioni o esacerbazioni in pazienti con CLBP, i quali trovano beneficio da approcci terapeutici più indicati per pazienti definiti acuti.

Per questo motivo, le Linee Guida basate sul modello ICF preferiscono basarsi sulla correlazione tra dolore e movimento per classificare i pazienti e per meglio dosare il giusto apporto di trattamenti manuali, esercizio terapeutico o strategie educative all'interno del trattamento.

Di conseguenza, la classificazione basata sul modello ICF risulta essere molto più ampia e molto più dettagliata (Delitto et al., 2012).

Integrando le nuove conoscenze sulla neurofisiologia del dolore e sui cambiamenti strutturali insorti in seguito al dolore, risulta opportuno parlare di dolore sostenuto da:

- *Meccanismi prevalentemente periferici*: dolore correlato con il carico in modo coerente, prevedibile e con localizzazione limitata;
- *Meccanismi prevalentemente centrali*: dolore sproporzionato e incoerente, difficilmente prevedibile e con localizzazione diffusa (Smart e Doody, 2007).

1.2 Caratteristiche del *Chronic Low Back Pain*

Il decorso naturale del LBP è considerato favorevole, dato che il 70-80% della popolazione colpita da un evento acuto ritorna alla propria attività lavorativa entro una settimana.

Tuttavia esiste una percentuale di pazienti, compresa tra il 2-7%, che tende a cronicizzare. Questo in concomitanza con il carattere recidivante della patologia, dove il 50-80% dei soggetti va

incontro ad un secondo episodio entro un anno, rende il LBP e in particolare il CLBP, la patologia a più alto impatto sulle spese socio-sanitarie (Woolf, 2003).

1.2.1 Fear-Avoidance Model of Musculoskeletal Pain

Uno dei primi aspetti da considerare è la natura multifattoriale del CLBP che porta ad avere sia processi pato-anatomici sia aspetti psicosociali alla base del mantenimento del dolore.

Nel lavoro di *Vlaeyen & Linton* (2000) viene spiegato per la prima volta un nuovo modello interpretativo del dolore persistente che prende il nome di “*Fear-Avoidance Model of Musculoskeletal Pain*” (Vlaeyen e Linton, 2000).



Figura 1. “*Fear-Avoidance Model of Musculoskeletal Pain*” Adattato da: Vlaeyen e Linton (2000)

Tale modello ha lo scopo di spiegare perché, a parità di condizioni iniziali, alcuni pazienti tendono a cronicizzare, mentre altri hanno un decorso favorevole (vedi Figura 1).

Integrando il modello del circolo vizioso del dolore e il modello biopsicosociale dell’ICF, il *Fear-Avoidance Model* spiega come il dolore persistente che si può instaurare in alcuni pazienti è strettamente influenzato da quelli che sono gli aspetti emotivi e cognitivi: credenze, esperienze negative precedenti, atteggiamenti errati, comportamento da malato, paura del movimento ecc. (Leeuw et al., 2007) (Vlaeyen e Linton, 2000).

Tali aspetti prendono il nome di *Yellow Flags*, ovvero “*fattori di rischio/prognostici psicosociali per il dolore cronico (sostenuto da meccanismi centrali predominanti) e disabilità*” e risultano strettamente correlate al dolore cronico e alla disabilità in tali pazienti (Nicholas et al., 2011).

Risulta quindi fondamentale in un paziente cronico comprendere e affrontare le problematiche psicosociali al fine di avere un approccio corretto e ottenere la guarigione completa.

Nei pazienti in cui l’aspetto psicologico ha un grosso peso, l’approccio “mono-professionale” o “mono-disciplinare” sarà probabilmente fallimentare. È necessario quindi integrare nel trattamento un supporto psicosociale (Menke, 2014).

1.2.2 New Theory of Motor Adaptation to Pain

La multi-fattorialità e la complessità del CLBP però non viene spiegata solo da problematiche psicosociali, ma comprende alterazioni strutturali, meccaniche e di controllo motorio.

La teoria del “circolo vizioso”, spiegata per la prima volta da *Roland* nel 1986, insieme alla teoria del “*Pain Adaptation*” (Lund et al., 1991), sono state la base per una nuova teoria spiegata da *Hodges* nel 2011 sul “*Motor Adaptation to Pain*” (vedi Figura 2).

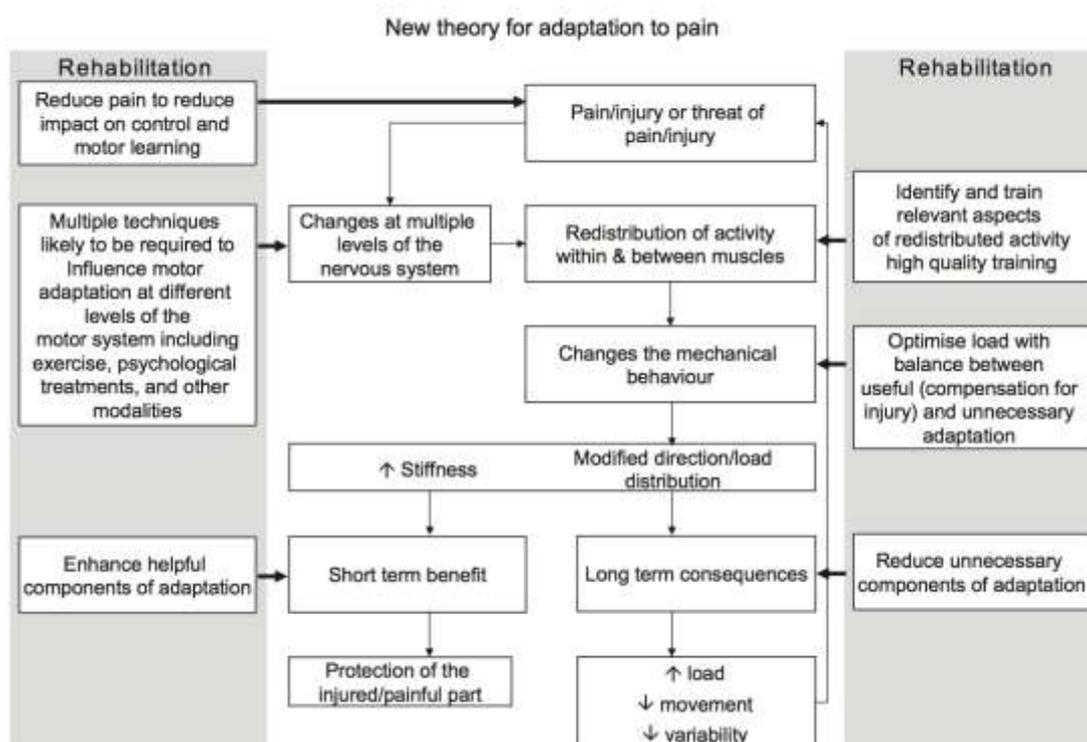


Figura 2 “*Motor Adaptation to Pain*” Adattato da: Hodges (2011)

La nuova teoria spiega come il dolore porti a diverse modifiche nel comportamento motorio, tra le quali:

- Alterazione del timing di attivazione e dell’attività muscolare;
- Modifica della biomeccanica articolare con alterazione della libertà di movimento e della rigidità;
- Aumento dei comportamenti protettivi verso potenziali traumi o fonti di dolore mediante la riduzione dell’attività volontaria, l’aumento della rigidità e la modifica dell’attività muscolare per redistribuire i carichi;
- Modifiche a diversi livelli del sistema motorio che portano a benefici a breve termine, ma

anche a potenziali conseguenze a lungo termine come l'aumento del carico, la riduzione del movimento e la riduzione della flessibilità (Hodges, 2011).

1.2.3 Cambiamenti corticali e strutturali nel CLBP

Oltre alle modificazioni della funzione motoria sopra riportate, è stato visto che esistono numerosi cambiamenti funzionali e strutturali a livello del sistema nervoso centrale nei soggetti con dolore cronico muscolo-scheletrico che potrebbero contribuire allo sviluppo e al mantenimento del dolore stesso (Wand et al., 2011) (Apkarian et al., 2009) (Tracey e Bushnell, 2009).

Recenti revisioni di *Wand et al.* (2011) e *Kregel et al.* (2015) hanno dimostrato cambiamenti nella produzione, aumentata o diminuita, di *marker* neurochimici nella corteccia prefrontale dorsolaterale, nel talamo e nella corteccia orbito-frontale direttamente proporzionali alla durata e intensità del dolore e alla presenza di ansia e depressione. Sono stati inoltre riscontrati cambiamenti strutturali nella quantità di sostanza grigia in alcune aree cerebrali, tra cui la corteccia prefrontale dorsolaterale e la corteccia somato-sensoriale (Woolf, 2003) (Kregel et al., 2015).

È stato anche visto che i soggetti con CLBP presentano un'aumentata risposta corticale e un'attivazione maggiore delle aree cerebrali correlate al dolore sia a riposo sia a seguito di stimoli indotti, dolorosi e non.

Le alterazioni di quella che viene definita “*Neuromatrice del dolore*” comportano:

- Aumento dell'attività delle aree deputate alla percezione del dolore acuto, tra cui insula, corteccia prefrontale, corteccia cingolata anteriore;
- Aumento di attività in aree che normalmente non sono deputate alla percezione del dolore (corteccia frontale dorsolaterale e corteccia associativa parietale) (Seifert e Moihofner, 2009);
- Minor attivazione della Sostanza Grigia Periacqueduttale (PAG), responsabile dell'inibizione discendente del dolore (Wand et al., 2011).

Da ultimo, è interessante notare come siano stati evidenziati anche cambiamenti nella rappresentazione corticale somato-sensoriale della regione della schiena, la quale risulta estesa fino all'area corrispondente a quella della gamba.

Questa alterazione corticale potrebbe essere alla base dei deficit sensoriali nei soggetti con CLBP, quali la scarsa sensibilità tattile-discriminativa e propriocettiva (Hodges e Moseley, 2003).

È stato infatti dimostrato come i soggetti con CLBP abbiano *impairments* nel sistema di feedback intrinseco con conseguente alterazione della risposta muscolare (Descarreaux et al., 2005) (Brumagne et al., 2008).

L'alterazione propriocettiva del controllo muscolare gioca un ruolo importante nel mantenimento dei sintomi e degli *impairments* motori generando modifiche a livello del sistema nervoso centrale

(O'Sullivan et al., 2003) (Ribeiro et al., 2011).

I cambiamenti della funzione muscoloscheletrica, quali una ridotta sensibilità tattile e discriminativa del tratto lombare e un'alterazione del reclutamento motorio e della qualità del movimento, sono stati per molto tempo alcuni degli obiettivi principali a cui miravano i trattamenti riabilitativi dei soggetti con CLBP.

1.3 Modulazione del dolore nei soggetti con dolore cronico

1.3.1 Modulazione top-down

Melzack e Wall nel 1965 sono stati i primi ad esporre una teoria su come il dolore può essere modulato a livello centrale. La loro teoria prende il nome di “*Teoria del Cannello*”, secondo cui uno stimolo periferico non nocicettivo ha la capacità di inibire la percezione dello stimolo doloroso derivante dalla stessa regione corporea, mediante l'inibizione dei nocicettori delle radici dorsali (Melzack e Wall, 1965).

Attualmente è noto come sono altri i meccanismi che entrano in gioco in quella che viene definita “*Modulazione top-down del dolore*”, la quale si avvale di numerosi neurotrasmettitori come la serotonina (5-HT), vasopressina, ossitocina, adenosina, endocannabinoidi, catecolamine e oppioidi endogeni. Le aree cerebrali maggiormente responsabili della modulazione sembrano essere la *Medulla Rostrale Ventro-mediale* e il *Grigio Periacqueduttale (PAG)* (Vigotsky e Bruhns, 2015).

L'attenzione verso queste aree cerebrali deriva dallo studio sperimentale di *Reynold* del 1969, il quale riporta come sia possibile eseguire un intervento di chirurgia addominale in un ratto senza utilizzare l'anestesia generale, ma solo stimolando elettricamente il *Grigio Periacqueduttale*. (Reynolds, 1969). L'importanza del PAG si ritrova nel lavoro di *Tracey & Mantyh* (2007), i quali affermano che il controllo discendente del PAG riesce a produrre un'inibizione dei neuroni delle corna dorsali, proporzionale con l'intensità degli input derivanti dalle fibre sensitive di tipo

C (Tracey e Mantyh, 2007).

A seconda del contesto e della situazione, la *Modulazione Top-Down* del dolore può avere una doppia azione:

- **Azione facilitatoria:** amplifica il segnale facendo arrivare al cervello un'informazione nocicettiva chiara;
- **Azione inibitoria:** inibisce il segnale nocicettivo riducendone l'intensità o impedendogli di raggiungere il cervello. Sono situazioni in cui le azioni che si stanno volgendo sono più "importanti" dello stimolo nocicettivo, il quale non è opportuno che prenda il sopravvento.

Normalmente il nostro sistema discendente risponde in modo coerente e proporzionato agli stimoli nocicettivi periferici. Nel dolore cronico, però, questa risposta coerente e proporzionata non è sempre rispettata (Vigotsky e Bruhns, 2015).

1.3.2 Modulazione top-down nel CLBP

La maggior parte dei dolori muscolo-scheletrici cronici sono caratterizzati dall'alterazione di alcuni processi del sistema nervoso centrale. Più nel dettaglio, risulta aumentata la reattività dei neuroni centrali agli stimoli derivanti dai recettori periferici (Nijs et al., 2011).

Si genera quella che viene definita *Sensibilizzazione centrale*, ovvero "uno stato di iperattività e iper-responsività dei neuroni centrali, che determina un'amplificazione degli stimoli ricevuti" (Meyer et al., 1995).

In caso di danno periferico, la sensibilizzazione centrale è un normale processo adattativo che mira a proteggere la zona coinvolta.

Quello che accade in seguito all'esordio traumatico o meno di un dolore nocicettivo periferico è un periodo di continua scarica massiva di input nocicettivi dalla periferia. Per far fronte a questa scarica continua, il sistema nervoso centrale modula la sensibilità del sistema somato-sensoriale, aumentandola. In condizioni fisiologiche, una volta cessato lo stimolo periferico, sia i recettori periferici sia i neuroni centrali tornano al normale stato di attività (Affaitati et al., 2011).

Quando però si instaurano meccanismi pato-fisiologici e cognitivi che portano alla cronicizzazione del dolore, anche il fisiologico processo adattativo della sensibilizzazione centrale ne risente.

La sensibilizzazione centrale, in questi casi, comprende al suo interno *impairments* nel funzio-

namento della *Modulazione Top-Down* con un'inibizione dei meccanismi inibitori del dolore e un'iperattivazione dei meccanismi facilitatori discendenti e ascendenti del dolore (*Modulazione Bottom-up*). Il risultato è un aumento della trasmissione degli stimoli nocicettivi (Meeus e Nijs, 2007).

Ne consegue che questo sbilancio tra meccanismi facilitatori e inibitori porta ad un'alterazione a livello dei processi cerebrali (Staud et al., 2007) con alta reattività e plasticità centrale: ogni nuovo stimolo nocicettivo periferico può servire ad alimentare la stimolazione bottom-up e quindi alimentare il processo di sensibilizzazione centrale (Affaitati et al., 2011).

In questo contesto, giocano un ruolo fondamentale i processi cognitivi che sono in grado di far variare la modulazione discendente a seconda del livello di vigilanza, attenzione e stress del soggetto (Rygh et al., 2002).

Da ultimo, è interessante notare come *Bender* (2007) ha dimostrato che il trattamento fisioterapico può essere in grado di influenzare sia i meccanismi di modulazione discendente del dolore sia la produzione di oppioidi endogeni, in particolare il livello di beta-endorfine (Bender et al., 2007).

1.4 Trattamento del CLBP

Le Linee Guida e la letteratura attuale sono concordi nel consigliare un trattamento multimodale come scelta d'elezione per la gestione del CLBP.

Ricollegandosi, però, alla teoria del "*Motor Adaptation to Pain*" di *Hodges* (2011), è utile sottolineare come venga proposta una tipologia di trattamento multimodale mirata ai cambiamenti adattativi e non-adattativi che si sono instaurati nel paziente. Tra le proposte terapeutiche sono compresi l'esercizio terapeutico, l'educazione, gli interventi psicologici e il trattamento manuale. La sfida in riabilitazione quindi consiste nel capire quali aspetti del cambiamento sono da limitare (meccanismi non adattativi) e quali invece risultano funzionali per la condizione del paziente (meccanismi adattativi) (Hodges, 2011).

Inoltre, il ragionamento clinico basato sui meccanismi centrali di mantenimento del dolore permette di agire non solo sui cambiamenti della funzione motoria, ma anche sui cambiamenti corticali.

1.4.1 Exercise Therapy e CLBP

Nel trattamento del CLBP è largamente utilizzata l'*exercise therapy*, la quale comprende tipi di esercizio che spaziano dall'attività aerobica al rinforzo muscolare fino allo stretching (Hayden et al., 2011).

Tra le tipologie di esercizio più utilizzate ci sono i *Motor Control Exercises* (MCE), conosciuti anche come *Lumbopelvic Stabilization Exercises*, i quali, basandosi sul fatto che i soggetti con CLBP spesso dimostrano alterazioni del controllo e del reclutamento della muscolatura stabilizzatrice profonda, si propongono di rieducare la coordinazione, il controllo e il reclutamento della muscolatura del tronco (Hodges e Moseley, 2003). Si tratta infatti di esercizi di rinforzo (*endurance/strengthening/anaerobic exercises*) che richiedono l'attivazione isolata della muscolatura stabilizzatrice profonda e la loro successiva integrazione con attività complesse statiche, dinamiche e funzionali (Ferreira et al., 2007) (Costa et al., 2009).

I MCE si è visto che riducono il dolore e migliorano la funzione e il reclutamento muscolare, andando quindi ad agire sui cambiamenti della funzione motoria riscontrati nei soggetti con CLBP. La letteratura sembra concorde nell'affermare che l'*exercise therapy* è in grado di ridurre il dolore e le limitazioni funzionali nel trattamento del CLBP (Hayden et al., 2011) (van Middelkoop et al., 2010) (Delitto et al., 2012), tuttavia non ci sono sufficienti evidenze che ci permettono di discriminare quali fattori o tipologie di esercizio siano più efficaci (Saragiotto et al., 2016) (Sullivan et al., 2012) (van Middelkoop et al., 2010) (Delitto et al., 2012). Pertanto si consiglia una scelta mirata sulle caratteristiche del paziente e che rispetti le sue aspettative e le sue preferenze (van Middelkoop et al., 2010).

L'*exercise therapy* è molto utilizzata anche nel trattamento di diverse tipologie di dolore cronico muscolo-scheletrico, come osteoartrosi, *chronic neck pain*, fibromialgia, *whiplash* e CLBP, dove risulta predominante la componente centrale nel mantenimento del sintomo.

In soggetti sani, il razionale teorico secondo cui l'esercizio può risultare efficace nel trattamento del dolore cronico è la sua capacità di rilasciare oppioidi endogeni e fattori di crescita e attivare meccanismi inibitori nocicettivi sopra-spinali controllati dal cervello (Nijs et al., 2012).

Questo fenomeno, conosciuto come "*exercise-induced endogenous hypoalgesia or analgesia*" (EIH / EIA), indica la riduzione della risposta ad uno stimolo doloroso a seguito dell'esercizio (Koltyn, 2002).

In generale sembra che questa risposta si verifichi maggiormente dopo esercizio fisico ad alta intensità, ovvero tra i 60% e il 75% della VO₂max, e che gli effetti durino sia immediatamente do-

po l'esercizio sia a distanza di 30 minuti (Koltyn, 2002) (Daenen et al., 2015).

Questo meccanismo sembrerebbe dovuto all'aumento di pressione sanguigna indotta dall'esercizio che attiva i barocettori inducendo un'inibizione sopra-spinale e attivando i centri coinvolti nella modulazione del dolore, la quale può essere sia facilitatoria che inibitoria (Nijs et al., 2012). Questi centri comprendono il midollo rostrale ventro-mediale (RVM), la corteccia somato-sensoriale, l'amigdala, l'insula, la corteccia prefrontale, il talamo e la sostanza grigia periacqueduttale (PAG) (vedi Figura 3).

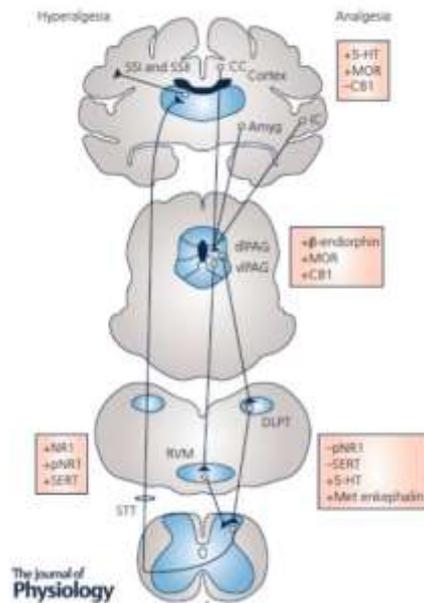


Figura 3. Rappresentazione dei meccanismi dell' "exercise-induced analgesia". Adattato da: Lima et al., 2017
 Abbreviazioni: +/- = aumento/diminuzione; 5-HT= serotonina, MOR= recettori μ -oppioidi; CB1= recettori cannabinoidi 1; p-NR1= NR1 fosforilati, PAG= sostanza grigia periacqueduttale; RVM= midollo rostrale ventromediale; DH= corna posteriori

L'esercizio permette infatti il rilascio di β -endorfine dall'ipofisi e dall'ipotalamo che attivano i recettori μ -oppioidi sia a livello centrale che periferico, generando un'attivazione dei circuiti modulatori inibitori discendenti attraverso il grigio periacqueduttale (Nijs et al., 2012). Oltre al rilascio di oppioidi, a seguito dell'esercizio è stato possibile riscontrare il rilascio di serotonina, che va ad agire anch'essa sul RVM, di catecolamine e di endocannabinoidi, che agiscono sulle vie di modulazione discendente del dolore, evidenziando meccanismi di ipoalgesia indotta da oppioidi e non-oppioidi (Koltyn et al., 2014) (Nijs et al., 2012) (Lima et al., 2017).

Da ultimo, sempre nei soggetti sani, l'accumulo di lattato e l'ischemia muscolare in seguito all'esercizio ad alto livello, determinano la "conditioned pain modulation" o "diffuse noxious inhibitory control (DNIC)". Si tratta dell'inibizione della risposta dolorosa ad uno stimolo indotto in seguito a ripetute stimolazioni a distanza di tempo (Nijs et al., 2012).

Considerati questi presupposti teorici e l'evidenza che l'*exercise therapy* riduce il dolore nel CLBP, sarebbe ragionevole immaginare che sia proprio l'*exercise therapy* a desensibilizzare il SNC. La ricerca però è in continuo sviluppo e non è ancora in grado di fornire sufficienti evidenze scientifiche su questa teoria.

1.4.2 Educazione

La letteratura sull'approccio educativo risulta essere in parte contraddittoria. Gli studi più datati sono quasi tutti basati su un'educazione di tipo biomedico, focalizzati su aspetti biomeccanici e posturali. In questo tipo di educazione risulta importante il concetto di "protezione della schiena" da possibili danni dovuti al movimento. Le ultime acquisizioni riguardanti la neurofisiologia del dolore non supportano però questa correlazione tra movimento e danno, ma al contrario consigliano il movimento e l'attività anche in situazioni di dolore (Koes et al., 1994) (Poirudeau et al., 2006) (Shaw et al., 2005).

Negli ultimi anni, infatti, l'oggetto della letteratura si è spostato su un approccio biopsicosociale che include al suo interno un'educazione riguardante la solidità e funzionalità della colonna, il consiglio di rimanere attivi e l'informazione riguardo gli atteggiamenti migliori per gestire il dolore (*coping*). I risultati sono significativi nella gestione e nel trattamento di problematiche croniche (Louw et al., 2011).

La presenza della sensibilizzazione centrale implica che il cervello gioca il ruolo principale nel produrre l'esperienza dolore, la fatica e i segnali d'allarme, anche se non è presente danno o nocicezione ai tessuti periferici.

Quella che viene definita "*Therapeutic Pain Neuroscience Education*" o meglio conosciuta come "*Pain Neurophysiology Education*" parte proprio dal presupposto di spiegare al soggetto con dolore cronico il concetto di sensibilizzazione centrale, con lo scopo principale di modificare i suoi atteggiamenti e comportamenti mediante una ri-concettualizzazione del dolore (Nijs et al., 2014).

È stato inoltre dimostrato come la *Pain Physiology Education* sia in grado di influire sull'attività cerebrale nei pazienti con CLBP.

Nello studio di *Moseley* del 2005 si vede come la massiccia attività cerebrale di un paziente cronico durante un task motorio sia stata notevolmente ridotta dopo una sessione intensiva (2 ore e mezza) di educazione sulla neurofisiologia del dolore (Moseley, 2005).

Questo risultato va a rafforzare il concetto per cui l'educazione sia un'aggiunta fondamentale al trattamento in pazienti con CLBP.

1.4.3 Extrinsic Feedback

I “*Motor control feedback*” sono definiti come le “*informazioni derivanti da diversi recettori sensoriali in conseguenza di un movimento*”. Le informazioni derivanti del sistema sensitivo costituiscono l’“*Intrinsic Feedback*”, mentre le informazioni derivanti da una sorgente esterna (un’altra persona o uno strumento) costituiscono l’“*Extrinsic Feedback*” (EF) (Ribeiro et al., 2011).

Esistono diverse tipologie di EF: feedback verbale (Durham et al., 2009), feedback visivo per il controllo posturale e la gestione del carico (Brumagne et al., 2008), feedback sonoro (Dozza et al., 2005) e *ultrasound feedback*, ovvero la riabilitazione mediante l’utilizzo di immagini ad ultrasuoni (Theyen et al., 2005).

È dimostrato come l’utilizzo di EF riesca a:

- Facilitare il sistema nervoso centrale a creare dei circuiti senso-motori ottimali;
- Stimolare specifici processi psicologici per migliorare la consapevolezza, la confidenza e il controllo volontario del paziente;
- Aumentare la motivazione;
- Favorire la buona riuscita di task motori (Ribeiro et al., 2011).

Sfruttando queste proprietà, l’EF risulta essere un valido strumento per il management di problematiche muscolo-scheletriche (Magnusson et al., 2008).

La presenza di *impairments* del sistema di feedback intrinseco nel dolore muscolo-scheletrico cronico contribuisce all’alterazione propriocettiva e al persistere del dolore (Descarreaux et al., 2005) (Brumagne et al., 2008).

Si può quindi presupporre che l’aggiunta dell’EF ad un programma di *Exercise Therapy* permetta di agire su diversi livelli del sistema sensitivo e quindi di aumentare l’effetto dell’esercizio terapeutico (Ribeiro et al., 2011).

1.4.4 Fattori di contesto

Il contesto psicologico e il rituale terapeutico attorno al paziente sono in grado di influenzare la sua attività cerebrale e gli outcome del trattamento, come la soddisfazione del paziente e la percezione di efficacia del trattamento (Colloca e Benedetti, 2005) (Benedetti e Amanzio, 2013).

Come riportato in Figura 4, i fattori di contesto più rilevanti nel favorire l'effetto placebo o nocebo sono:

- Caratteristiche proprie del fisioterapista e del paziente;
- Relazione paziente-terapista;
- Caratteristiche del trattamento;
- *Setting* terapeutico (Di Blasi et al., 2001).

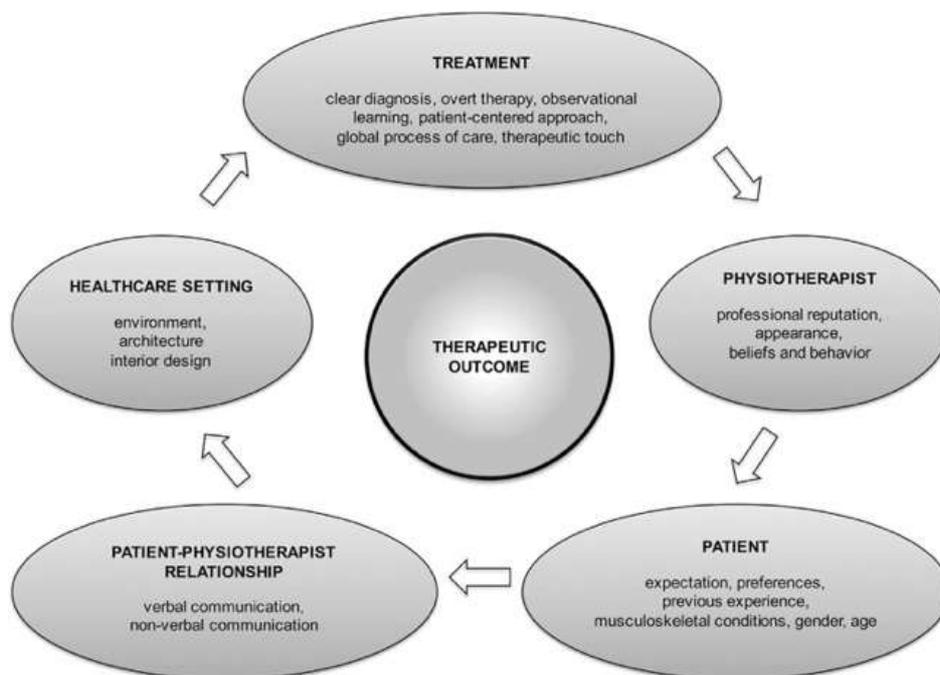


Figura 4 I fattori di contesto come modulatori degli outcome terapeutici. Adattato da: Testa e Rossettini (2016)

In generale, ogni trattamento in ambito sanitario è costituito da due parti:

- Componente biologica specifica/attiva;
- Componente contestuale/psico-sociale (Benedetti e Amanzio, 2013).

La componente contestuale (fattori di contesto) interagisce continuamente con il trattamento attivo/specifico riuscendo ad aumentare o diminuire l'effetto globale del trattamento.

Più nel dettaglio, *Testa e Rossettini (2016)* spiegano come i fattori di contesto hanno la capacità di influenzare gli outcome del trattamento sia in positivo sia in negativo. Nella figura 5 è possibile notare come, a parità di sedute di trattamento, la sola influenza di fattori contestuali negativi o positivi provochi un peggioramento o miglioramento degli outcome di trattamento.

Per un fisioterapista è fondamentale avere queste conoscenze e trasferirle nella pratica clinica per migliorare la buona riuscita del proprio trattamento (*Bishop et al., 2015*) (*Testa e Rossettini, 2016*).

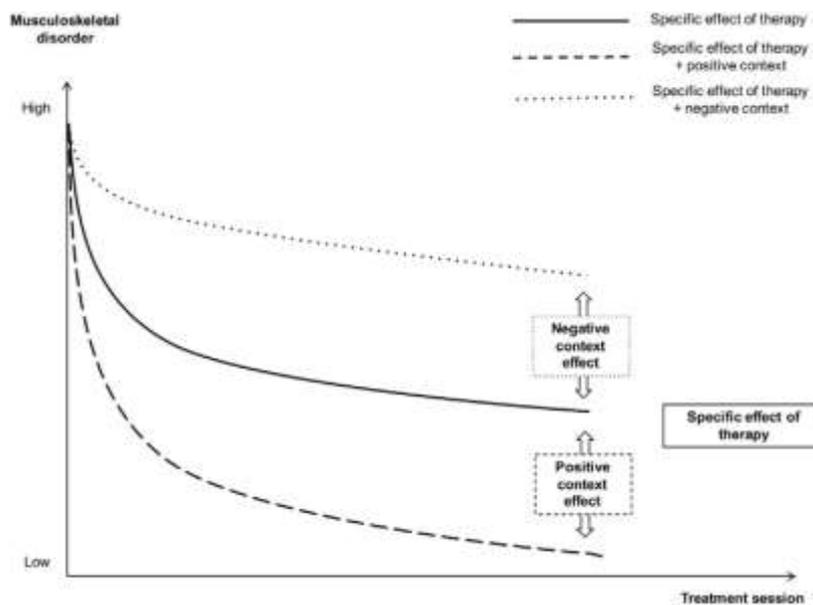


Figura 5 La modulazione di fattori di contesto positivi e negativi sull'efficacia del trattamento.

Adattato da: *Testa e Rossettini (2016)*

1.5 Obiettivi della revisione

Gli scopi della presente revisione della letteratura sono principalmente due:

1. Valutare quale siano gli effetti dell'*Exercise Therapy* sulla *modulazione top-down* del dolore nei soggetti con *Chronic Low Back Pain*. Particolare attenzione verrà posta sui meccanismi alla base dell'*Exercise-Induced Hypoalgesia* e il loro ruolo nella modulazione del dolore nei soggetti con CLBP.
2. Valutare quali possano essere le strategie utili per il fisioterapista al fine di ottimizzare l'effetto dell'*Exercise Therapy* nella modulazione del dolore cronico nei soggetti con CLBP.

La ricerca è principalmente focalizzata sulla valutazione degli effetti di *Educazione*, *Extrinsic Feedback* e *Fattori di contesto* come aggiunta all'*Exercise Therapy*, allo scopo di fornire spunti utili per migliorare la pratica clinica del fisioterapista.

2a. MATERIALI E METODI (Obiettivo 1 - Simona Modena)

Per la realizzazione di questo elaborato è stata condotta una ricerca nella letteratura scientifica attuale seguendo la linea guida del *PRISMA Statement 2009*.

Da Luglio 2016 ad Aprile 2017 sono state consultate le banche dati informatiche di: *Medline, Pubmed, PEDro, Google Scholar e Cochrane Library*.

La ricerca degli articoli nelle banche dati *on-line* è stata condotta inserendo le seguenti parole chiave in lingua inglese, combinate con gli operatori booleani AND o OR per andare a formare le stringhe di ricerca sotto riportate.

Key Words:

1. *Chronic Low Back Pain*
2. *Exercise Therapy*
3. *Endurance Training*
4. *Motor Control Exercise*
5. *Resistance Training*
6. *Pain Modulation*
7. *Exercise induced Hypoalgesia/Analgesia*
8. *Central Nervous System Sensitization/Central Sensitization*
9. *Central Modulation/ Neuromodulation*
10. *Effect*
11. *Pain*
12. *Analgesia*
13. *Motor Control Impairment*
14. *Treatment*
15. *Top-down/Bottom-up Modulation*
16. *Endogenous Pain Modulation*
17. *Descending Pain Modulation*
18. *Conditioned Pain Modulation*

N° Ricerca	STRINGA
1	((exercise therapy OR motor control) AND (chronic low back pain) AND (central modulation))
2	(chronic low back pain) AND ((motor control exercise) OR (endurance training)) AND (effect)
3	“Central Nervous System Sensitization”_[Mesh] AND chronic low back pain
4	“Central Sensitization” AND “chronic low back pain”
5	“Endurance training” AND “effect” AND “chronic low back pain”
6	“Endurance training” AND “pain” AND “chronic low back pain”
7	“chronic low back pain” AND “top down modulation”
8	“chronic low back pain” AND “motor control exercise”
9	“Motor control Impairment” AND “chronic low back pain” AND “treatment”
10	“pain modulation” AND “exercise therapy”
11	“top-down modulation” AND “pain”
12	“top-down” AND “bottom-up” AND “modulation” AND “pain”
13	“Motor control exercise” AND “ chronic non specific low back pain”
14	“Analgesia” AND “exercise therapy” AND “chronic low back pain”
15	“Conditioned pain modulation” AND “exercise” AND “chronic low back pain”
16	“Descending pain modulation” AND “exercise”
17	“Endogenous pain modulation” AND “chronic low back pain”
18	“Endurance training” AND “neuromodulation”
19	“Exercise therapy” AND “analgesia” AND “chronic low back pain”
20	“Exercise induced analgesia” AND “chronic low back pain”
21	“Exercise induced hypoalgesia” AND “resistance training ”
22	“Neuromodulation” AND “chronic low back pain” AND “exercise”
23	“Pain modulation” AND “chronic low back pain”

In seguito ad una prima analisi del materiale bibliografico trovato, sono stati ricercati alcuni studi originali o citati nei *Randomized Controlled Trial* (RCT) e nelle *reviews* individuati o tramite ricerca per autore, considerati come *Addictional Record*.

La revisione bibliografica condotta è basata su criteri di inclusione ed esclusione prestabiliti che sono elencati di seguito.

Criteri di inclusione

- Articoli redatti in lingua inglese
- Lavori scientifici disponibili in *ful- text*
- Soggetti con LBP cronico non specifico (>3 mesi)
- Studi Primari (RCT, trial clinici, case-study...)

Criteri di esclusione

- Lavori scientifici non in lingua inglese o non disponibili in *full-text*
- Studi protocollo per RCT
- Revisioni Narrative/Sistematiche
- LBP cronico specifico
- Gravidanza
- Pelvic girdle pain*
- Pazienti che hanno subito interventi chirurgici
- Studi con scopi/modalità non inerenti alla ricerca effettuata
- Studi riguardanti prettamente l'intervento medico farmacologico
- Studi di laboratorio (o su animali)

2b. MATERIALI E METODI (Obiettivo 2 - Federico Lietti)

Per la realizzazione di questo elaborato è stata condotta una ricerca nella letteratura scientifica attuale seguendo la linea guida del *PRISMA Statement 2009*.

Da Luglio 2016 ad Aprile 2017 sono state consultate le banche dati informatiche di: *Medline*, *Pubmed*, *PEdro* e *Cochrane Library*. La ricerca degli articoli nelle banche dati *on-line* è stata condotta inserendo le seguenti parole chiave in lingua inglese, suddivise per ogni filone di ricerca.

Key Words:

EDUCAZIONE	EXTRINSIC FEEDBACK	FATTORI DI CONTESTO	PARAMETRI ESERCIZIO
<ul style="list-style-type: none"> • Education • Pain Physiology Education • Biopsychosocial Education • Cognitive Functional Therapy • Chronic Low Back Pain • Acute Low Back Pain • Motor Learning • Motor Control 	<ul style="list-style-type: none"> • Extrinsic feedback • Visual Feedback • Instrumental Feedback • Verbal Feedback • Tactile Feedback • EMG Feedback • Ultrasound Feedback • Chronic Low Back Pain • Motor Learning • Motor Control 	<ul style="list-style-type: none"> • Contextual Factors • Therapeutic Alliance • Positive Feedback • Therapist-Patient Relationship • Communication • Verbal Communication • Non-verbal communication • Chronic low back pain 	<ul style="list-style-type: none"> • Exercise • Chronic low back pain • Intensity • Frequency • Dosage • Posology • External Focus of Attention • Focus of Attention • Knowledge of Results • Knowledge of Performance

Le parole chiave riportate sono state combinate nei diversi motori di ricerca utilizzando gli operatori booleani *AND*, *OR* e *NOT* per andare a formare le stringhe di ricerca di seguito riportate:

EDUCAZIONE

“Education” AND “chronic low back pain” NOT “acute low back pain”
 “Cognitive-Functional therapy” AND “chronic low back pain”
 “Pain Physiology Education” AND “chronic low back pain”
 (“Biopsychosocial Education” OR “biomedical education”) AND “chronic low back pain”
 “education” AND “motor control” AND “chronic low back pain”
 “education” AND “motor learning” AND “chronic low back pain”

EXTRINSIC FEEDBACK

“extrinsic feedback” AND “chronic low back pain”
 “extrinsic feedback” AND (“motor control” OR “motor learning”)
 “Visual feedback” AND “chronic low back pain”
 “Verbal feedback” AND “chronic low back pain”
 “Tactile feedback” AND “chronic low back pain”
 “EMG feedback” AND “chronic low back pain”
 (“Instrumental Feedback” OR “Ultrasound feedback”) AND “chronic low back pain”

FATTORI DI CONTESTO

“contextual factor” AND “chronic low back pain”
 (“therapeutic alliance” OR “therapist-patient relationship”) AND “chronic low back pain”
 (“verbal communication” OR “non-verbal communication” AND “chronic low back pain”
 “communication” AND “chronic low back pain”
 “positive feedback” AND “chronic low back pain”

PARAMETRI DELL'ESERCIZIO

“exercise” AND “frequency” AND “chronic low back pain”
 “exercise” AND “intensity” AND “chronic low back pain”
 “exercise” AND “chronic low back pain” AND (“posology” OR “dosage”)
 (“external focus of attention” OR “focus of attention”) AND “chronic low back pain” AND “exercise”
 (“knowledge of performance” OR “knowledge of results”) AND “chronic low back pain” AND “exercise”

In seguito ad una prima analisi del materiale bibliografico trovato, si è proseguito con un'ulteriore ricerca di alcuni studi originali citati nei *Randomized Controlled Trial (RCT)* e nelle *Reviews*, i quali sono stati considerati come *Addictional Record*. Per ultimo è stata eseguita una ricerca per autore e gli articoli così trovati sono stati considerati ancora come *Addictional Record*.

La revisione bibliografica condotta si è basata su criteri di inclusione ed esclusione elencati di seguito. Come riportato sono stati utilizzati criteri di inclusione generali per tutti i filoni e criteri di inclusione specifici per ogni filone di ricerca. Per ogni filone è stato a priori deciso di includere solo *Randomized Control Trial*.

Di seguito sono riportati nel dettaglio i criteri di inclusione ed esclusione:

Criteri di inclusione generali

- Articoli redatti in lingua inglese
- Lavori scientifici disponibili in *full-text*
- Pazienti con *Chronic Low Back Pain*

Criteria di inclusione specifici per filone:

EDUCAZIONE	EXTRINSIC FEEDBACK	FATTORI DI CONTESTO	PARAMETRI ESERCIZIO
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Randomized Control Trial (RCT)</i> • Pazienti con LBP cronico (> 3 mesi) • Studi riguardanti l'educazione del paziente basata su aspetti neurofisiologici 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Randomized Control Trial (RCT)</i> • Pazienti con LBP cronico (> 3 mesi) • Studi riguardanti i feedback estrinseci di qualsiasi modalità 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Randomized Control Trial (RCT)</i> • Pazienti con LBP cronico (> 3 mesi) • Studi riguardanti i fattori di contesto in fisioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Randomized Control Trial (RCT)</i> • Pazienti con LBP cronico (> 3 mesi) • Studi che danno indicazioni sui parametri dell'esercizio

Criteria di esclusione

- Lavori scientifici non in lingua inglese e lavori non disponibili in *full text*
- Studi protocollo per RCT
- LBP cronico specifico
- Gravidanza
- *Pelvic girdle pain*
- Pazienti che hanno subito interventi chirurgici
- Esercizio in acqua (Idroterapia, Idrokinesiterapia e simili)
- Studi con scopi/modalità non inerenti alla tesi
- Studi riguardanti prettamente l'intervento medico farmacologico
- Studi di laboratorio (o su animali)
- *Abstract* di cui non era disponibile l'articolo in *full-text* e pubblicazioni fruibili solo dopo pagamento.

2b.1 Analisi della qualità metodologica degli RCT

Per valutare la qualità metodologica degli studi (solo RCT) è stata utilizzata la “*Risk of Bias Tool*” (*Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials [RoB 2.0]*). La *RoB* è uno strumento *Cochrane* e la prima versione è stata presentata nel maggio 2005. La seconda versione, utilizzata in questo lavoro, risale al 2011 ed è diventata il metodo di valutazione dei bias raccomandato dalla *Cochrane Collaboration*.

La *RoB* è uno strumento utile per individuare il rischio di bias all'interno di studi randomizzati. La valutazione è strutturata in sette criteri e ognuno di essi viene ricercato dal valutatore all'interno dei capitoli dell'articolo in esame tramite una scrupolosa indagine.

Nello specifico, i criteri sono:

- *Random sequence generation (selection bias)*
- *Allocation concealment (selection bias)*
- *Blinding of participants and personnel (performance bias)*
- *Blinding of outcome assessment (detection bias)*
- *Incomplete outcome data (attrition bias)*
- *Selective reporting (reporting bias)*
- *Other bias*

La valutazione dei bias è suddivisa in “*Low Risk*”, “*Unclear Risk*” e “*High Risk*” a seconda che vi sia un basso/ non chiaro/ alto rischio che il bias abbia compromesso la qualità metodologica dei *Randomized Control Trial* (sito www.riskofbias.info e “*Cochrane Handbook*” di *Higgins & Green* del 2011) (*Higgins et al.*, 2016).

3a. RISULTATI (Obiettivo 1 - Simona Modena)

3a.1 Selezione degli studi

La ricerca degli articoli è stata condotta da Luglio 2016 ad Aprile 2017 con le modalità illustrate nel *Diagramma di Flusso* (Figura 6), secondo le linee guida del *PRISMA Statement 2009*, riportato di seguito.

Inizialmente, attraverso l'utilizzo delle stringhe di ricerca all'interno delle banche dati informatiche, sono stati identificati 502 *Records*, ai quali sono stati aggiunti 23 *Addictional Records* per un totale di 525 *Records*.

Successivamente all'eliminazione dei duplicati si è arrivati a 440 *Records*, ulteriormente selezionati dalla lettura di titolo e *abstract*, fino ad arrivare ad un totale di 75 *Records*.

Dagli articoli selezionati per titolo e *abstract*, sono stati identificati 15 articoli disponibili in *full-text* potenzialmente eleggibili, mentre i restanti 60 *Records* sono stati esclusi per motivazioni riconducibili alla natura e agli scopi non inerenti a questo elaborato.

Esaminando l'applicabilità dei criteri di inclusione ed esclusione e la pertinenza del contenuto dei *full-text* attraverso una lettura critica, si è giunti a considerare 4 studi.

PRISMA Statement 2009 - Diagramma di flusso

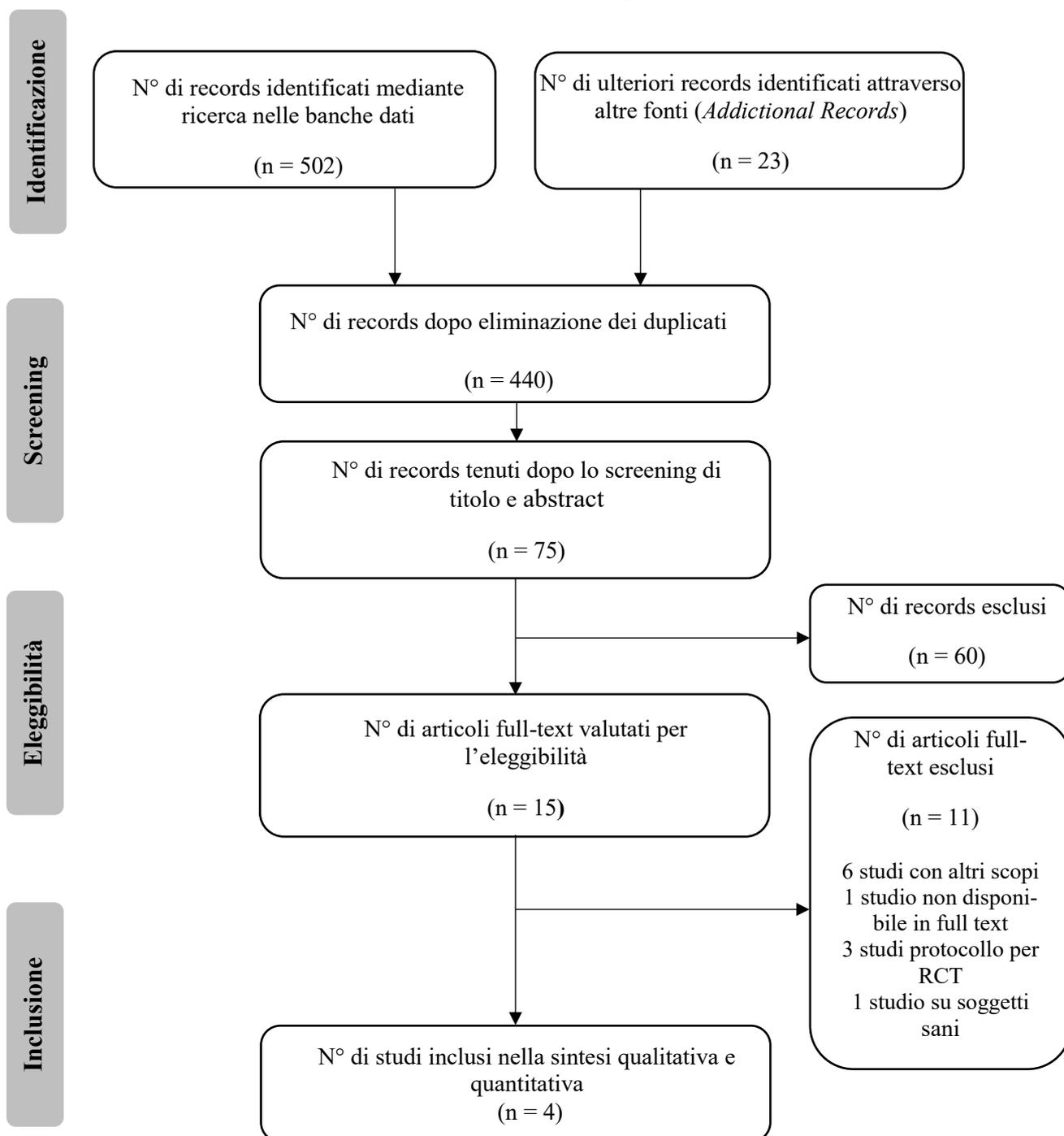


Figura 6 Diagramma di flusso. Tradotto da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.

3a.2 Caratteristiche degli studi

Le caratteristiche degli studi inclusi e, nel particolare, dei trattamenti eseguiti in ogni *trial* sono descritti nelle Tabelle 1 e 2.

Gli studi sono stati condotti su un campione totale di 205 soggetti, di cui 138 con *Chronic Low Back Pain* aspecifico, 41 soggetti sani e 26 con *Chronic Fatigue Syndrome (CFS)*, di età compresa tra 18 e 65 anni.

I soggetti sani in due studi sono stati utilizzati come popolazione controllo (Meeus et al., 2010) (Hoffman et al., 2005), mentre i soggetti con CFS sono stati esaminati per confrontare gli effetti dell'EIA in due campioni di popolazione differenti: CFS e CLBP.

Tutti i quattro studi esaminati presentano un approccio di tipo sperimentale, in particolare i disegni di studio sono: RCT, *cross-over* RCT, *repeated measure design study* ed *experimental study*. Nel solo *repeated measure design study* è stato inoltre effettuato un test di riproducibilità su soggetti sani per escludere eventuali bias nello strumento di misura ripetuta.

L'obiettivo primario di tre studi è quello di esaminare gli effetti del trattamento proposto sulla soglia del dolore, mentre in un solo studio (Sokunbi et al., 2014) l'obiettivo primario è maggiormente focalizzato sulla correlazione tra la frequenza del trattamento proposto e i meccanismi endogeni di modulazione del dolore (rilascio di serotonina). Lo studio di Meeus et al. (2010), in particolare, si è occupato di osservare l'eventuale presenza di meccanismi di analgesia endogena disfunzionale tra le due categorie di dolore cronico esaminato, CLBP e CFS, e di osservarne l'eventuale correlazione con l'aumento di NO (Ossido Nitrico) nel plasma (Meeus et al., 2010). Nel dettaglio, in due studi (Paungmali et al., 2017 e Sokunbi et al., 2014) sono utilizzati gli esercizi di stabilizzazione lombare, mentre nei restanti due viene proposto un protocollo incrementale di esercizio aerobico sub-massimale, come descritto nella Tabella 2.

Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento proposto, la soglia di miglioramento statisticamente significativo per tutti gli studi è posta a *p-value* <0.05.

I risultati riportati mostrano globalmente che l'esercizio, indipendentemente dalla tipologia esaminata nello studio, comporta una riduzione della soglia del dolore e rilascio di sostanze potenzialmente analgesiche.

Un solo studio (Paungmali et al., 2017) evidenzia che gli esercizi di stabilizzazione lombare inducono effetti modulatori del dolore maggiori rispetto ad un trattamento placebo (cyclette passiva automatizzata) e controllo. Sokunbi et al. (2014) evidenziano come, sempre utilizzando eser-

cizi di stabilizzazione lombare, un protocollo di 6 settimane con frequenza di 3 sedute a settimana sia più efficace di nessun trattamento o del medesimo trattamento con frequenza minore. I restanti due studi evidenziano un innalzamento della soglia di percezione del dolore a seguito di un protocollo di esercizio aerobico sub-massimale, cosa non verificatasi nei soggetti con CFS.

Oltre al disegno di studio, i *trial* esaminati si differenziano anche per le misure di *outcome* utilizzate. I principali *outcome* utilizzati negli studi sono: intensità del dolore, esaminata in due studi con la scala VAS, la soglia del dolore percepito (PPT- 2 studi) sia ad uno stimolo pressorio ripetuto (1 studio) che caldo (HPT) o freddo (CPT) (1 studio). Nello studio di Meeus et al. del 2010 la PPT viene valutata, seguendo un ordine randomizzato, sia in prossimità della colonna che in 3 aree distanti (polpaccio, deltoide e mano), mentre nello studio di Hoffman et al. del 2005 viene misurata sul dito.

Due studi vanno inoltre ad esaminare, tramite prelievo venoso, i livelli di serotonina nel plasma (Sokunbi et al., 2014) e i livelli di ossido nitrico (Meeus et al., 2010).

Infine, in tre studi viene garantita la stabilità delle condizioni dell'ambiente in cui viene svolto l'esperimento e, in tutti i casi, i soggetti vengono istruiti a non svolgere attività che potrebbero interferire con il trattamento. Un solo studio (Meeus et al., 2010) specifica invece la cecità del valutatore in tutte le fasi della valutazione iniziale.

L'utilizzo di una lista di randomizzazione viene esplicitato in entrambi gli studi randomizzati di Sokunbi et al. (2014) e Paungmali et al. (2017), tuttavia in quest'ultimo non vengono fornite sufficienti informazioni che permettano di escludere la presenza di *bias*.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi

Autore e Anno	Tipo di Studio	Tipo di pz	Scopo	N° e età dei pz	Gruppi e trattamento	Durata	Outcomes	Risultati	Conclusioni	Note
Paungmali et al., 2017	Cross-over RCT	CLBP	Esamina gli effetti dei LPST sulla soglia e intensità del dolore rispetto a un trattamento placebo e controllo nel CLBP	25 (20-55 aa)	1 gruppo sottoposto a 3 tipi di trattamento: 1. LPST 2. placebo (automated passive cycle) 3. controllo	3 sessioni (1 per ogni tipo di trattamento) a distanza di 48h	Dolore (VAS), Sensibilità Termica (CPT, HPT), Soglia del dolore (PPT)	PPT ↑ significativamente nei LPST rispetto a placebo (p<0.01) e controllo (p<0.01). HPT ↑ nel LPST e in modo significativo solo rispetto al controllo (p<0.05). Non significativi cambiamenti della CPT nei 3 gruppi. VAS ↓ in modo significativo rispetto a placebo (p<0.05) e controllo (p<0.001)	LPST potrebbe avere efficacia terapeutica inducendo una modulazione del dolore che riduce la soglia e l'intensità del dolore stesso	I pz non devono assumere farmaci, alcol e non fare attività fisica pesante per almeno 8 ore prima del test.
Sokunbi et al., 2014	RCT	CLBP	Indaga gli effetti della frequenza di somministrazione degli esercizi di stabilizzazione lombare sui livelli di serotonina nel plasma	84 (18-60 aa)	1. Esercizi 1v/sett 2. Esercizi 2vv/sett 3. Esercizi 3vv/sett 4. Controllo (no esercizi)	6 settimane con frequenza variabile a seconda del gruppo (1, 2 o 3 vv/sett) Follow-up a 18 sett.	Livello di serotonina nel plasma	↑ significativo dei livelli di serotonina a 6 (p=0.01) e 18 (p=0.03) sett. tra i gruppi trattati e rispetto al controllo. Solo il gruppo 3vv/sett ha mantenuto ↑ a 18 sett.	Esercizi di stabilizzazione eseguiti 3vv/sett potrebbero avere effetti terapeutici a lungo termine per ↑ di serotonina	I pz non devono fumare, bere caffè o alcol per 8h prima del test

Autore e Anno	Tipo di Studio	Tipo di pz	Scopo	N° e età dei pz	Gruppi e trattamento	Durata	Outcomes	Risultati	Conclusioni	Note
Meeus et al., 2010	<i>Experimental Study</i>	CLBP CFS SANI	Esamina i cambiamenti della PPT e dei livelli di NO nel siero in risposta all'es. aerobico sub-massimale in soggetti con CLBP, CFS e sani (controllo)	78 (18-65 aa) 1. 26 pz 2. 21 pz 3. 31 pz	1. CFS 2. CLBP 3. SANI- controllo Protocollo di esercizio aerobico sub-massimale su cicloergometro	1 seduta	Livello di NO nel siero, PPT, dolore (VAS), disabilità (ODQ per pz con CLBP)	↑ PPT in CLBP e sani, ↓ in CFS. Nessuna correlazione tra i livelli di NO e la PPT.	Iperalgesia e processi anormali di elaborazione centrale del dolore si verificano nei pz con CFS <u>ma non nei pz con CLBP</u> . NO non è correlato al dolore diffuso e all'↑ di dolore post esercizio	I pz non devono prendere analgesici e antidepressivi per 24h prima del test. Non devono assumere alcol, nicotina o caffeina il giorno dello studio
Hoffman et al., 2005	<i>Repeated measure design study and reproducibility test</i>	CLBP SANI	Osserva se i pz con CLBP dimostrano <i>exercise-induced analgesia</i> a dolore meccanico indotto	18 (8 CLBP + 10 sani)	1. CLBP 2. SANI 1. 25 minuti di esercizio aerobico ad alta intensità 2. pressure pain test ripetuto 3 volte per test di riproducibilità	1 seduta	Dolore ad uno stimolo pressorio indotto (<i>Pressure Pain Testing</i>)	1. ↓ dolore indotto significativamente ($p < 0.05$) ridotto sia 2 che 32 minuti post es. rispetto a pre-es. 2. nessuna differenza nel dolore percepito nelle 3 misurazioni. Nessuna differenza nel dolore percepito a riposo tra soggetti sani e con CLBP	Si osserva <i>exercise-induced analgesia</i> ad uno stimolo doloroso indotto per più di 30 min. post-es.	Il test di riproducibilità è stato eseguito per escludere un effetto analgesico stress-indotto

p = p-value, ↑ = incremento, ↓ = decremento, > = maggiore, < = minore, aa = anni, gg = giorni, vv/sett = volte a settimana; LPST: Lumbopelvic Stabilization Training; CPT: Cold Pain Threshold; HPT: Hot Pain Threshold; PPT: Pressure Pain Threshold; CFS: chronic fatigue syndrome; NO: ossido nitrico; ODQ: Oswestry Disability Questionnaire

Tabella 2. Caratteristiche del trattamento eseguito nei Trial inclusi

Autore e Anno	Durata	Descrizione del Trattamento
Paungmali et al., 2017	3 sedute da 15 minuti (1 per ogni tipologia di esercizio) a distanza di 48h	<ol style="list-style-type: none">1. <u>LPST</u>: gli esercizi di stabilizzazione lombare sono stati eseguiti seguendo un protocollo standardizzato utilizzando una “<i>Pilates Power Gym Transformer</i>” e uno <i>stabilizer</i> a 40 mmHg come biofeedback lombare. A partire da una posizione supina a gambe flesse, sono stati eseguiti 10 ripetizioni per ogni esercizio di attivazione selettiva della cora e, successivamente, combinata con movimenti delle braccia e delle gambe (abduzione delle anche, estensione delle ginocchia, adduzione e sollevamento delle braccia, sollevamento delle gambe, sollevamento di braccia e gambe alternati). La progressione veniva fermata se il soggetto non era in grado di mantenere stabile la pressione di 40 +/- 10 mmHg sullo stabilizer.2. <u>Placebo</u>: 15 minuti di movimento passivo alternato delle gambe su una cyclette automatica alla velocità di 30 rotazioni al minuto.3. <u>Controllo</u>: 15 minuti di respirazione controllata e profonda in posizione supina a gambe flesse analoga a quella del LPST.
Sokunbi et al., 2014	6 settimane con frequenza variabile a seconda del gruppo di appartenenza: <ol style="list-style-type: none">1. 1vv/sett.2. 2vv/sett.3. 3vv/sett.	È stato eseguito un protocollo di esercizi di stabilizzazione lombare preceduto da un video informativo finalizzato a educare il paziente sulla funzione della muscolatura stabilizzatrice profonda e a creare un'immagine motoria della performance prima di eseguirla.

Autore e Anno**Durata****Descrizione del Trattamento****Meeus et al., 2010**

1 seduta composta da un massimo di 6 intervalli di esercizio sub-massimale su cicloergometro seguiti da 90s di pausa. Ogni intervallo è composto da tre momenti:

- *Warming up* (incremento di 1 Watt ogni 2s)
- *Plateau phase*
- *Cooling down* (30s)

Il protocollo completo (illustrato nella Figura 7) prevede di eseguire un protocollo sub-massimale di esercizio a 6 intervalli.

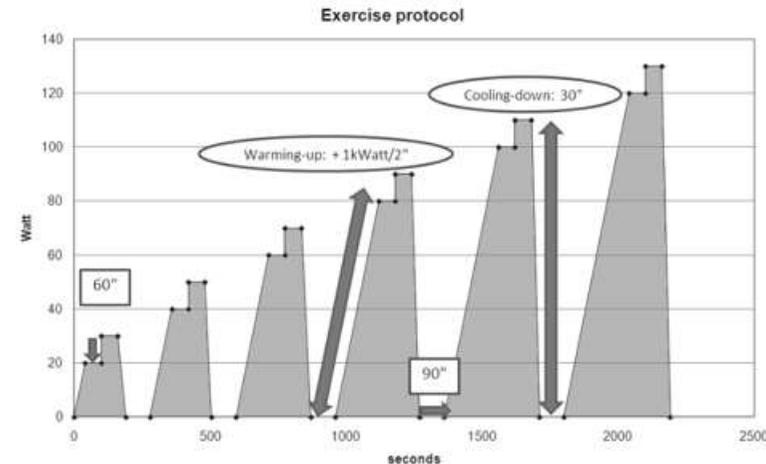


Figura 7 Protocollo completo di esercizio sub-massimale

Il programma di esercizio è incrementale, inizia con 20Watt di potenza e dovrebbe terminare a 130Watt, con un incremento di 10Watt al minuto. I partecipanti sono stati istruiti a fermarsi qualora fossero troppo stanchi per riuscire a fare 70 pedalate al minuto. Ogni soggetto deve essere in grado di eseguire uno o più intervalli sub-massimali.

Hoffman et al., 2005

2 sedute:

1. Test di esercizio massimale
2. 25 minuti di esercizio sub-massimale

Durante la prima seduta i soggetti sono stati sottoposti a un test di esercizio massimale su cicloergometro. Il test prevede un protocollo incrementale a step di 2 minuti. Si parte a 25 Watt di potenza, si passa a 50 Watt e successivamente si incrementa finché il soggetto non è più in grado di produrre il carico di lavoro richiesto.

Durante il test viene misurato il consumo di ossigeno (VO_2) tramite una maschera.

Nella seconda seduta il paziente esegue 25 minuti di esercizio ad un'intensità stimata tra il 50% e il 70% di VO_2 .

3b. RISULTATI (Obiettivo 2 - Lietti Federico)

3b.1 Selezione degli studi

La ricerca degli studi è stata condotta da Luglio 2016 ad Aprile 2017 e i processi del lavoro di revisione degli articoli scientifici, identificati nelle banche dati informatiche, sono semplificati nel *Diagramma di flusso* (Figura 8) secondo le linee-guida del *PRISMA Statement 2009* riportato di seguito.

La ricerca iniziale ha portato all'identificazione di 1045 *Records* ottenuti tramite le diverse stringhe di ricerca combinando le parole chiave riportate nel capitolo "Materiali e Metodi".

Una seconda ricerca ha permesso di inserire ulteriori 254 *Records* provenienti da alcuni studi originali citati nei *Randomized Control Trial (RCT)*, nelle *Reviews* e provenienti da una ricerca eseguita "per autore". Tali studi sono stati inseriti come *Additional Record*.

Il numero iniziale è stato filtrato per l'eliminazione dei duplicati arrivando così a 986 *Records*.

Dopo la lettura di titolo e *abstract* sono stati esclusi 857 *Records* per diversi motivi, ma fondamentalmente per argomenti o scopi non riconducibili al presente lavoro.

Lo *Screening* dei 129 *Records* rimasti è proseguito con la ricerca dei *Full-text* e con la lettura di 71 *Records* che hanno inizialmente rispettato i criteri di eleggibilità. Di tali articoli, si è proseguito all'esclusione finale di ulteriori 43 *Records* con le motivazioni riportate nel *Diagramma di flusso*.

I 28 articoli finali sono stati inclusi nella presente revisione e, come spiegato nel capitolo "Materiali e Metodi", sono stati suddivisi nelle quattro categorie principali: 8 studi nel filone Educazione, 8 in *Estrinsic Feedback*, 4 in Fattori di contesto e 8 in Parametri dell'Esercizio.

Tutti gli studi inseriti alla fine del processo sono *Randomized Control Trial (RCT)* come deciso a priori nei criteri di inclusione.

PRISMA Statement 2009. Diagramma di flusso

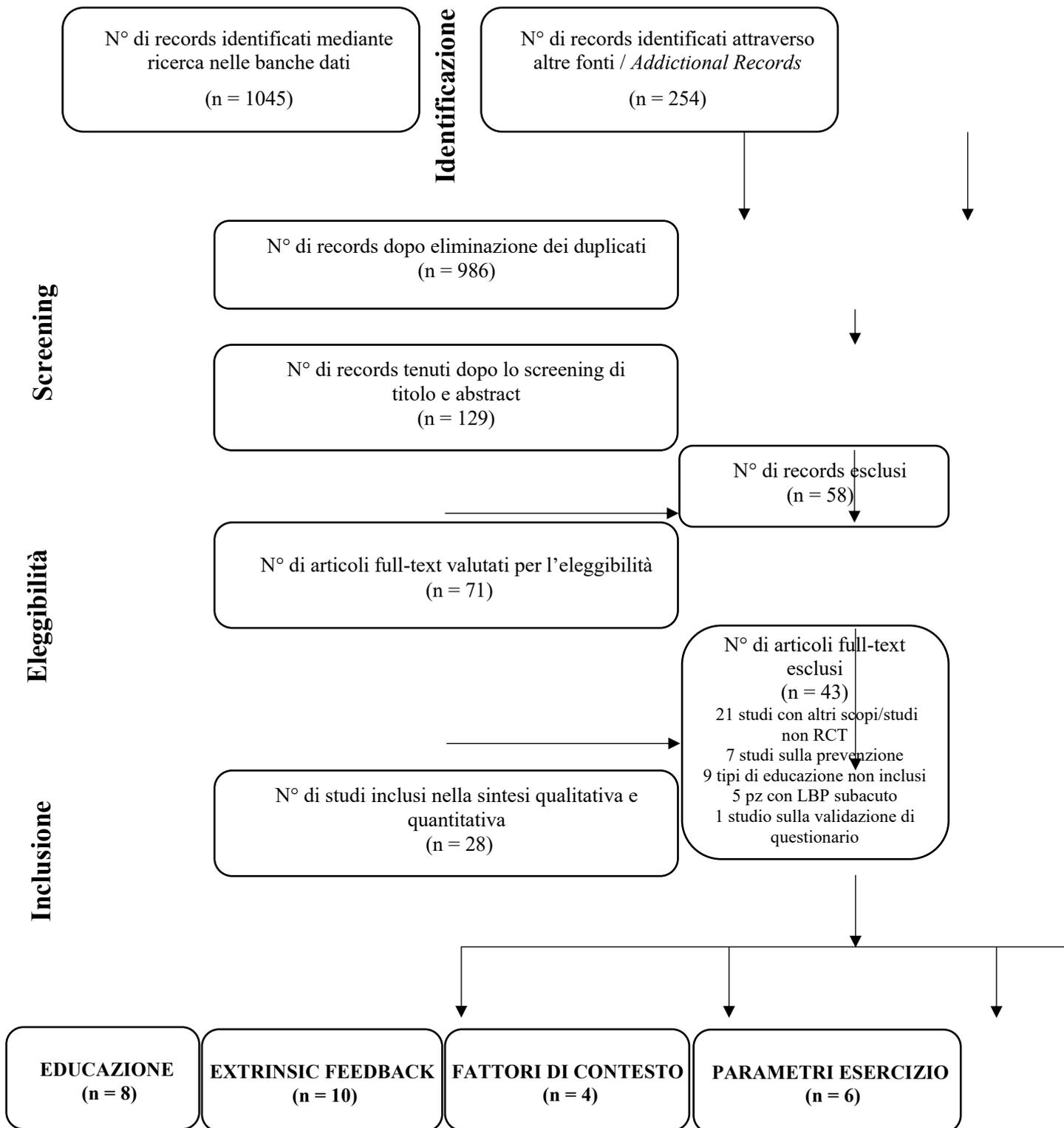


Figura 8 Diagramma di flusso. Tradotto da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.

3b.2 Valutazione della qualità metodologica degli studi

Per ogni filone di ricerca è stata effettuata la valutazione della qualità metodologica degli studi utilizzando la *Risk of Bias Tool [RoB 2.0]*. I risultati della valutazione sono riportati nei grafici sottostanti.

3b.2.1 Educazione

Si può notare nei grafici (Figura 9 e 10) che la totalità degli studi ha presentato una sequenza di randomizzazione e nella quasi totalità degli studi questa sequenza è rimasta non prevedibile dai partecipanti allo studio e dai terapisti (7 studi su 8). Il restante studio ha mostrato un alto rischio di bias in questo aspetto.

La cecità dei partecipanti e del personale è stata riscontrata in due studi, in cinque studi è stato individuato un alto rischio di bias per la non cecità dei partecipanti e in uno studio il rischio di bias non è chiaro. Un'alta percentuale di studi (75%) ha mostrato la cecità del valutatore e una valutazione basata sull'*Intention-to-treat*.

Nel 50% degli studi è stato riscontrato un basso rischio di *reporting bias*, mentre tre studi hanno mostrato un rischio non chiaro e uno studio un alto rischio.

Infine la presenza di altri bias negli studi è rimasta poco chiara per la quasi totalità degli studi.

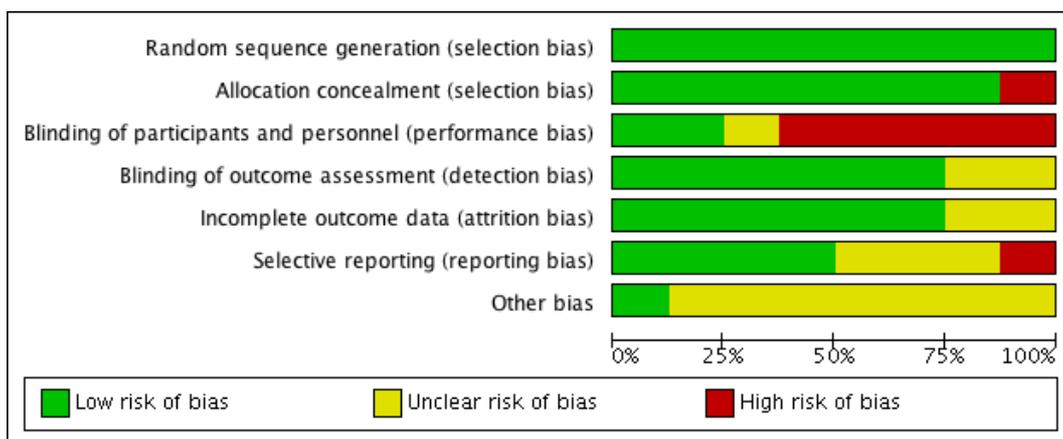


Figura 9: "risk of bias item", presentato come percentuale sulla totalità degli studi inseriti nel filone *Educazione*

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Glombiewski et al. 2010	+	+	-	?	+	-	?
Moseley 2002	+	+	?	+	?	?	?
Moseley 2003	+	+	-	+	+	+	?
Moseley 2004	+	+	+	?	+	+	?
Ryan et al. 2010	+	+	-	+	+	?	?
Smeets et al. 2006	+	+	+	+	+	+	?
Vibe-Fersum et al. 2013	+	-	-	+	?	?	?
Walti et al. 2015	+	+	-	+	+	+	+

Figura 10 - “Risk of bias summary”: “*risk of bias item*” suddivisi per ogni studio inserito nel filone *Educazione*

3b.2.2 Extrinsic Feedback

Nei grafici sottostanti (figura 11 e 12) si nota che il 90% degli studi ha presentato una sequenza di randomizzazione. Il 50% degli studi è riuscito a mantenere non prevedibile la randomizzazione, nel 40% non è chiaro il rischio per questo aspetto e in uno studio l'allocazione dei partecipanti ha mostrato un alto rischio di bias.

La cecità dei partecipanti e del personale è stata riscontrata in due studi, mentre nel 60% i partecipanti e il personale non sono stati cechi allo studio e nei restanti due studi non è chiaro questo aspetto. Nel 50% degli studi il valutatore è in cieco, non conoscendo a quale gruppo appartengono i soggetti valutati, mentre per il 40% degli studi il rischio non è chiaro e nel 10% il rischio è alto per la non cecità del valutatore.

Nel 30% degli studi è stata effettuata una valutazione basata sull'*Intention-to-treat*, mentre nel 70% degli studi non è chiaro il rischio di *attrition bias*. Il rischio di *reporting bias* è basso nel 20% degli studi, nel 10% è stato chiaramente riscontrata l'alta possibilità di bias, mentre nel restante 70% non vi erano sufficienti elementi per la valutazione del rischio.

La presenza di altri bias ha presentato un basso rischio nel 10% degli studi, un alto rischio nel 10%, mentre nella gran parte degli studi (80%) non è stato possibile quantificare il rischio.

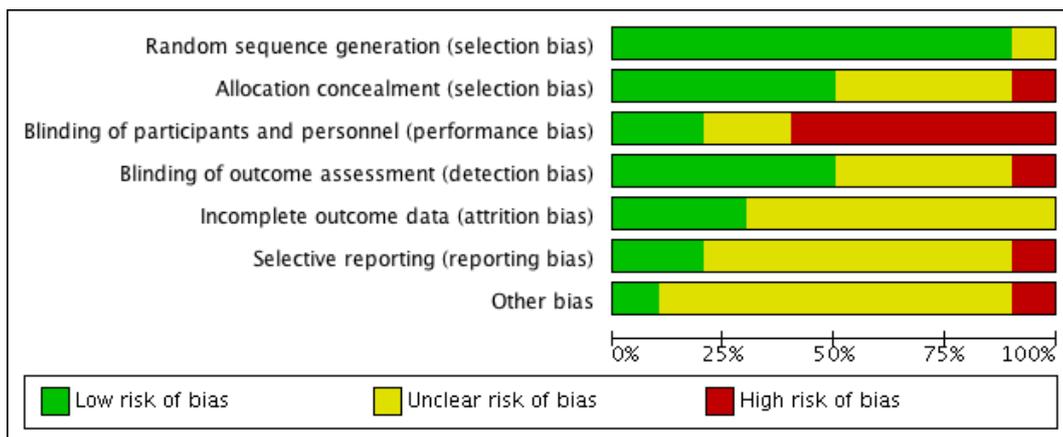


Figura 11: "risk of bias item", presentato come percentuale sulla totalità degli studi inseriti nel filone *Extrinsic Feedback*

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bush et al. 1985	+	+	+	?	?	?	-
Costa et al. 2009	+	+	+	+	+	?	+
Donaldson et al. 1994	+	?	-	+	?	?	?
Ferreira et al. 2007	+	+	-	+	+	?	?
Magnusson et al. 2008	+	?	-	?	?	?	?
Newton-John et al. 1995	?	-	?	?	?	?	?
Niemisto et al 2003	+	+	-	+	+	-	?
Nouwen 1983	+	?	?	?	?	+	?
Trapp et al. 2015	+	?	-	-	?	?	?
Vasseljen et al. 2010	+	+	-	+	?	+	?

Figura 12 - “Risk of bias summary”: “*risk of bias item*” suddivisi per ogni studio inserito nel filone *Extrinsic Feedback*

3b.2.3 Fattori di Contesto

In tre dei quattro studi (Figura 13 e 14) è stata riscontrata una sequenza di randomizzazione con un basso rischio di bias, mentre in uno studio non è stato possibile quantificare il rischio.

La prevedibilità dell'allocazione dei partecipanti ha mostrato un basso rischio di bias nel 50% degli studi e un rischio di bias non chiaro nell'altro 50%.

La presenza di *performance bias* ha mostrato un basso rischio nel 25% degli studi, rischio non chiaro nel 25% e alto rischio nel restante 50% degli studi.

La metà degli studi ha presentato un valutatore cieco e quindi un basso rischio di bias, mentre nell'altra metà degli studi il rischio di bias non è chiaro.

Il 75% degli studi ha effettuato un'analisi *intention-to-treat* rendendo basso il rischio di bias, mentre in uno studio il rischio di bias non è chiaro.

Il *reporting bias* ha un rischio basso in metà degli studi e un rischio non chiaro nell'altra metà.

Il rischio di altri bias è poco chiaro in tutti gli studi.

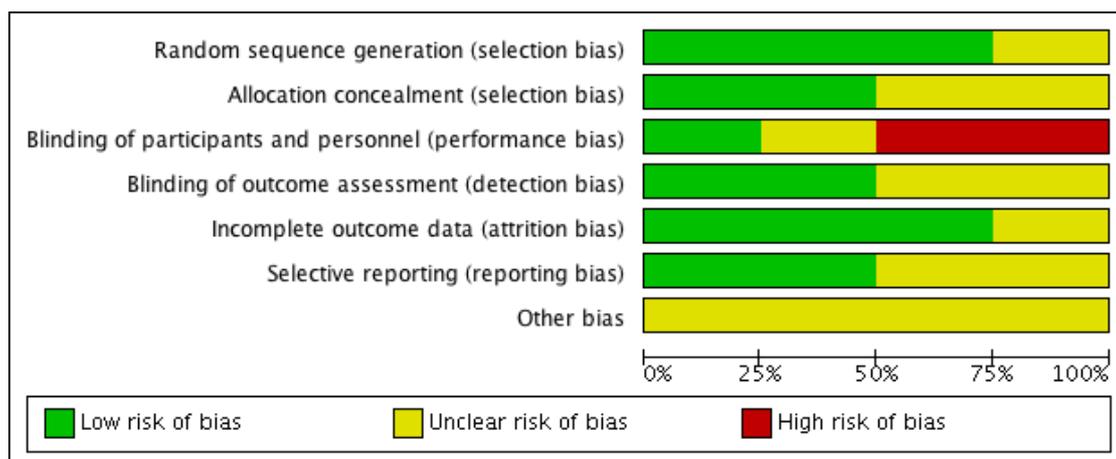


Figura 13: "risk of bias item", presentato come percentuale sulla totalità degli studi inseriti nel filone *Fattori di Contesto*

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ferreira et al. 2013	+	+	-	+	?	?	?
Friedrich et al. 2005	+	?	?	?	+	+	?
Fuentes et al. 2014	+	+	+	+	+	+	?
Pfingsten et al. 2001	?	?	-	?	+	?	?

Figura 14 - “Risk of bias summary”: “*risk of bias item*” suddivisi per ogni studio inserito nel filone *Fattori di Contesto*

3b.2.4 Parametri dell'esercizio

In tutti gli studi (Figura 15 e 16) è stata riscontrata una sequenza di randomizzazione con un basso rischio di bias.

L'allocazione è stata non prevedibile in 4 studi con un basso rischio di bias, mentre negli altri due studi il rischio non è chiaro.

La cecità dei partecipanti e del personale ha prodotto un basso rischio di bias solamente in uno studio, mentre in tutti gli altri studi il rischio di bias è alto.

Le percentuali di rischio dei *detection bias*, *attrition bias* e *reporting bias* sono risultate uguali: basso rischio nel 33,3 % degli studi, alto rischio nel 16,7% e rischio non chiaro nel restante 50%.

Infine il rischio di altri bias è risultato non chiaro in tutti gli studi.

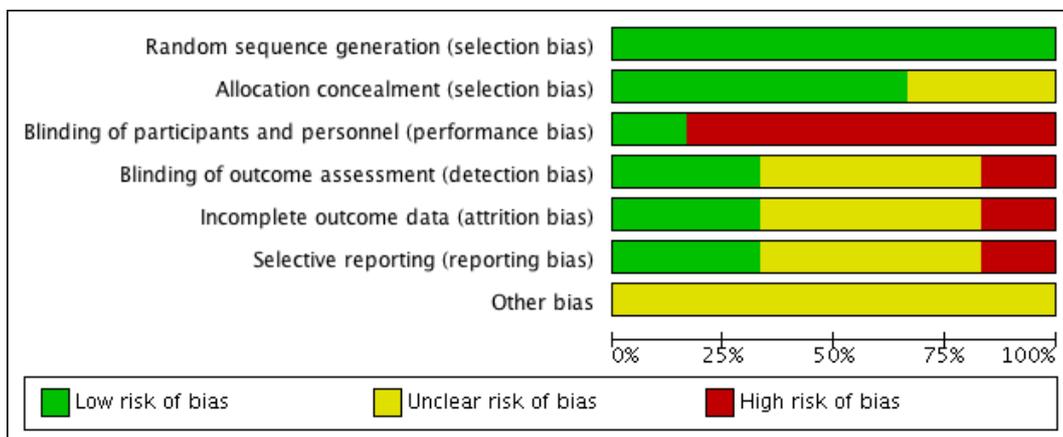


Figura 15: "risk of bias item", presentato come percentuale sulla totalità degli studi inseriti nel filone Parametri dell'Esercizio

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kell et al. 2009	+	?	-	-	?	?	?
Limke et al. 2008	+	+	+	?	?	+	?
Magnusson et al. 2008	+	?	-	?	?	?	?
Manniche et al. 1988	+	+	-	+	+	+	?
Sokunbi et al. 2014	+	+	-	?	-	-	?
Torstensen et al. 1998	+	+	-	+	+	?	?

Figura 16 - “Risk of bias summary”: “risk of bias item” suddivisi per ogni studi inserito nel filone *Parametri dell’Esercizio*

3b.3 Caratteristiche degli studi

Le caratteristiche degli studi ottenuti dalla ricerca in letteratura sono riportate di seguito nelle tabelle 3, 4, 5 e 6.

Tabella 3. Caratteristiche dei *Randomized Control Study* su pazienti con CLBP inseriti nel filone **Educazione**

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Walti et al. 2015	Valutare gli effetti a breve termine di un trattamento multimodale su dolore e disabilità in un sottogruppo clinico di pz con NSCLBP	28	1. multimodal treatment: a) neurophysiological education b) sensory training of the lower trunk c) motor training; 2. usual physiotherapy	16 sedute per 8-12 settimane + 10-30 minuti di esercizi a casa per 5/7	NRS; RMDQ; patient-specific functional scale (PSFS); FABQ; PCS; batteria MCI; Acuità sensitiva	Il dolore è diminuito significativamente nel gruppo d'intervento con una differenza di 1.45 punti alla NRS. Nessuna differenza in RMDQ, PSFS, FABQ, PCS L'acutezza sensitiva alla schiena ha mostrato una differenza tra i due gruppi a favore del gruppo sperimentale	Un trattamento multimodale si è dimostrato fattibile e efficace nel ridurre il dolore nel breve termine, confrontato con la fisioterapia tradizionale
Vibe-Fersum et al. 2013	Lo scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia della CB-CFT comparata con un trattamento di terapia manuale e esercizio per il NSCLBP	121	1. classification-based Cognitive Functional Therapy (CB-CBT) 2. manual therapy + exercise	12 settimane	ODI; NRS; Hopkins Syntoms Checklist - 25; FABQ; ROM; patient satisfaction; Sick-leave days	Entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti significativi. La CB-CFT ha dimostrato risultati migliori rispetto ad un trattamento di terapia manuale e esercizio.	La CFT basata sulla classificazione di O'Sullivan produce outcome maggiori per il NSCLBP rispetto alla terapia manuale classica e esercizi
Glombiewsky et al. 2010	Lo scopo è quello di esaminare l'effetto del biofeedback all'interno di un intervento basato sulla "cognitive-behavioural treatment" nel CLBP	128	1. cognitive behavioural therapy (CBT); 2. CBT + biofeedback tools (CBT+B); 3. waiting list (WL)	25 sedute da 1 ora x circa 8 mesi	Pain diary; Pain Disability Index (PDI); Health-Related Life Satisfaction Scale (FLZ); Beck Depression Inventory (BDI); Coping Strategies and Pain-Related Distress Questionnaire (FESV); German Pain Questionnaire (DSF)	Il gruppo CBT-B ha mostrato risultati significativi in Pain Intensity Questionnaire, Pain diary, Health Related Life Satisfaction Scale, number of pain drugs taken concurrently, Coping Strategies Scale e number of doctor visits.	Entrambi i gruppi si sono dimostrati efficaci nel trattare pz con CLBP, ma al contrario delle aspettative il biofeedback non aggiunge risultati migliori alla CBT.

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Ryan et al. 2010	Investigare gli effetti di un trattamento combinato di "pain biology education" e esercizi di gruppo, comparati con gli effetti della "pain biology education" da sola, in pz con CLBP	38	1. pain biology education + group exercise classes group; 2. pain biology education only group	8 settimane	RMDQ; NRS; sit-to-stand test; fifty-foot walk test; 5-min walk test; Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK-13); pain self-efficacy questionnaire (PSEQ); activPAL™ activity monitor	Diminuzione significativa di NRS e PSEQ nel gruppo 2. Nessuna differenza al RMDQ	Nel breve periodo la "pain biology education" da sola è più efficace per il dolore e la "pain self-efficacy" rispetto a una combinazione di educazione e gruppo di esercizi
Smeets et al 2006	Lo scopo dello studio è valutare gli effetti immediati dopo i tre tipi di intervento proposti e a un anno di distanza	212	Active Physical Treatment (APT); Cognitive Behavioural Treatment (CBT); Combined Treatment (CT) e Waiting List (WL)	3/7 x 10 settimane	RDQ; VAS for severity of three activity; VAS; Pain rating index; Beck Depression Inventory; VAS for satisfaction; 6 test: 1) five-minutes walking (meters), 2) fifty foot walking, 3) sit to stand 4) loaded forward reaching by holding a stick 5) one minute stair climbing 6) PILE-test weight lifting;	I tre trattamenti mostrano miglioramenti significativi su RDQ e VAS CBT e CT hanno effetto significativo sulle misure globali di miglioramenti e APT è quasi significativo, ma è l'unico con risultato significativo nella riduzione della depressione. Sia APT sia CT sono significativi nel migliorare il cammino, sit-to-stand e scale. L'alzata è migliorata in APT e il cammino veloce è migliorato in CBT e CT.	I risultati mostrano che i tre trattamenti sono risultati più efficaci della WL. Però, il CT non ha mostrato grandi differenze rispetto a APT e CBT. Quindi APT, CBT e CT hanno risultati simili
Moseley et al. 2004	Valutare l'effetto di un programma intensivo di "Neurophysiology Education" in pz con CLBP	58	1. intensive neurophysiology education; 2. back education	1. 18 mesi 2. 20 mesi	RMDQ; Survey of Pain Attitudes (SOPA); PCS; SLR; forward bending range; Abdominal drawing-in task (ADIT)	↓RMDQ ↑SOPA ↓PCS ↑SLR (°) ↓Bending (cm from floor) ↑ADIT (mmHg)	La "Neurophysiology education" porta alla normalizzazione di alcune condizioni correlate al dolore, ma non della auto-percezione di disabilità. I risultati ne supportano l'inserimento in un approccio multidisciplinare sulla gestione del dolore

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Moseley 2003	Valutare se un intervento basato su “ <i>cognition-specific motor control training</i> ” e “ <i>pain physiology education</i> ” è efficace nel ridurre dolore e disabilità in CLBP. Valutare se l’educazione in gruppo è meno costosa dell’individuale	41	Cognition-Targeted Motor Control Training + due gruppi: 1. individual education; 2. group education	1.: 4 sessioni da 1 ora; 2.: 1 sessione da 4 ore; + 2/7 sedute trattamento	18-point RMDQ; NRS	Diminuzione significativa nel RMDQ e NRS in entrambi i gruppi, mantenuta al follow up. I miglioramenti sono stati ottenuti con educazione individuale e non nell’educazione di gruppo	L’approccio combinato di “ <i>cognition-specific motor control training</i> ” combinato con “ <i>pain physiology education</i> ” è effettivo nel ridurre il dolore e la disabilità nel CLBP. La PPE in gruppo è meno espensiva rispetto all’individuale, ma allo stesso modo è meno efficace
Moseley et al. 2002	Determinare l’effetto di questo trattamento fisioterapico combinato sui parametri funzionali e sintomatici di pazienti con CLBP con disabilità moderata	57	Gruppo sperimentale: 2/7 terapia manuale; 2/7 esercizi specifici; 1 ora/7 educazione; gruppo controllo: medical management	4 settimane	NRS; 18-point RMDQ	↓ NRS ↓ RMDQ Risultati mantenuti a 1 anno di follow-up	Un trattamento fisioterapico basato su terapia manuale, esercizi specifici, e “Neurophysiology Education” è efficace nel produrre riduzione dei sintomi e miglioramenti funzionali in pz con CLBP

NSCLBP: Non-Specific Chronic Low Back Pain; NRS: Numeric Rating Scale; RMDQ: Roland&Morris Disability Questionnaire; FABQ: Fear Avoidance Beliefs Questionnaire; PCS: pain catastrophizing scale; MCI: Motor Control Impairments; ODI: Oswestry Disability Index; ROM: Range of motion; VAS: Visual Analogic Scale; RDQ: Roland Disability Questionnaire; SLR: straight leg raise;
 ↓diminuzione significativa ↑aumento significativo

Tabella 4. Caratteristiche dei *Randomized Control Study* su pazienti con CLBP inseriti nel filone **Extrinsic Feedback**

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Trapp et al. 2015	Lo scopo è quello di esaminare gli effetti di un breve intervento combinato con visual feedback, <i>two-point discrimination threshold</i> e movimenti controllati della schiena sul dolore e performance alla TPDT in pz con CLBP	30	1. 6 sedute di feedback visivo; 2. 6 sedute fisioterapia	2 settimane circa (6 sedute)	VAS, Horizontal two-point-discrimination threshold levels, German Multi-Choice Vocabulary Intelligence Test, Pain Vigilance and Awareness Questionare (PVAQ), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Pain Anxiety Symptom Scale (PASS); Multidimensional Pain Inventory (MPI); Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depression Symptom Scale (HAMD)	Effetti significativi nelle misure del dolore (VAS e MPI “pain severity”), in MPI-section II e PVAQ. Nessun effetto sulla depressione, impatto del dolore e attività. Effetti significativi sono stati trovati anche sulla discriminazione di due punti. Una sostanziale correlazione è stata trovata tra i cambiamenti nella VAS e nella discriminazione di due punti, suggerendo che i cambiamenti sono dovuti agli stessi meccanismi	Un breve intervento utilizzando visual feedback, TDPT training e movimenti controllati ha dimostrato un aumento nell’acuità tattile e una diminuzione del dolore.
Vasseljen et al. 2010	Verificare i cambiamenti nella contrazione e scivolamento muscolare dei muscoli addominali profondi durante l’Abdominal drawing-in Maneuver (ADIM) misurati con ultrasuoni	109	1. low load ultrasound guided ADIM exercises, 2. high load sling exercises 3. general exercises	8 settimane	NRS; livelli di contrazione di TrA; OI; OE; TrA lateral side	Differenze sono state trovate nella contrazione dell’OI sx, e TrA sezione laterale a sx in US. Una riduzione significativa della contrazione di OI e TrA sezione laterale è vista nel gruppo ultrasuoni rispetto al gruppo sling e esercizi generali. L’aumento della contrazione di TrA e riduzione di quella di OI si è dimostrata associata con la riduzione del dolore.	6/8 trattamenti con “ <i>low load ultrasound guided ADIM</i> ”, sling exercise e esercizi generali hanno dato solo cambiamenti marginali nella contrazione e scivolamento dei muscoli addominali profondi. Sono da considerare una aggiunta limitata per un trattamento con questi obiettivi.

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Costa et al. 2009	Verificare l'efficacia dei motor control exercise in persone con CLBP	154	1. motor control exercise + ultrasound feedback; 2. placebo	12 sedute	NRS, Patient Specific Functional Scale (PSFS); Global Perceived Effect Scale [GPE]; Roland-Morris Disability Questionnaire [RMDQ]; Depression Anxiety Stress Scales [DASS- 21]; Treatment Credibility Scale	I MCE migliorano l'attività e la percezione globale di malattia, ma non riducono chiaramente il dolore a due mesi. Non c'è un chiaro effetto a due mesi, ma un miglioramento statisticamente significativo a 12 mesi sul dolore. Gli outcomes secondari sono a favore dei MCE. I MCE migliorano la limitazione dell'attività (RMDQ) a 2 e 6 mesi, ma non a 12 mesi.	Lo studio dimostra che i MCE sono migliori del placebo in pazienti con CLBP. La maggior parte degli effetti osservati a breve termine sono mantenuti a 6 e 12 mesi, ma la magnitudine dell'effetto è piccola in questa popolazione
Magnusson et al. 2008	Valutare i benefici del feedback posturale in pazienti con CLBP	47	1. conventional therapy; 2. Physiotherapy with postural feedback	5 sedute; follow up a 6 settimane e 6 mesi	ROM; VAS; Short-Form 36 (SF-36)	La VAS per il gruppo biofeedback è risultata migliore rispetto al gruppo di fisioterapia convenzionale sia immediatamente dopo il trattamento sia a 6 settimane e 6 mesi. L'SF-36 per il gruppo biofeedback è risultato significativamente più alto rispetto alla fisioterapia convenzionale a 6 settimane e 6 mesi. Entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti nel ROM, ma il gruppo biofeedback era significativamente più alto a 6 settimane e 6 mesi	Il biofeedback ha mostrato chiaramente dei benefici aggiuntivi sia a breve sia a lungo termine quando aggiunto ad un programma di riabilitazione standard
Ferreira et al 2007	Comparare gli effetti di esercizi generali, SMT, e MCE per pz con CLBP	240	1. general exercises; 2. motor control exercise with UF; 3. spinal manipulative therapy	8 settimane; follow-up 6 e 12 mesi	VAS; RMDQ; Patient-specific function (PSFS); Global Perceived Effect (GPE);	A breve termine il gruppo SMT e MCE hanno avuto miglioramenti maggiori rispetto al gruppo esercizi generali.	MCE e SMT producono dei leggeri miglioramenti a breve termine sulla funzione e la percezione globale del trattamento, ma non a medio e lungo termine nel CLBP

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Niemisto et al. 2003	Esaminare l'efficacia della combinazione tra trattamento manipolativo, esercizi di stabilizzazione e consulto dal fisioterapista, rispetto al consulto da solo per CLBP	104	1. manipulative treatment + stabilizing exercise (with feedback) + physician consultation; 2. physician consultation alone	4 sedute per il gruppo 1 + follow up a 5 e 12 mesi	VAS; frequenza del LBP; ODI; Finnish Depression Questionnaire (DEPS); health-related quality of life (HRQoL); days on sick leave, costs of health care consumption, and productivity costs	Miglioramenti significativi sono stati dimostrati in tutti gli outcome soggettivi. Al follow-up è emerso un miglioramento nell'intensità del dolore e disabilità a favore del trattamento manipolativo, ma non significativo. A 5 e 12 mesi questa differenza è diventata significativa a favore del gruppo trattato	Per i pz con CLBP, un breve, ma specifico trattamento manipolativo con esercizi di stabilizzazione e valutazione fisioterapica con informazione, incoraggiamento e consigli è più efficace nel ridurre il dolore e la disabilità rispetto alla sola consultazione fisioterapica e a un volantino sull'educazione
Newton-john et al. 1995	Esaminare l'efficacia dell'EMGBF rispetto alla CBT in pazienti con CLBP	44	Cognitive Behavioural Treatment (CBT); Electromyographic Biofeedback (EMGBF) e Waiting List (WL)	6 sedute con gruppi da 4 persone	Beck Depression Inventory (BDI); Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI); Coping Strategies Questionnaire (CSQ); Pain Disability Index (PDI); Pain Belief's Questionnaire (PBQ); Pain Diary; General Activity Level Scale (GALS)	Miglioramento significativo nei pazienti trattati nelle variabili legate al dolore (CSQ, PDI, PBQ, GALS e Pain Diary), ma senza differenze tra i due gruppi. Nessuna differenza tra i gruppi trattati anche a 6 mesi di follow-up.	I gruppi trattati con CBT e EMGBF hanno mostrato risultati significativi a breve termine nelle variabili legate al dolore. I cambiamenti si sono mantenuti a 6 mesi, sempre senza differenze tra i due gruppi, ma con miglioramenti rispetto alla lista di controllo.
Donaldson et al. 1994	Determinare se SMUBT ha effetto sull'attività muscolare, sui pz con CLBP e confrontarla con altri trattamenti.	36	1. Single motor unit biofeedback training (SMUBT) 2. relaxation training; 3. educational program	10 sedute e follow up a 90 giorni	McGill Pain Questionnaire; VAS; EMG assessment	L'applicazione dei principi del SMUBT ha effetto sull'attività muscolare. Insieme ai cambiamenti nell'EMG, i pz con CLBP hanno riportato diminuzione del loro dolore. Al follow up di 4 anni, nel gruppo educazione 4 pz hanno addirittura migliorato dopo la fine del trattamento	L'aspetto chiave dello studio è la riduzione del dolore con SMUBT e l'efficacia dell'educazione nel mantenere tali miglioramenti nel tempo.

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Bush et al.1985	Efficacia dell'EMG paraspinale come trattamento nel CLBP	66	1. EMG feedback; 2. placebo feedback; 3. no intervention	20 sessioni ; follow up a 3 mesi post intervento	Daily Low Back Pain Record; McGill Pain Questionnaire; Sickness Impact Profile; battery of phsycological questionnaire	Tutti i gruppi hanno esibito piccoli, ma significativi miglioramenti nella diminuzione del dolore, depressione e ansia. Il gruppo EMG non ha mostrato maggiori riduzione nel dolore rispetto agli altri due gruppi	I risultati del presente studio non confermano l'ipotesi che il biofeedback EMG sui paraspinali sia più efficace del placebo nel ridurre il dolore nel CLBP
Nouwen 1983	Valutare gli effetti del biofeedback EMG sulla tensione muscolare e sul dolore durante la stazione eretta in pz con CLBP e alti livelli di attività dei paraspinali in stazione eretta	20	1. EMG feedback; 2. Waiting list	3 settimane	Perceived pain; paraspinal EMG during standing	Differenza significativa nel gruppo trattato tra prima e dopo il trattamento, che non è stata vista nel gruppo controllo per quanto riguarda i valori dell'EMG. No altre differenze	In conclusione la riduzione dei valori di EMG dei paraspinali in stazione eretta non porta alla riduzione del dolore

TPDT: two-point discrimination threshold; VAS: Visual Analogic Scale; ADIM: Abdominal drawing-in Maneuver; NRS: Numeric Rating Scale; TrA: trasverso dell'addome; OI: obliquo interno; OE: obliquo esterno; MCE: motor control exercise; SMT: spinal manipulative therapy; UF: ultrasound feedback

Tabella 5. Caratteristiche dei *Randomized Control Study* su pazienti con CLBP inseriti nel filone **Fattori di Contesto**

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Fuentes et al. 2014	Comparare gli effetti di TA potenziata e limitata su dolore associata alla IFC attiva o sham in pz con CLBP	117	(1) active Interferential Current Therapy (IFC) + limited Therapeutic Alliance (TA); (2) sham IFC + limited TA; (3) active IFC + enhanced TA; (4) sham IFC + enhanced TA	1 sessione	PI-NRS; PPT; Pain Rehabilitation Expectations Scale (PRES); Credibility and Expectancy Questionnaire (CEQ); GRS	Differenza significativa è stata trovata tra gruppo SL e AL, AE e SE. Differenza significativa nel dolore muscolare tra il gruppo SL e AL, AE e SE. Altra differenza è stata trovata nella TA tra i gruppi (PRES) e nel CEQ score tra i gruppi	Il contesto nel quale la fisioterapia è applicata ha il potenziale di migliorare decisamente l'effetto terapeutico. L'alleanza terapeutica rinforzata combinata con l'IFC attiva ha dimostrato miglioramenti clinici degli outcome nel trattamento di pazienti con CLBP.
Ferreira et al. 2013	Lo scopo dello studio è di valutare quando l'alleanza terapeutica tra fisioterapista e paziente è un predittore degli outcome clinici	182	1. general exercise; 2. motor control exercise; 3. spinal manipulative therapy	8 settimane	Working Alliance Theory of Change Inventory (WATOI)	L'alleanza tra paziente e terapeuta misurata con la WATOI è simile per gli esercizi generali e i MCE, mentre risulta leggermente minore per SMT L'alleanza terapeutica alla baseline è risultata un predittore non specifico per 4 outcome del trattamento (percezione dell'effetto globale del trattamento, dolore, disabilità e funzione)	L'alleanza tra il fisioterapista e il paziente con CLBP è un predittore degli outcome clinici finali del trattamento: percezione dell'effetto globale, funzione, dolore e disabilità. Alti livelli di alleanza terapeutica sono associati con maggiori miglioramenti di questi outcomes.
Friedrich et al. 2005	Determinare gli effetti a lungo termine di un trattamento combinato tra esercizi e programma motivazionale sul livello di disabilità del pz con CLBP	93	1. standard exercise; 2. combined exercise and motivational program	10 sedute	Disability questionnaire; NRS; work ability	Miglioramenti significativi in entrambi i gruppi nel livello di disabilità, ma effetto doppio nel gruppo 2. Differenza significativa tra i gruppi nell'intensità del dolore a 12 mesi e 5 anni dopo. Allo stesso modo miglioramento significativo a 5 anni nell'abilità sul lavoro per il gruppo 2.	Sul lungo periodo un trattamento combinato di esercizi e programma motivazionale è superiore al solo esercizio. Cinque anni dopo i pazienti hanno ancora miglioramenti nella disabilità, dolore e abilità sul lavoro.

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Pfingsten et al. 2001	Lo studio esamina la paura del dolore sperimentalmente indotta (semplicemente convincendo il paziente che debba provare dolore durante un task, ma senza indurlo veramente) e valuta come l'aspettativa del dolore possa influire sul comportamento durante il task	50	1. Anticipating pain 2. Anticipating no pain	10 sedute	<i>Simple leg-flexion task</i> con feedback positivo o negativo	L'aspettativa di un dolore indotto (tramite l'istruzione) provoca livelli significativamente minori di performance comportamentale come aumento dell'intensità del dolore e paura durante il test. Il comportamento risulta significativamente correlato al " <i>fear-avoidance beliefs</i> "	I risultati confermano che l'aspettativa del dolore e il comportamento da paura sono significativamente influenzati dal comportamento del paziente con CLBP

PI-NRS: pain intensity numeric rating scale; PPT: pressure pain threshold; SL: sham limited; AL: active limited; AE: active enhanced; SE: sham enhanced; TA: therapeutic alliance; MCE: motor control exercise; SMT: spinal manipulative therapy; NRS: numeric rating scale

Tabella 6. Caratteristiche dei *Randomized Control Study* su pazienti con CLBP inseriti nel filone **Parametri dell'Esercizio**

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Sokunbi et al. 2014	Indagare gli effetti della frequenza di somministrazione degli esercizi di stabilizzazione lombare sui livelli di serotonina nel plasma	80	Esercizi di stabilizzazione: 1. una volta a settimana; 2. due volte a settimana; 3. tre volte a settimana; 4. no intervento	6 settimane	Livello di serotonina nel plasma	Aumento significativo dei livelli di serotonina a 6 e 18 settimane nei gruppi trattati e rispetto al gruppo controllo. Solo nel gruppo con frequenza 3/7 ha mantenuto l'aumento a 18 settimane	Gli esercizi di stabilizzazione eseguiti 3/7 potrebbero avere effetti terapeutici a lungo termine per aumento del livello di serotonina nel plasma
Kell et al. 2009	Lo scopo dello studio è di determinare l'influenza di due differenti programmi di esercizi terapeutici (<i>resistance training RT e aerobic training AT</i>) in pazienti con CLBP	27	1. Resistance training; 2. Aerobic training; 3. control	16 settimane	Musculoskeletal health, body composition, pain, disability, and quality of life (QOL)	Gruppo RT ha diminuito la percentuale di grasso corporeo a 8 e 16 settimane, mentre AT solo a 16 settimane. Gruppo RT ha migliorato tutti gli outcome a 8 e 16 settimane e anche nel confronto tra 8 e 16 settimane. Il gruppo AT ha migliorato la flessibilità, picco di forza delle gambe e nei valori cardiorespiratori a 8 settimane e 16. Nessun miglioramento negli altri outcome.	I risultati suggeriscono che il resistance training, a differenza del lavoro aerobico, è in grado di migliorare lo stato di salute muscolo-scheletrico, ridurre il dolore, la disabilità e migliorare la qualità della vita in pz con CLBP. Lo studio suggerisce quindi che il resistance training può essere applicato ai pazienti con CLBP in modo sicuro e efficace come forma di riabilitazione
Limke et al. 2008	Lo studio vuole investigare come 1 serie rispetto a 2 serie di esercizi di resistenza possa influire su forza dolore e disabilità in pazienti con CLBP	100	1. 1 set di resistance training; 2. 2 set di resistance training	14 sedute in 6 settimane	ODI, VAS, quantification of physical function	Nessuna differenza significativa su forza, disabilità e dolore nei soggetti che hanno completato 1 o 2 serie di esercizi di resistenza	I risultati suggeriscono che una seconda serie di esercizi di resistenza non aggiunge benefici durante la terapia in pazienti con CLBP

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Magnusson et al. 2008	Valutare i benefici del feedback posturale (external focus of attention) in pazienti con CLBP	47	1. conventional therapy; 2. Physiotherapy with postural feedback	5 sedute; follow up a 6 settimane e 6 mesi	ROM; VAS; Short-Form 36	La VAS per il gruppo biofeedback è risultata migliore rispetto al gruppo di fisioterapia convenzionale sia immediatamente dopo il trattamento sia a 6 settimane e 6 mesi. L'SF-36 per il gruppo biofeedback è risultato significativamente più alto rispetto alla fisioterapia convenzionale a 6 settimane e 6 mesi. Entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti nel ROM, ma il gruppo biofeedback era significativamente più alto a 6 settimane e 6 mesi	Il biofeedback (external focus of attention) ha mostrato chiaramente dei benefici aggiuntivi sia a breve sia a lungo termine quando aggiunto ad un programma di riabilitazione standard
Torstensen 1998	Valutare l'efficacia dell'uso progressivo e graduale della MET, comparato con fisioterapia convenzionale e esercizio di cammino in pz con CLBP	208	1. Medical Exercise Therapy (MET) 2. Conventional therapy 3. self-exercise	36 sedute x 12 settimane	VAS, ODI, Satisfaction, Return to work	MET: tutti gli outcome significativi; 2. VAS e ODI ↓; self-exercise nessun miglioramento significativo	Nello studio è stata evidenziata l'efficacia sia della fisioterapia convenzionale sia della Medical Exercise Therapy

Autore e Anno	Scopo	N°pz	Gruppi di trattamento	Durata	Indicatori di Outcome	Risultati	Conclusioni
Manniche 1988	Comparare gli effetti di un programma intensivo di rinforzo degli estensori con placebo e trattamento alternativo	105	1. intensive dynamic back extensor exercises; 2. 1/5 of similar program of group 1 (placebo); 3. thermotherapy, massage and mild exercises	1 mese (30 sedute)	VAS; back endurance; Schober's modified test; consumo di farmaci	I pazienti si sono dimostrati più soddisfatti per il programma intenso di esercizi. Il trattamento intenso si è dimostrato superiore agli altri trattamenti sia immediatamente sia a tre mesi. I miglioramenti sono avvenuti sia nel gruppo intensivo sia nel placebo.	I risultati si dimostrano a favore di un programma intensivo di esercizi, il quale non ha prodotto effetti avversi.

RT: resistance training; AT: aerobic training; CLBP: chronic low back pain; ODI: Oswestry Disability Index; VAS: visual analogic scale; ROM: range of motion; SF-36: short form 36; MET: medical exercise therapy; ↓diminuzione significativa

4. DISCUSSIONE

4.1 Modulazione del dolore ed esercizio terapeutico (Obiettivo 1 - Simona Modena)

L'efficacia dell'esercizio terapeutico nel trattamento del *Low Back Pain* cronico aspecifico è largamente studiata in letteratura. Numerosi sono infatti gli studi e le revisioni che si occupano di valutare gli effetti dell'*exercise therapy* su outcome quali dolore, disabilità, impairment psicologici e della funzione motoria. Tuttavia, come si evince dai risultati della presente revisione, nonostante sia generalmente riconosciuta l'efficacia dell'esercizio sulla riduzione del dolore (van Middelkoop et al., 2010) (Saragiotto et al., 2016) (Naugle et al., 2012), non esiste una letteratura sufficientemente ampia che indaghi i meccanismi fisiologici in grado di indurre tali effetti analgesici.

Nel capitolo "Introduzione" è stato descritto come l'esercizio fisico sia in grado di produrre il rilascio di sostanze potenzialmente capaci di alleviare il dolore tramite l'attivazione di recettori oppioidi a livello periferico e centrale (Nijs et al., 2012) (Lorås et al., 2015).

Clinicamente questo meccanismo si traduce con un aumento della *pressure pain threshold (PPT)*, ovvero della soglia del dolore percepito, dando origine al fenomeno noto come "*exercise induced analgesia/hypoalgesia (EIA)*".

I risultati della revisione sembrano confermare questa teoria, in quanto in tutti gli studi esaminati si evidenziano fenomeni riconducibili all'*exercise induced analgesia*, indipendentemente dal tipo di trattamento proposto.

Nel dettaglio, l'utilizzo dell'esercizio aerobico sub-massimale sembra correlato ad un aumento immediato della PPT sia locale che in aree non collegate alla colonna (Meeus et al., 2010), in grado di mantenersi anche 30 minuti post esercizio (Hoffman et al., 2005). Lo stesso aumento della soglia di dolore, rilevato in seguito ad uno stimolo doloroso indotto, è stato riportato successivamente ad un programma di esercizi di stabilizzazione lombare (Paungmal et al., 2017), i quali sono stati visti essere correlati anche ad un aumento dei livelli di serotonina nel plasma (Sokunbi et al., 2014).

È doveroso sottolineare che, a causa del numero esiguo di studi inclusi in questa revisione e della loro eterogeneità in termini qualitativi e metodologici, non è possibile trarre delle conclusioni affidabili e generalizzabili a tutta la popolazione che presenta CLBP. Questo non preclude però di trarre interessanti spunti di ragionamento clinico.

La possibile conferma che l'EIA si verifichi in maniera analoga nei soggetti sani come nei soggetti con CLBP non è un dato da sottovalutare. Il mantenimento del dolore nei soggetti con CLBP è dovuto a meccanismi prevalentemente centrali che si verificano in altre patologie come osteoartrosi, *chronic neck pain*, fibromialgia, *chronic fatigue syndrome (CFS)*, *chronic whiplash*. In tali soggetti è stato visto che non sempre i meccanismi dell'EIA avvengono in maniera fisiologica: l'esercizio può provocare un aumento della sintomatologia generando fenomeni disfunzionali di modulazione endogena del dolore (Nijs et al., 2012).

Questo razionale è alla base dello studio esaminato di Meeus et al. (2010), il quale si pone l'obiettivo di analizzare e confrontare gli effetti dell'esercizio aerobico incrementale sub-massimale in tre gruppi di soggetti: sani, CLBP e CFS. La revisione di Nijs et al. (2012) evidenzia come sia l'esercizio statico di rinforzo muscolare sia l'esercizio aerobico sub-massimale comportino non più un'attivazione del circuito inibitorio del dolore, bensì di quello facilitatorio in soggetti con CFS, fibromialgia e *chronic whiplash*, dove la sensibilizzazione centrale è senza dubbio il meccanismo prevalente di mantenimento del dolore.

Si presume che contrazioni ripetute su gruppi muscolari dolenti generino un aumento di pressione intra-muscolare che, al contrario di quanto avviene fisiologicamente, provocherebbe una maggiore sensibilizzazione dei meccanocettori periferici, i quali interpreterebbero questo stimolo come doloroso. L'allenamento di gruppi muscolari non dolenti sembrerebbe invece meno collegato a questo tipo di risposta. Per quanto riguarda l'utilizzo dell'esercizio aerobico sub-massimale, come riportato anche nello studio di Meeus et al. (2010), i meccanismi disfunzionali sono stati visti in soggetti con CFS, fibromialgia e *chronic whiplash*, ma non nei pazienti con CLBP. In quest'ultimo caso si presume che il rilascio di ossido nitrico (NO) a seguito dell'esercizio possa ridurre l'attività inibitoria nocicettiva del SNC, provocando una sensibilizzazione dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale (Nijs et al., 2012). Tuttavia, Meeus et al. (2010) dimostrano che nessuna correlazione è presente tra i livelli di NO e la diminuzione o aumento della PPT, confutando di fatto l'ipotesi appena presentata.

Nello studio analizzato non viene specificata la prevalenza di meccanismi centrali nei soggetti con CLBP esaminati. Tuttavia, la conoscenza di questo fenomeno potrebbe indurci ad adottare strategie mirate ad evitare un aumento della sintomatologia. Gli stessi autori (Nijs et al., 2012) (Meeus et al., 2010) (Kroll, 2015) propongono un trattamento in accordo con le preferenze del paziente, che comprenda diverse tipologie di esercizio (aerobico e di controllo motorio) e il coinvolgimento di diverse parti del corpo (anche non dolenti) e che non induca, a lungo termine, un aumento del dolore riferito.

Tra i cambiamenti indotti dall'esercizio terapeutico, tre studi riportano un aumento della soglia meccanica di percezione del dolore e solo un studio si è occupato di analizzare anche la soglia di sensibilità termica (Paungmali et al., 2017).

È noto infatti che a seguito del dolore cronico si sviluppano delle alterazioni della sensibilità sia superficiale che profonda. Uno studio osservazionale di Owens et al. (2016), partendo dal presupposto che nei soggetti con CLBP coesistono cambiamenti psicologici (catastrofizzazione, ansia, paura del movimento) e delle vie inibitorie discendenti di modulazione del dolore, ha voluto analizzare in che modo tali variabili differiscono in questi soggetti rispetto ai sani. Gli autori hanno effettivamente riscontrato che nel CLBP esistono differenze rilevanti nella percezione del dolore da sommazione temporale di stimoli meccanici e termici (solo caldo), spesso associata a maggior catastrofizzazione del dolore, rispetto a soggetti sani (Owens et al., 2016).

A tal proposito, è interessante notare come nello studio di Paungmali et al. (2017) il trattamento basato su esercizi di stabilizzazione lombare sia in grado di modificare i due parametri disfunzionali riscontrati anche da Owens et al. (2016), ovvero PPT e *hot pain threshold* (HPT).

Nessuna conclusione può essere tratta da questa affermazione, tuttavia sarebbe auspicabile che ricerche future approfondissero il ruolo degli stimoli termici nel meccanismo della sensibilizzazione centrale e in che misura l'esercizio possa avere influenza in merito.

Oltre ai cambiamenti nella soglia di percezione degli stimoli tattili e termici, un altro outcome in grado di rilevare meccanismi di inibizione endogena del dolore è la presenza degli stessi mediatori endogeni nel plasma a seguito dell'esercizio fisico.

In particolare, lo studio di Sokunbi et al. (2014) confronta i livelli di serotonina nel plasma a seguito di un programma di esercizi di stabilizzazione lombare e, più precisamente, esamina a che frequenza di trattamento si ottenga il livello di produzione di serotonina più alto. È doveroso premettere che questo studio si propone come la continuazione di un precedente lavoro (dello stesso gruppo di autori del 2007) citato nella revisione di Fuentes et al. (2011), di cui non è stato possibile reperire il *full-text*.

I meccanismi di EIA sembrerebbero verificarsi con tipologie di esercizio differenti, ovvero esercizi di stabilizzazione lombare (Paungmali et al., 2017) (Sokunbi et al., 2014) ed esercizio aerobico ad alta intensità (Meeus et al., 2010) (Hoffman et al., 2005); come proposto anche nella revisione di Fuentes et al. (2011). In questo caso gli autori ipotizzano che il rilascio di oppioidi endogeni e non endogeni avvenga in maniera combinata, ma non contemporanea (Fuentes et al., 2011). Sulla base di questa teoria, puramente speculativa, il rilascio di serotonina potrebbe avvenire

nire in condizioni di stress minore rispetto a quello delle β -endorfine, rilasciate ad un picco di attività aerobica massimale dell'80-90% (Koltyn, 2002).

In ogni caso, lo studio di Sokunbi et al. (2014) riscontra che picchi di serotonina più alti e mantenuti nel tempo (follow-up a 18 settimane) vengono registrati nel gruppo di soggetti che ha svolto gli esercizi con frequenza di 3 volte a settimana. Nei soggetti che hanno svolto il trattamento con frequenza di 1 o 2 volte a settimana sono stati ugualmente riscontrati aumenti del livello di serotonina nel plasma rispetto al gruppo di controllo, ma mantenuti solamente fino al termine del programma di esercizi (follow-up a 6 settimane).

Indipendentemente quindi dal trattamento proposto, sembrerebbe che un'intensità elevata o una frequenza elevata siano correlati ad outcome migliori.

Un gruppo di autori che propone una tipologia di utilizzo dell'*exercise therapy* come trattamento del dolore è quello dello svedese Torstensen. La *medical exercise therapy (MET)*, utilizzata dal suo gruppo di lavoro, consiste infatti in un training graduale e progressivo di esercizi di resistenza, come anche di attività aerobica da moderata ad intensa, finalizzati a modulare e trattare il dolore.

Nella revisione di Lorås et al. (2015) viene descritto come la MET debba comprendere esercizi globali, semi-globali e locali che coinvolgano tutto l'organismo e poi solo i distretti dolorosi. Prevedono quindi di sottoporre il paziente a sedute intense, di durata anche di un'ora, in cui vengono eseguiti esercizi aerobici a circa il 70% del massimale, seguiti da 3 o 4 serie da 30 ripetizioni di esercizi globali o semi-globali e conclusi con un'ultima sessione di esercizio globale aerobico. Il programma di esercizi prevede una frequenza di tre volte a settimana per un periodo di almeno 12 settimane. Un aspetto chiave del trattamento è l'uguale importanza che viene data ai differenti tipi di esercizi e il carattere progressivo e variabile dell'allenamento. Gli esercizi semi-globali e locali devono essere svolti a difficoltà crescente e possono prevedere *setting* di partenza sempre variabili, così facendo, gli autori sostengono che viene dato continuamente uno stimolo nuovo all'organismo per ottenere una risposta inibitoria del dolore duratura nel tempo (Lorås et al., 2015).

Il razionale di quest'ultima tipologia di trattamento sembra racchiudere le teorie e i risultati espressi nella presente revisione.

Sebbene non siano presenti evidenze scientifiche dirette a supportare che tale tipologia di *exercise therapy* possa effettivamente indurre cambiamenti strutturali nell'organismo, una correlazione tra i risultati analizzati in questo elaborato e la MET di Torstensen appare evidente.

In un'ottica di un trattamento finalizzato a ridurre la sensibilizzazione centrale in soggetti con CLBP, combinare l'utilizzo dei MCE all'attività aerobica ad alta intensità potrebbe rivelarsi una strategia efficace.

Gli esercizi di stabilizzazione lombare consistono in un protocollo progressivo di esercizi di rinforzo che richiede gradualmente di mantenere il reclutamento della muscolatura profonda del tronco in task motori sempre più complessi. Essi, oltre all'efficacia dimostrata da Sokunbi et al. (2014), potrebbero garantire una riduzione del dolore grazie all'utilizzo di molteplici parti del corpo e alla grande richiesta attentiva necessaria per il loro svolgimento, entrambi parametri "distrazionali" che possono incidere nella modulazione del dolore.

Questi esercizi potrebbero dunque rappresentare la componente locale o semi-globale di un programma di trattamento modulatore del dolore in combinazione con gli effetti, largamente discussi in precedenza, del training aerobico ad alta intensità.

È opportuno tuttavia ribadire che i concetti espressi rappresentano una possibile teoria di trattamento in assenza di basi scientifiche comprovate. Vista l'importanza dell'argomento e i potenziali effetti che l'esercizio ha sulla modulazione del dolore, si auspica che ulteriori studi possano essere prodotti sull'argomento.

In conclusione, anche se in assenza di risultati certi, l'*exercise therapy* sembra produrre effetti di modulazione endogena del dolore in soggetti con CLBP. Tuttavia, per garantire la riuscita ottimale di un trattamento volto a desensibilizzare dal dolore i soggetti con CLBP, non si può tralasciare quelle che sono le componenti emotive e psicologiche del mantenimento del sintomo.

L'individuo con CLBP deve essere trattato nella sua totalità in un'ottica biopsicosociale, pertanto i potenziali effetti analgesici dell'esercizio devono essere supportati da strategie di trattamento su più livelli.

4.2 Come ottimizzare e potenziare l'effetto terapeutico dell'*Exercise Therapy* (Obiettivo 2 – Federico Lietti)

L'approccio neurofisiologico e biopsicosociale è diventato negli ultimi anni una scelta primaria nel trattamento del paziente con dolore cronico, di cui fa parte il CLBP; scelta che permette di comprendere ogni aspetto peculiare del paziente cronico, dall'impairments periferico a quello centrale, fino a indurre modifiche a livello corticale (Nijs et al., 2014).

Le linee guida moderne raccomandano un approccio multimodale come prima scelta nel trattamento del LBP. In particolare, per il CLBP il consiglio è quello di focalizzare il trattamento sull'esercizio terapeutico e integrarlo con una parte fondamentale di educazione del paziente (Delitto et al., 2012) (Nijs et al., 2014).

Riprendendo i concetti espressi nel capitolo introduttivo, l'approccio educativo si è molto modificato nel corso degli anni, passando da un approccio di tipo medico o biomedico ad un approccio di tipo biopsicosociale e neurofisiologico. L'educazione biomedica, basata sia sulla "protezione della schiena" da movimenti considerati potenzialmente dannosi sia su concetti puramente meccanici di mantenimento del dolore, ha dimostrato nelle ultime revisioni di non avere effetti positivi aggiuntivi al trattamento fisioterapico (Koes et al., 1994). Bensì, ha dimostrato di essere un nocebo, andando ad aumentare l'impatto negativo che il dolore ha sulla qualità della vita nel paziente con CLBP (Main et al., 2010) (O'Sullivan et al., 2016).

In accordo con la revisione di *Louw et al.* del 2011, in seguito vengono illustrati studi riguardanti l'educazione del paziente, basata su un approccio biopsicosociale, nel rispetto delle ultime teorie formulate riguardo la neurofisiologia del dolore.

Altro aspetto da tenere conto nel pianificare il trattamento è quanto esso possa essere influenzato da fattori contestuali. Partendo dal lavoro di *Wulf e Shea* del 2010 vi è stato un graduale approccio agli "*Influential Factors*", ovvero delle strategie pratiche che riescono a migliorare e potenziare l'apprendimento motorio. Nella revisione citata vengono presi in considerazione quattro "*Influential factors*": l'osservazione del gesto, il focus attentivo esterno, il feedback verbale del fisioterapista e l'esercizio in autonomia. Questi aspetti sono in grado di potenziare e rafforzare il processo di apprendimento motorio e si dimostrano degli strumenti utili nelle mani del fisioterapista per poter aumentare l'efficacia del proprio trattamento (Wulf et al., 2010).

Per tale ragione si è deciso di indagare quali di questi aspetti possano risultare utili nel trattamento del paziente con CLBP, approfondendo il ruolo dell'utilizzo dell'*Extrinsic feedback* e l'influenza dei *Fattori di contesto* nell'intervento riabilitativo,

Per ultimo, al fine di fornire consigli utili per l'applicazione dell'*exercise therapy* come trattamento del dolore, sono stati analizzati studi che dessero indicazioni sui parametri dell'esercizio terapeutico nel CLBP in termini di: frequenza del trattamento, dosaggio, focus attentivo esterno e intensità dell'esercizio.

Il primo aspetto su cui si vuole porre l'attenzione sono i fattori di contesto, considerata la loro possibile influenza sugli outcome del trattamento, che non sempre viene adeguatamente considerata dal terapeuta (Testa e Rossetini, 2016).

In letteratura sono stati trovati molti studi sull'argomento, ma pochi focalizzati sul CLBP.

È emerso, però, che già dalla valutazione iniziale i fattori di contesto possono giocare un ruolo importante (Booth et al., 2017).

La valutazione iniziale è un momento fondamentale per gettare le basi di un'alleanza terapeutica positiva tra clinico e paziente, la quale riesce ad instaurarsi grazie ad un senso di collaborazione, comprensione e supporto condivisi, diventando così un aspetto chiave nel determinare gli outcome del trattamento riabilitativo. L'alleanza terapeutica è tra i fattori di contesto che più sono stati studiati nei pazienti con CLBP. Lo studio di *Ferreira et al.* (2013) ha dimostrato come sia un fattore predittivo per outcome migliori alla fine del periodo di trattamento (Ferreira et al., 2013), mentre nello studio di *Fuentes et al.* del 2014 è dimostrato come riesca a dare miglioramenti significativi se aggiunta ad un altro trattamento, che nel caso è l'*Interferential Current Therapy (ICF)* (Fuentes et al., 2014).

L'alleanza terapeutica garantisce un'interazione emotiva tra terapeuta e paziente, il quale si sente preso in carico e compreso nel suo stato di malattia, rivedendo nel fisioterapista una figura di riferimento a cui affidarsi per giungere alla guarigione. Questo concetto viene ben spiegato dallo studio di *Lewis et al.* (2010), il quale afferma che in trattamenti che coinvolgono la sfera emotiva e psicologica del paziente, l'"effetto fisioterapista" è in grado di influenzare gli outcome del trattamento di disturbi muscolo-scheletrici (Lewis et al., 2010).

Darlow et al. nella revisione del 2012 evidenziano come l'atteggiamento e il comportamento del fisioterapista siano in grado di influenzare l'atteggiamento e il comportamento del paziente nei confronti della sua condizione di malattia e del suo stato di salute. Allo stesso modo, per entrare in empatia col paziente, è consigliato utilizzare una comunicazione centrata sul paziente stesso, che permette di rinforzare l'alleanza terapeutica già a partire dalla valutazione iniziale (Pinto et al., 2012).

Non solo la forma della comunicazione adottata, ma anche i contenuti influenzano la buona riuscita del trattamento. Lo studio di *Friedrich et al.* (2005) ha dimostrato come l'esercizio terapeutico abbinato ad un programma motivazionale riesca a dare outcome significativamente migliori rispetto al solo esercizio terapeutico. In aggiunta, lo studio è riuscito ad indagare l'effetto a lungo termine con un follow-up di 5 anni, nel quale i soli pazienti che hanno ricevuto il programma motivazionale hanno mantenuto gli effetti del trattamento in termini di riduzione della disabilità, dolore e capacità lavorativa.

L'istruzione verbale è in grado anche di modulare il comportamento del paziente, la sua percezione del dolore e di conseguenza la paura manifestata nel compiere un gesto motorio considerato doloroso. A tal proposito è interessante analizzare i risultati dello studio di *Pfingsten et al.* (2001), nel quale sono riusciti, mediante l'istruzione verbale, a modulare l'intensità di dolore percepita durante l'esecuzione di un task motorio. Il gesto da compiere, identico per entrambi i gruppi, è stato preceduto da un'informazione verbale mirata ad anticipare ai partecipanti che in un caso avrebbero percepito dolore, mentre nell'altro avrebbero eseguito un gesto non doloroso. I risultati dimostrano come è stata manifestata paura del movimento, maggior intensità di dolore e minor performance solamente in chi è stato informato del dolore.

Questo risultato è importante se si pensa come le parole utilizzate durante la spiegazione di un esercizio o durante un trattamento possono influenzare il comportamento del paziente e la sua percezione del dolore. L'istruzione, se in termini negativi, provoca aspettativa del dolore e quello che viene definito "*fear-avoidance belief*", andando quindi ad influenzare negativamente i risultati di un task motorio e, in generale, del trattamento (Pfingsten et al., 2001).

Il secondo aspetto, trasversale a tutte le sedute di trattamento, è l'educazione. Un trattamento biopsicosociale aderente alle linee guida moderne per la gestione del paziente con CLBP non può esimersi da inserire un supporto educativo per il paziente con dolore cronico (Delitto et al., 2012).

L'educazione di tipo neurofisiologico è uno strumento importante per il fisioterapista al fine di modificare le credenze del paziente riguardo il dolore e a modulare l'attività cerebrale dei soggetti con CLBP (Moseley, 2005).

In quest'ultimo studio citato (un case report) è stato indagato l'effetto che una singola sessione di *pain physiology education (PPE)* ha sull'attività cerebrale di un paziente con CLBP. È stata eseguita una risonanza magnetica funzionale subito dopo l'esecuzione di un task motorio (*abdominal drawing-in task*), dopo una settimana di allenamento e dopo due ore e mezza di *PPE*.

Prima dell'educazione è stata registrata una massiccia attività cerebrale nelle aree coinvolte nell'elaborazione del dolore, nonostante il task motorio non fosse doloroso. Dopo le due ore e mezza di educazione intensiva la risonanza magnetica ha evidenziato come fosse completamente assente attività cerebrale al di fuori della singola corteccia primaria somato-sensoriale (Moseley, 2005).

Gli studi analizzati nella presente revisione hanno valutato due tipi di approcci educativi: la *Pain Physiology Education (PPE)* e la *Cognitive Behavioural Therapy (CBT)*, entrambi basati sulla neurofisiologia del dolore. In realtà, i due approcci sono risvolti dello stesso trattamento multidimensionale di gestione cognitivo-comportamentale del dolore, il quale si è dimostrato efficace nel normalizzare la cognizione del dolore, la disabilità auto-percepita e la performance fisica in soggetti con dolore cronico. Tali effetti sono raggiunti mediante una ri-concettualizzazione del problema tramite informazioni riguardanti la neurofisiologia del dolore e la fisiologia della colonna vertebrale (Moseley et al., 2004).

Per prima cosa, *Moseley et al.* (2004) hanno confermato come la *PPE* sia superiore ad un'educazione basata sul modello biomedico attraverso informazioni sull'anatomia e meccanica della colonna. I soggetti suddivisi in due gruppi hanno mostrato differenze significative a favore dell'educazione neurofisiologica per quanto riguarda il comportamento (*Survey of Pain Attitude - SOPA*), il catastrofismo (*Pain Catastrophizing Scale- PCS*) e la performance in due test attivi: *Straight Leg Raise (SLR)* e il movimento di flessione della colonna.

I risultati, benché statisticamente significativi, non si sono dimostrati clinicamente rilevanti in termini di miglioramento della disabilità, misurata con il *Roland & Morris Disability Questionnaire (RMDQ)*. Per questo motivo gli autori concludono che la *PPE* si è dimostrata superiore ad un'educazione "tipo *back school*", ma che da sola non riesce ad avere effetti clinicamente importanti sulla disabilità. Per questo motivo, è importante considerare l'educazione neurofisiologica non da sola, ma inserita in un programma multimodale di gestione del dolore (Moseley et al., 2004).

I risultati dell'analisi critica degli studi presi in esame confermano questa affermazione: lo studio di *Moseley* del 2002 ha condotto un intervento attivo di terapia manuale ed esercizi specifici, con frequenza di due volte a settimana, abbinato a sessioni di educazione in gruppo di un'ora alla settimana. Nella comparazione con il gruppo controllo, che ha ricevuto solo indicazioni dal medico generico e non fisioterapia, il trattamento multimodale ha mostrato risultati significativi nella riduzione del dolore e della disabilità che si sono mantenuti ad 1 anno (Moseley, 2002). *Walt et al.* (2015) hanno condotto uno studio simile paragonando un intervento multimodale (educazione neurofisiologica, training sensoriale e training motorio) ad un trattamento di fisioterapia conven-

zionale. Il risultato è il medesimo per quanto riguarda la riduzione significativa del dolore a breve termine, anche se non è stato registrato un miglioramento significativo nella riduzione della disabilità.

Infine, sempre *Moseley* nel 2003 ha combinato il *Motor Control Training* con l'educazione individuale o con l'educazione in gruppo. Entrambi i gruppi hanno mostrato una diminuzione significativa del dolore e della disabilità, ma i risultati sono a favore dell'educazione individuale rispetto a quella di gruppo.

Per quanto riguarda gli effetti della *Cognitive Behavioural Therapy* (o *Cognitive Functional Therapy*) i risultati mostrano una discreta efficacia della *CBT* nel trattamento del CLBP, anche se le conclusioni non sono così lineari. Secondo *Smeets et al.* (2006), la *CBT* si è dimostrata efficace se combinata ad un trattamento attivo, mentre non così efficace se eseguita da sola, dato che non è riuscita ad influenzare i risultati della performance fisica ai test attivi (*Smeets et al.*, 2006).

Allo stesso modo la *CBT* si è dimostrata efficace se combinata all'utilizzo di bio-feedback, ma in realtà non è stata notata una differenza tra i due gruppi che componevano lo studio, quindi l'aggiunta di feedback non ha aggiunto nessun beneficio al trattamento (*Glombiewski et al.*, 2010).

Al contrario, secondo *Ryan et al.* (2010) la *CBT* da sola ha mostrato risultati significativi nel trattamento del CLBP, in termini di dolore e riduzione della disabilità e in particolare lo studio di *Vibe-Fersum et al.* del 2013 ha evidenziato l'efficacia della *CBT* basata sulla classificazione dei pazienti in sottogruppi seguendo la classificazione di *O'Sullivan* del 2005 (*O'Sullivan*, 2005).

Per i motivi elencati si può consigliare la *pain physiology education* all'interno di un trattamento multimodale di gestione del dolore, mentre non è così chiaro se la *CBT* da sola o in aggiunta ad altri trattamenti possa ottenere gli stessi risultati.

In ogni caso, dopo aver impostato un approccio educativo al paziente riguardo il suo dolore e riguardo la neurofisiologia dei meccanismi che sottendono il mantenimento del dolore in condizioni di cronicità, è opportuno che la seconda fase del trattamento si basi sul corretto utilizzo e proposta dell'esercizio terapeutico.

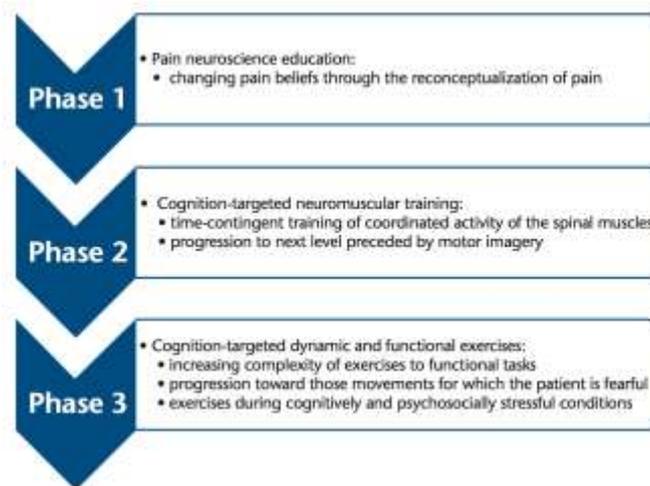


Figura 17 "Modern Neuroscience Approach to chronic spinal pain" Adattato da: Nijs et al., 2014

In accordo con lo schema proposto da *Nijs et al.* nel 2014 (vedi Figura 17), l'allenamento neuromuscolare "cognition-targeted" deve essere "tempo-contingente" e non "sintomo-contingente", ovvero il soggetto deve eseguire l'esercizio per un tempo prestabilito, a prescindere dal dolore/fastidio percepito perché non è manifestazione di un danno reale alle strutture. Inoltre, è opportuno utilizzare strategie di immaginazione motoria per preparare il paziente all'esecuzione di esercizi più complessi. Infine, l'ultima fase del trattamento deve comporsi di esercizi più dinamici e funzionali, mediante l'aumento della complessità degli stessi e l'utilizzo di stress cognitivi e psicosociali durante la loro esecuzione.

L'allenamento proposto è costituito da esercizi propriocettivi, di coordinazione e di controllo motorio prendendo spunto dai principi pubblicati nei lavori di diversi autori come Richardson e Jull (1995), Comerford e Mottram (2001) e Sahrman (2002).

Di seguito viene, invece, approfondito come l'aggiunta dell'*Extrinsic Feedback* possa potenziare l'effetto dell'esercizio terapeutico nel CLBP.

Gli studi analizzati hanno preso in considerazione diverse tipologie di *Extrinsic Feedback*: feedback visivo, feedback strumentale mediante l'utilizzo di ultrasuoni, feedback verbale, feedback sonoro, feedback posturale e feedback mediante utilizzo di elettromiografia (EMG).

Il feedback visivo, verbale, tattile e posturale sono le tipologie che hanno dimostrato gli effetti migliori. Interessante notare come si tratti proprio delle tipologie di feedback che può fornire il terapeuta senza utilizzo di strumentazioni sofisticate, ma solo grazie alla sua interazione con il paziente. Ciò si ricollega ai benefici dei fattori di contesto evidenziati precedentemente, tra i quali si può notare come le informazioni date, le parole usate e l'atteggiamento sono aspetti fondamentali per la buona riuscita del trattamento.

In sostanza, gli studi analizzati hanno dimostrato che queste tipologie di feedback:

- Riducono il dolore percepito dal paziente (Trapp et al., 2015) (Magnusson et al., 2008) (Niemisto, et al. 2003) (Donaldson et al., 1994);
- Diminuiscono la disabilità percepita dal paziente, aumentando lo stato di salute generale (Magnusson et al., 2008) (Niemisto et al., 2003);
- Aumentano la soglia di discriminazione sensoriale nella regione della schiena (Trapp et al., 2015).

Al contrario, il feedback strumentale mediante l'utilizzo di ultrasuoni ha mostrato risultati meno incoraggianti. Dall'analisi degli studi si evince come il suo utilizzo permette di avere risultati molto ridotti, mantenuti solo nel breve periodo (Ferreira et al., 2007), e senza influenza significativa sul dolore percepito dal paziente (Costa et al., 2009).

Come dimostrato da *Vasselijen e Fadmark* (2010), i risultati sono probabilmente da imputare al fatto che l'*ultrasound feedback* non riesce a produrre cambiamenti significativi nella contrazione dei muscoli profondi. Questo, infatti, era uno dei presupposti teorici al loro utilizzo, ipotizzando che una maggior contrazione potesse correlarsi a cambiamenti nell'intensità del dolore percepito. Allo stesso modo, l'utilizzo di feedback mediante l'EMG non ha prodotto risultati soddisfacenti. L'*EMG Feedback* applicato alla muscolatura posteriore della schiena (muscoli paraspinali) è riuscito a ridurre lo stato di contrazione di tali muscoli durante la stazione eretta, ma non ha dato risultati significativi sul dolore (Nouwen, 1983), oppure risultati non superiori al placebo e al non-intervento su dolore, ansia e depressione (Bush e Ditto, 1985).

Solo *Newton-John et al.* (1995) hanno mostrato effetti significativi sull'intensità del dolore, disabilità, depressione e comportamento adattativo al dolore, ma senza differenze significative rispetto al gruppo controllo che ha eseguito un trattamento di *Cognitive Behavioural Therapy* da sola, la quale però, come dimostrato in precedenza, risulta in tal caso poco efficace, rispetto a quando è combinata con trattamento attivo ed esercizi (Smeets et al., 2006).

Concludendo, dopo aver evidenziato che i fattori di contesto, l'educazione neurofisiologica (nel dettaglio la *Pain Physiology Education*), l'*Extrinsic Feedback* (nel dettaglio i feedback verbali, visivi, tattili e posturali) si sono dimostrati strategie utili per potenziare e ottimizzare l'efficacia dell'*exercise therapy*, si vuole ora considerare quali siano i parametri migliori per eseguire il programma di esercizi.

Concentrandosi solo sul trattamento del CLBP, in letteratura sono presenti indicazioni riguardo:

- *Frequenza*: è stato analizzato un *RCT* di *Sokunbi et al.* del 2014 il quale ha voluto correlare la frequenza di esercizi di stabilizzazione con il livello di serotonina nel plasma. Le frequenze comparate sono di una volta, due volte e tre volte a settimana. I risultati mo-

strano che dopo 6 settimane di esercizio in tutti i gruppi il livello di serotonina è significativamente più alto, ma il dato interessante è che solo la frequenza maggiore, ovvero di tre volte alla settimana, ha mostrato un aumento significativo del livello di serotonina anche a 18 settimane. Questo dato conferma che una frequenza maggiore di trattamento può dare maggiori risultati e outcome più duraturi nel paziente con CLBP;

- Dosaggio: sono stati presi in esame due studi che hanno indagato gli effetti dell'esercizio di resistenza e dell'esercizio aerobico. In primo luogo è stata evidenziata una sostanziale superiorità dell'esercizio di resistenza rispetto all'esercizio aerobico che ha un dosaggio di esercizi più basso. Il "*resistance training*", a differenza dell'*aerobic training*, è in grado di migliorare lo stato di salute muscolo-scheletrico, ridurre il dolore, ridurre la disabilità e migliorare la qualità della vita in pazienti con CLBP (Kell e Amundson, 2009).
Però, d'altro canto, non bisogna eccedere con il dosaggio dell'esercizio. A questo proposito il secondo studio ha dimostrato che una seconda serie di esercizi di resistenza non aggiunge nessun beneficio al trattamento comune di *resistance training* (Limke et al., 2008);
- Focus attentivo esterno: in letteratura il focus attentivo è un argomento molto dibattuto per quanto riguarda l'apprendimento motorio e la maggior parte degli studi consiglia il focus attentivo esterno perché superiore al focus attentivo interno (Ribeiro et al., 2011). Nel soggetto con CLBP i risultati vengono mantenuti in quanto l'*external focus of attention* aggiunto all'esercizio, nel caso specifico mediante l'utilizzo di monitor per dare feedback visivi e apparecchi acustici per feedback sonori, ha una forte evidenza di essere uno strumento utile da aggiungere all'esercizio terapeutico e alla fisioterapia per il trattamento del CLBP (Magnusson et al., 2008);
- Intensità: gli studi presi in esame sono sostanzialmente a favore di un trattamento intensivo. Lo studio di *Manniche et al.* del 1988 ha comparato un programma intensivo di esercizi in estensione rispetto allo stesso programma eseguito con intensità di 1/5 e con un trattamento di termoterapia, massaggio ed esercizio blando. I risultati sono a favore del primo gruppo di trattamento che non ha manifestato nessun evento avverso. Il secondo studio, invece, prende in esame la *Medical Exercise Therapy*, ovvero un approccio terapeutico sviluppato dal fisioterapista norvegese *Oddvar Holten* e riproposto dal fisioterapista svedese *Tom Arild Torstensen*. L'approccio proposto è in sostanza un programma di esercizio terapeutico ad alta intensità, caratterizzato da numerose ripetizioni di ogni esercizio. La *Medical Exercise Therapy* si è dimostrata significativamente superiore alla fisioterapia convenzionale e agli esercizi eseguiti in autonomia. I risultati hanno mostrato

una riduzione del dolore e della disabilità associati ad una maggior soddisfazione dei pazienti e ad un precoce ritorno al lavoro (Torstensen et al., 1998).

4.3 Limiti

Per la realizzazione della presente revisione sono state eseguite due ricerche letterarie in maniera indipendente.

I principali limiti della prima parte della revisione sono legati allo scarso numero e alla presenza di bias nella qualità metodologia degli studi inclusi.

Durante la ricerca sono stati utilizzati criteri di inclusione ristretti per limitare la ricerca ai soli studi che effettivamente si sono occupati dell'analisi dei meccanismi endogeni di modulazione del dolore.

Per quanto riguarda la tipologia di esercizio utilizzata, non sono stati posti criteri di esclusione per garantire un panorama che fosse il più completo possibile delle evidenze attuali.

Vista l'eterogeneità dei diversi studi esaminati non è stata utilizzata una singola scala per la valutazione qualitativa, ma i potenziali bias sono stati evidenziati attraverso un'analisi critica. Il fatto di avere un solo RCT, di bassa qualità, rende le evidenze riscontrate di scarsa rilevanza e applicabilità.

Un ulteriore limite è legato al fatto che non è stato possibile reperire il *full-text* dello studio primario di Sokunbi et al. (2007), che avrebbe permesso una maggiore comprensione dei meccanismi legati al rilascio di serotonina post-esercizio.

In merito alla seconda parte della revisione, dall'analisi della qualità metodologica degli studi è emerso il fattore positivo di aver incluso solo RCT, quindi studi di buona qualità metodologica, ma con alcune limitazioni dovute in gran parte all'eterogeneità presentata.

Attraverso l'utilizzo della *Risk of Bias Tool (RoB)* è stato possibile identificare come alcuni studi presentino un rischio alto o non chiaro di contenere nella loro metodologia *bias* in grado di influenzarne il risultato.

La cecità dei partecipanti allo studio e dei terapisti è l'item che ha dato i rischi maggiori. Infatti in tutti i filoni di ricerca l'alto rischio è stato assegnato a più della metà degli studi.

Bisogna sottolineare, però, che nel *setting* di uno studio clinico è molto difficile ottenere la cecità sia dei soggetti sia del fisioterapista che somministra il trattamento. Sono stati infatti solo 6 gli studi a cui è stato assegnato il "basso rischio di *bias*" per questo item.

In questi casi veniva fornita una spiegazione sommaria, ai pazienti e ai fisioterapisti, rispetto agli obiettivi dello studio a cui stavano partecipando, omettendo la presenza di più gruppi e/o trattamenti. In tal modo si evita di alterare la risposta dei partecipanti o degli operatori rispetto al trattamento proposto (Moseley et al., 2004).

La rilevanza di questo aspetto si ricollega a quanto spiegato in merito all'educazione e ai fattori di contesto: l'aspettativa, il comportamento, l'atteggiamento del terapeuta e del paziente si influenzano a vicenda e riescono ad impattare sugli outcome finali del trattamento (Darlow et al., 2012). Riuscire quindi a mantenere in cieco i pazienti e i terapisti, nonostante le possibili difficoltà, rappresenta un punto a favore della qualità metodologica e dell'affidabilità dei risultati di uno studio scientifico.

Nel trarre conclusioni dalla ricerca letteraria bisogna sempre essere cauti nel generalizzare i risultati dato che i setting terapeutici molto spesso sono diversi dai setting di trattamento impiegati negli studi di ricerca, i quali devono necessariamente avere luoghi e protocolli ben codificati.

5. CONCLUSIONI

A partire dall'evidenza che l'*exercise therapy* rappresenti un valido strumento nel trattamento dei soggetti con CLBP, si è voluto indagare quali effetti neurofisiologici possa indurre nell'organismo in termini di modulazione endogena del dolore. Gli studi esaminati sembrerebbero in accordo con le teorie che vedono l'*exercise therapy* in grado di produrre analgesia, nell'immediato e a medio/lungo termine, a seguito di uno stimolo indotto in soggetti con CLBP. Un'ulteriore scoperta, sempre in accordo con quanto visto nei soggetti sani, vedrebbe l'*exercise therapy* capace di favorire il rilascio di sostanze modulatrici del dolore, quali la serotonina. Questi risultati sottolineano il potenziale che l'esercizio terapeutico, sia sotto forma di esercizio aerobico ad alta intensità che di controllo motorio, è in grado di avere sulla modulazione del dolore cronico. Questa chiave di lettura permette di individuare nell'*exercise therapy* un valido trattamento non solo degli impairment sensori-motori, ma anche dei meccanismi che, a livello periferico e centrale, sono responsabili del mantenimento del dolore nel tempo. Tuttavia, dato l'esiguo numero degli studi attuali in letteratura e la loro bassa rilevanza, non è possibile fornire evidenze forti sull'applicabilità dell'*exercise therapy* nella modulazione del dolore nei soggetti con CLBP.

Nell'ottica di individuare strategie terapeutiche in grado di ottimizzare l'effetto dell'*exercise therapy* sulla modulazione del dolore cronico, si è visto come l'educazione, l'*extrinsic feedback*, la considerazione dei fattori di contesto e la gestione dei parametri dell'esercizio si sono dimostrati strumenti efficaci che il fisioterapista può sfruttare nella pratica clinica.

Il trattamento di prima scelta nel CLBP dovrebbe essere di carattere multimodale, basato su esercizio terapeutico ed educazione. In particolare, l'approccio educativo migliore risulta essere la *Pain Physiology Education*, la quale ha influenza diretta sull'attività corticale e, quando combinata con il trattamento attivo, mostra effetti notevoli sulla riduzione del dolore e della disabilità.

Nella presa in carico del paziente, è importante che il fisioterapista abbia un atteggiamento positivo, rassicurante e comprensivo al fine di favorire un'alleanza terapeutica efficace, la quale si è dimostrata in grado di influenzare gli outcome finali del trattamento. Di ugual importanza risultano essere i feedback esterni dati al paziente: feedback verbali, visivi, tattili e posturali volti a dare un messaggio incoraggiante e positivo sono capaci di potenziare la performance di un esercizio terapeutico. Infine, nel pianificare il trattamento di *exercise therapy* bisogna prediligere un programma ad alta intensità (*resistance training*), alto dosaggio e alta frequenza (3 volte a settimana), combinato con strategie di focus attentivo esterno.

In conclusione, è auspicabile che le riflessioni emerse rappresentino un punto di partenza per fu-

turi studi più approfonditi sull'argomento, al fine di ottenere evidenze cliniche più rilevanti.

6. ACKNOWLEDGMENTS

Nella stesura della presente revisione sono stati condotti due filoni di ricerca paralleli sui due obiettivi dichiarati all'interno del capitolo introduttivo.

La metodologia di ricerca, così come i risultati delle due ricerche bibliografiche sono state esposte separatamente dai due autori, come specificato nei titoli dei suddetti capitoli.

La stesura di "Introduzione" e "Conclusione" è stata condotta congiuntamente dai due autori, integrando le informazioni trovate in letteratura.

Infine, per quanto riguarda il capitolo "Discussione" si è deciso di creare due sotto-capitoli in modo tale da permettere agli autori di commentare i risultati in maniera autonoma, pur mantenendo allo stesso tempo un unico filo conduttore.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Affaitati G, Costantini R, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Giamberardino MA. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *European Journal of Pain* 2011;(15):61-69
2. Ainpradub K, Sitthipornvorakul E, Janwantanakul P, van der Beek AJ. Effect of education on non-specific neck and low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Manual Therapy* 2016;22:31-41
3. Apkarian VA, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Progress in Neurobiology* 2009;87:81-97
4. Bender T, Nagy G, Barna I, Tefner I, Kadas E, Geher P. The effect of physical therapy on beta-endorphin levels. *Eur J Appl Physiol* 2007;(100):371-382.
5. Benedetti F, Amanzio M. Mechanisms of the placebo response. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:520-523
6. Bishop F, Fenge-Davies A, Kirby S, Geraghty A. Context effects and behaviour change techniques in randomised trials: a systematic review using the example of trials to increase adherence to physical activity in musculoskeletal pain. *Psychol Health* 2015;30:104-121
7. Booth J, Moseley L, Schltenwolf M, Davies M, Hübscher M. Exercise for chronic musculoskeletal pain: A biopsychosocial approach. *Musculoskeletal Care* 2017;1-9
8. Brumagne S, Janssens L, Janssens E, Goddyn L. Altered postural control in anticipation of postural instability in persons with recurrent low back pain. *Gait & Posture* 2008;28:657-662
9. Bush C, Ditto B. A Controlled Evaluation of Paraspinal EMG Biofeedback in the Treatment of Chronic Low Back Pain. *Health Psychology* 1985;4(4):307-321
10. Colloca L, Benedetti, F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:545-552
11. Comerford M, Mottram S. Functional stability re-training: principles and strategies for managing mechanical dysfunction. *Manual Therapy* 2001;6:3-14
12. Costa LO, Maher CG, Latimer J, Hodges PW, Herbert RD, Refshauge KM, McAuley JH, Jennings MD. Motor Control Exercise for Chronic Low Back Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Physical Therapy* 2009;89(12):1275-1286
13. Daenen L, Varkey E, Kellmann M, Nijs J. Exercise, Not to Exercise, or How to Exercise in Patients With Chronic Pain? *Applying Science to Practice*. 2015;31 (2):108-114
14. Darlow B, Fullen B, Hurley D, Baxter G, Dowell A. The association between health care professional attitudes and beliefs and the attitudes and beliefs, clinical management, and outcomes of patients with low back pain: A systematic review. *European Journal of Pain* 2012;16:3-17
15. Delitto A, George SZ, Van Dillen L, Whitman JM, Sowa GA. Low Back Pain: Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;4(42):1-57

16. Descarreaux M, Blouin JS, Teasdale N. Repositioning accuracy and movement parameters in low back pain subjects and healthy control subjects. *Eur Spine J* 2005;14:185-191
17. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *THE LANCET* 2001;357:757–62
18. Donaldson S, Romney D, Donaldson M, Skubick D. Randomized Study of the Application of Single Motor Unit Biofeedback Training to Chronic Low Back Pain. *Journal of Occupational Rehabilitation* 1994;4(1):23-37
19. Dozza M, Chiari L, Horak FB. Audio-biofeedback improves balance in patients with bilateral vestibular loss. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1401-1403
20. Durham K, Van Vliet PM, Badger F, Sackley C. Use of information feedback and attentional focus of feedback in treating the person with a hemiplegic arm. *Physiotherapy Research International* 2009;14(2):77-90
21. Fairbank J, Gwilym SE, France JC. The Role of Classification of Chronic Low Back Pain. *SPINE* 2011;36(21):19-42
22. Ferreira PH, Ferreira ML, Maher CG, Refshauge KM, Latimer J, Adams RD. The therapeutic alliance between clinicians and patients predicts outcome in chronic low back pain. *Physical Therapy* 2013;93(4):469-479
23. Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J, Herbert RD, Hodges PW, Jennings MD, Maher CG, Refshauge KM. Comparison of general exercise, motor control exercise and spinal manipulative therapy for chronic low back pain: A randomized trial. *Pain* 2007;131:31-37
24. Friedrich M, Gittler G, Arendasy M, Friedrich KM. Long-Term Effect of a Combined Exercise and Motivational Program on the Level of Disability of Patients With Chronic Low Back Pain. *SPINE* 2005;30(9):995-1000
25. Fuentes JP, Armijo-Olivo S, Magee D, Gross DP. Effects of Exercise Therapy on Endogenous Pain-relieving Peptides in Musculoskeletal Pain . *Clin J Pain* 2011;27:365-374
26. Fuentes JP, Armijo-Olivo S, Funabashi M, Miciak M, Dick B, Warren S, Rashiq S, Magee DJ, Gross DP. Enhanced Therapeutic Alliance Modulates Pain Intensity and Muscle Pain Sensitivity in Patients With Chronic Low Back Pain: An Experimental Controlled Study. *Physical Therapy* 2014;94(4):477-489
27. Giovannoni S, Minozzi S, Negrini S. Percorsi diagnostico terapeutici per l'assistenza ai pazienti con mal di schiena. Pisa: Pacini Editore; 2006
28. Glombiewski JA, Hartwitch-Tersek J, Rief W. Two Psychological Interventions Are Effective in Severely Disabled, Chronic Back Pain Patients: A Randomised Controlled Trial. *Int. J. Behav. Med.* 2010;17:97-107
29. Hayden J, van Tulder M, Malmivaara A, Koes B. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011
30. Higgins J, Sterne J, Savovic J, Page M, Hrobjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, *Cochrane Methods*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016
31. Hodges PW. Pain and motor control: From the laboratory to rehabilitation. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 2011;(21):220-228

32. Hodges PW, Moseley LG. Pain and motor control of the lumbopelvic region: effect and possible mechanisms. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 2003;13:361-370
33. Hoffman MD, Shepanski MA, MacKenzie SP, Clifford PS. Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2005;42(2):183-190
34. Kell RT, Amundson GJ. A comparison of two form of periodized exercise rehabilitation programs in the mangement of chronic nonspecific low-back pain . *Journal of Strength and Conditioning Research* 2009;23(2):513-523
35. Koes BW, van Tulder MW, van der Windt DA, Bower LM. The efficacy of back schools: a review of randomized clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1994;47(8):851-862
36. Koltyn KF. Exercise-Induced Hypoalgesia and Intensity of Exercise. *Sports Med* 2002;32(8):477-487
37. Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C. Mechanisms of Exercise-Induced Hypoalgesia. *J Pain* 2014;15(12):1294-1304
38. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, Dolphens M, Danneels L, Nijs J, Cagnie B. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2015;45:229-237
39. Kroll H. Exercise therapy for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2015
40. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The Fear-Avoidance Model of Musculoskeletal Pain: Current State of Scientific Evidence . *Journal of Behavioural Medicine* 2007;30(1):77-94
41. Lewis M, Morley S, van der Windt D, Hay E, Jellema P, Dziedzic K, Main CJ. Measuring practitioner/therapist effects in randomised trials of low back pain and neck pain interventions in primary care settings. *Eur J Pain* 2010;14:1033-1039
42. Lima LV, Abner TS, Sluka KA. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. *The Journal of Physiology* 2017;29
43. Limke J, Rainville J, Pena E, Childs L. Randomized trial comparing the effects of one set vs two sets of resistance exercises for outpatients with chronic low back pain and leg pain. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008;44:399-405
44. Lorås H, Østerås B, Torstensen TA, Østerås H. Medical Exercise Therapy for Treating Musculoskeletal Pain: A Narrative Review of Results from Randomized Controlled Trials with a Theoretical Perspective. *Physiother. Res. Int.* 2015;20:182-190
45. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The Effect of Neuroscience Education on Pain, Disability, Anxiety, and Stress in Chronic Musculoskeletal Pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:2041-56
46. Lund JP, Donga R, Widmer C, Stohler C. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;(69):683-694
47. Macedo LG, Maher CG, Latimer J, McAuley JH. Motor Control Exercise for Persistent, Nonspecific Low Back Pain: A Systematic Review. *Physical Therapy* 2009;89(1):9-25
48. Magnusson ML, Chow DH, Diamandopoulos Z, Pope MH. Motor control learning in chronic low back pain. *SPINE* 2008;33(16):532-538

49. Main C, Foster N, Buchbinder R. How important are back pain beliefs and expectations for satisfactory recovery from back pain? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(2):205-217
50. Manniche C, Hesselsoe G, Bentzen L, Christensen I, Lundberg E. Clinical trial of intensive muscle training for chronic low back pain . *The lancet* 1988;24(31):1473-1476
51. Manusov EG. Evaluation and Diagnosis of Low Back Pain. *Prim Care Clin Office Pract* 2012;(39):471-479
52. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology* 2007;(26):465-473
53. Meeus M, Roussel NA, Trijen S, Nijs J. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but non in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med* 2010;42:884-890
54. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(3699):971-979
55. Menke J. Do manual therapies help low back pain? A comparative effectiveness meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;7(39):463-472
56. Meyer R, Campbell J, Raja S. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall P, Melzack R, 3rd ed. *Textbook of pain*. Edinburgh, Churchill: Livingstone;1955:13-44
57. Moseley L. Evidence for a direct relationship between cognitive and physical change during an education intervention in people with chronic low back pain. *European Journal of Pain* 2004;8:39-45
58. Moseley LG. Widespread brain activity during an abdominal task markedly reduced after pain physiology education: fMRI evaluation of a single patient with chronic low back pain. *Australian Journal of Physiotherapy* 2005;51:49-52
59. Moseley LG, Nicholas M, Hodges PW. A Randomized Controlled Trial of Intensive Neurophysiology Education in Chronic Low Back Pain . *Clin J Pain* 2004;20:324-330
60. Moseley LG. Joining Forces – Combining Cognition-Targeted Motor Control Training with Group or Individual Pain Physiology Education: A Successful Treatment For Chronic Low Back Pain. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy* 2003;11(2):88-94
61. Moseley LG. Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. *Australian Journal of Physiotherapy* 2002;48:297-302
62. Naugle K, Fillingim R, Riley III J. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *Journal of Pain* 2012;13(12):1139-1150
63. Newton-John TR, Spence SH, Schotte D. Cognitive-Behavioural Therapy versus EMG Biofeedback in the treatment of chronic low back pain. *Behav Res Ther* 1995;33(6):691-697
64. Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, Main CJ. Early identification and management of psychological risk factors ("Yellow Flags") in patient with Low Back Pain: a Reappraisal. *Physical Therapy* 2011;91:737-753
65. Niemisto L, Lahtinen-Suopanki T, Rissanen P, Lindgren KA, Sarna S, Hurri H. A Randomized Trial of Combined Manipulation, Stabilizing Exercises, and Physician Consultation Compared to Physician Consultation Alone for Chronic Low Back Pain. *SPINE* 2003;28(19):2185-2191

66. Nijs J, Meeus M, Cagnie B, Roussel NA, Dolphens M, Van Oosterwijck J, Danneels L. A Modern Neuroscience Approach to Chronic Spinal Pain: Combining Pain Neuroscience Education With Cognition-Targeted Motor Control Training. *Physical Therapy* 2014;94(5):730-738
67. Nijs J, Kosek E, Van Oosterwijck J, Meeus M. Dysfunctional Endogenous Analgesia During Exercise in Patients with Chronic Pain: To Exercise or Not to Exercise? *Pain Physician* 2012;15:205-213
68. Nijs J, van Wilgen PC, Van Oosterwijck J, van Ittersum M, Meeus M. How to explain central sensitization to patients with 'unexplained' chronic musculoskeletal pain: Practice guidelines. *Manual Therapy* 2011;(16):413-418
69. Nouwen, A. EMG biofeedback Used to Reduce Standing Levels of Paraspinal Muscle Tension in Chronic Low Back Pain. *Pain* 1983;11:353-360
70. O'Sullivan PB. Diagnosis and classification of chronic low back pain disorders: Maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. *Manual Therapy* 2005;10:242–255
71. O'Sullivan PB, Burnett A, Floyd AN, Gadson K, Logiudice J, Miller D, Quirke H. Lumbar Repositioning Deficit in a Specific Low Back Pain Population. *SPINE* 2003;28(10):1074-1079
72. O'Sullivan PB, Hurley J, O'Keeffe M, Ryan C, McCreesh K, O'sullivan K. Effect of education on non-specific neck and low back pain: A metaanalysis of randomized controlled trials - Letter to the editor. *Manual Therapy* 2016;23:1-2
73. Owens, M, Bulls H, Trost Z, Terry S, Gossett E, Wesson-Sides K, Goodin BR. An examination of pain catastrophizing and endogenous pain modulatory processes in adults with chronic low back pain. *Pain medicine* 2016;17:1452-1464
74. Paungmali A, Joseph L, Sitalertpisan P, Pirusan U, Uthaikhup S. Lumbopelvic Core Stabilization Exercise and Pain Modulation Among Individuals with Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Pain Practice* 2017
75. Pflingsten M, Leibing E, Harter W, Knoner-Herwing B, Hempel D, Kronshage U, Hildebrandt J. Fear-Avoidance Behavior and Anticipation of Pain in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Study . *Pain Medicine* 2001;2(4):259-266
76. Pinto RZ, Ferreira ML, Oliveira V, Franco MR, Adams R, Maher CG, Ferreira PH. Patient-centred communication is associated with positive therapeutic alliance: a systematic review. *Journal of Physiotherapy* 2012;58:77-87
77. Poirudeau S, Kannous BF, Henanff LA, Coudeyre E, Rozenberg S. Fear-avoidance beliefs about back pain in patients with subacute low back pain. *Pain* 2006;305-311
78. Reynolds D. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969;(164):444-445
79. Ribeiro DC, Sole G, Abbott HJ, Milosavljevic S. Extrinsic feedback and management of low back pain: A critical review of the literature. *Manual Therapy* 2011;16:231-239
80. Richardson C, Jull G. Muscle control-pain control: what exercises would you prescribe? *Manual Therapy* 1995;1:2-10
81. Roland M. A critical review of the evidence for a pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clinical Biomechanics* 1986;(1):102-109

82. Ryan CG, Gray HG, Newton M, Granat MH. Pain biology education and exercise classes compared to pain biology education alone for individuals with chronic low back pain: A pilot randomised controlled trial. *Manual Therapy* 2010;15:382-387
83. Rygh LJ, Tjolsen A, Hole K, Svendsen F. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scandinavian journal of psychology* 2002;(43):153-159
84. Sahrman S. Does postural assessment contribute to patient care? *J Orthop Sports Phys Ther* 2002;32:376-379
85. Saragiotto, B, Maher C, Yamato T, Costa L, Menez Costa L, Ostelo R, Macedo LG. Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016
86. Seifert F, Moirhofner C. Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: Findings from functional imaging studies. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2009;(66):375-390
87. Shaw WS, Zaia A, Pransky G, Winters T, Patterson WB. Perceptions of Provider Communication and Patient Satisfaction for Treatment of Acute Low Back Pain. *J Occup Environ Med* 2005;47:1036 –1043
88. Smart K, Doody C. The clinical reasoning of pain by experienced musculoskeletal physiotherapists. *Manual Therapy* 2007;(12):40-49
89. Smeets RJ, Vlaeyen JW, Hidding A, Kester AD, van der Heijden GJ, van Geel ACM, Knottnerus AJ. Active rehabilitation for chronic low back pain: Cognitive-behavioral, physical, or both? First direct post-treatment results from a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006;7(5)
90. Sokunbi GO, Watt P, Moore A. A Randomized Controlled Trial (Rct) on the Effects of Frequency Of Application Of Spinal Stabilisation Exercises On Plasma Serotonin Levels In Participants With Chronic Low Back Pain. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2014;13(10):97-101
91. Staud R, Craggs JG, Robinson ME, Perlstein WE, Price DD. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 2007;(129):130-142
92. Sullivan AB, Scheman J, Venesy D, Davin S. The Role of Exercise and Types of Exercise in the Rehabilitation of Chronic Pain: Specific or Nonspecific Benefits. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:153-161
93. Testa M, Rossetini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Manual Therapy* 2016;24:65-74
94. Theyen DS, Miltenberg CE, Deiters HM, Del Toro YM, Pulliam JN, Childs JD, Boyles RE, Flynn TW. The use of ultrasound imaging of the abdominal drawing-in maneuver in subjects with low back pain. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2005;35:346-355
95. Torstensen TA, Ljunggren AE, Meen HD, Odland E, Mowinckel P, af Geijestam S. Efficiency and costs of Medical Exercise Therapy, conventional physiotherapy, and self-exercise in patient with chronic low back pain . *SPINE* 1998;23(23):2616-2624
96. Tracey I, Bushnell CM. How Neuroimaging Studies Have Challenged Us to Rethink: Is Chronic Pain a Disease? *The Journal of Pain* 2009;10(11):1113-1120
97. Tracey I, Mantyh PW. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 2007;(55):377-391

98. Trapp W, Weinberger M, Erk S, Fuchs B, Mueller M, Gallhofer B, Hajak G, Kubler A, Lautenbacher S. A brief intervention utilising visual feedback reduces pain and enhances tactile acuity in CLBP patients. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2015;28:651-660
99. van Middelkoop M, Rubinstein SM, Verhagen AP, Ostelo RW, Koes BW, van Tulder MW. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2010;24:193-204
100. Vasselijen O, Fladmark AM. Abdominal muscle contraction thickness and function after specific and general exercises: A randomized controlled trial in chronic low back pain patients. *Manual Therapy* 2010;15:482-489
101. Vibe-Fersum K, O'Sullivan P, Skouen J, Smith A, Kvale A. Efficacy of classification-based cognitive functional therapy in patients with non-specific chronic low back pain: A randomized controlled trial. *European Journal of Pain* 2013;17:916-928
102. Vigotsky AD, Bruhns RP. The Role of Descending Modulation in Manual Therapy and Its Analgesic Implications: A Narrative Review. *Pain Research and Treatment* 2015
103. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 2000;(85):317-332
104. Wälti P, Kool J, Luomajoki H. Short-term effect on pain and function of neurophysiological education and sensorimotor retraining compared to usual physiotherapy in patients with chronic or recurrent non-specific low back pain, a pilot randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015;16(83)
105. Wand BM, Parkitny L, O'Connell NE, Luomajoki H, MacAuley JH, Thacker M, Moseley LG. Cortical changes in chronic low back pain: Current state of the art and implications for clinical practice. *Manual Therapy* 2011;(16):15-20
106. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:646-56
107. Wulf G, Shea C, Lewthwaite R. Motor skill learning and performance: a review of influential factors. *Medical Education* 2010;44:75-84

7.1 Studi analizzati nella revisione

7.1.1 Obiettivo 1 - Simona Modena

1. Hoffman MD, Shepanski MA, MacKenzie SP, Clifford PS. Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2005;42(2):183-190
2. Meeus M, Roussel NA, Trijen S, Nijs J. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but non in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med* 2010;42:884-890
3. Paungmali A, Joseph L, Silitertpisan P, Pirusan U, Uthaikhup S. Lumbopelvic Core Stabilization Exercise and Pain Modulation Among Individuals with Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Pain Practice* 2017
4. Sokunbi GO, Watt P, Moore A. A Randomized Controlled Trial (Rct) on the Effects of Frequency Of Application Of Spinal Stabilisation Exercises On Plasma Serotonin Levels

7.1.2 Obiettivo 2 - Federico Lietti

Educazione

1. Glombiewski JA, Hartwitch-Tersek J, Rief W. Two Psychological Interventions Are Effective in Severely Disabled, Chronic Back Pain Patients: A Randomised Controlled Trial. *Int. J. Behav. Med.* 2010;17:97-107
2. Moseley LG, Nicholas M, Hodges PW. A Randomized Controlled Trial of Intensive Neurophysiology Education in Chronic Low Back Pain . *Clin J Pain* 2004;20:324-330
3. Moseley LG. Joining Forces – Combining Cognition-Targeted Motor Control Training with Group or Individual Pain Physiology Education: A Successful Treatment For Chronic Low Back Pain. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy* 2003;11(2):88-94
4. Moseley LG. Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. *Australian Journal of Physiotherapy* 2002;48:297-302
5. Ryan CG, Gray HG, Newton M, Granat MH. Pain biology education and exercise classes compared to pain biology education alone for individuals with chronic low back pain: A pilot randomised controlled trial. *Manual Therapy* 2010;15:382-387
6. Smeets RJ, Vlaeyen JW, Hidding A, Kester AD, van der Heijden GJ, van Geel ACM, Knottnerus AJ. Active rehabilitation for chronic low back pain: Cognitive-behavioral, physical, or both? First direct post-treatment results from a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006;7(5)
7. Wälti P, Kool J, Luomajoki H. Short-term effect on pain and function of neurophysiological education and sensorimotor retraining compared to usual physiotherapy in patients with chronic or recurrent non-specific low back pain, a pilot randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015;16(83)
8. Vibe-Fersum K, O'Sullivan P, Skouen J, Smith A, Kvale A. Efficacy of classification-based cognitive functional therapy in patients with non-specific chronic low back pain: A randomized controlled trial. *European Journal of Pain* 2013;17:916–928

Extrinsic Feedback

1. Bush C, Ditto B. A Controlled Evaluation of Paraspinal EMG Biofeedback in the Treatment of Chronic Low Back Pain. *Health Psychology* 1985;4(4):307-321
2. Costa LO, Maher CG, Latimer J, Hodges PW, Herbert RD, Refshauge KM, McAuley JH, Jennings MD. Motor Control Exercise for Chronic Low Back Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Physical Therapy* 2009;89(12):1275-1286
3. Donaldson S, Romney D, Donaldson M, Skubick D. Randomized Study of the Application of Single Motor Unit Biofeedback Training to Chronic Low Back Pain. *Journal of Occupational Rehabilitation* 1994;4(1):23-37

4. Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J, Herbert RD, Hodges PW, Jennings MD, Maher CG, Refshauge KM. Comparison of general exercise, motor control exercise and spinal manipulative therapy for chronic low back pain: A randomized trial. *Pain* 2007;131:31-37
5. Magnusson ML, Chow DH, Diamandopoulos Z, Pope MH. Motor control learning in chronic low back pain. *SPINE* 2008;33(16):532-538
6. Newton-John TR, Spence SH, Schotte D. Cognitive-Behavioural Therapy versus EMG Biofeedback in the treatment of chronic low back pain. *Behav Res Ther* 1995;33(6):691-697
7. Niemisto L, Lahtinen-Suopanki T, Rissanen P, Lindgren KA, Sarna S, Hurri H. A Randomized Trial of Combined Manipulation, Stabilizing Exercises, and Physician Consultation Compared to Physician Consultation Alone for Chronic Low Back Pain. *SPINE* 2003;28(19):2185-2191
8. Nouwen, A. EMG biofeedback Used to Reduce Standing Levels of Paraspinal Muscle Tension in Chronic Low Back Pain. *Pain* 1983;11:353-360
9. Trapp W, Weinberger M, Erk S, Fuchs B, Mueller M, Gallhofer B, Hajak G, Kubler A, Lautenbacher S. A brief intervention utilising visual feedback reduces pain and enhances tactile acuity in CLBP patients. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2015;28:651-660
10. Vasselijen O, Fladmark AM. Abdominal muscle contraction thickness and function after specific and general exercises: A randomized controlled trial in chronic low back pain patients . *Manual Therapy* 2010;15:482-489

Fattori di contesto

1. Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J, Herbert RD, Hodges PW, Jennings MD, Maher CG, Refshauge KM. Comparison of general exercise, motor control exercise and spinal manipulative therapy for chronic low back pain: A randomized trial. *Pain* 2007;131:31-37
2. Friedrich M, Gittler G, Arendasy M, Friedrich KM. Long-Term Effect of a Combined Exercise and Motivational Program on the Level of Disability of Patients With Chronic Low Back Pain. *SPINE* 2005;30(9):995-1000
3. Fuentes JP, Armijo-Olivo S, Magee D, Gross DP. Effects of Exercise Therapy on Endogenous Pain-relieving Peptides in Musculoskeletal Pain . *Clin J Pain* 2011;27:365-374
4. Pflugsten M, Leibing E, Harter W, Knoner-Herwing B, Hempel D, Kronshage U, Hildebrandt J. Fear-Avoidance Behavior and Anticipation of Pain in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Study . *Pain Medicine* 2001;2(4):259-266

Parametri dell'esercizio

1. Kell RT, Amundson GJ. A comparison of two form of periodized exercise rehabilitation programs in the mangement of chronic nonspecific low-back pain . *Journal of Strength and Conditioning Research* 2009;23(2):513-523

2. Limke J, Rainville J, Pena E, Childs L. Randomized trial comparing the effects of one set vs two sets of resistance exercises for outpatients with chronic low back pain and leg pain. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008;44:399-405
3. Magnusson ML, Chow DH, Diamandopoulos Z, Pope MH. Motor control learning in chronic low back pain. *SPINE* 2008;33(16):532-538
4. Manniche C, Hesselsoe G, Bentzen L, Christensen I, Lundberg E. Clinical trial of intensive muscle training for chronic low back pain . *The lancet* 1988;24(31):1473-1476
Sokunbi GO, Watt P, Moore A. A Randomized Controlled Trial (Rct) on the Effects of Frequency Of Application Of Spinal Stabilisation Exercises On Plasma Serotonin Levels In Participants With Chronic Low Back Pain. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2014;13(10):97-101
5. Sokunbi GO, Watt P, Moore A. A Randomized Controlled Trial (Rct) on the Effects of Frequency Of Application Of Spinal Stabilisation Exercises On Plasma Serotonin Levels In Participants With Chronic Low Back Pain. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2014;13(10):97-101
6. Torstensen TA, Ljunggren AE, Meen HD, Odland E, Mowinckel P, af Geijestam S. Efficiency and costs of Medical Exercise Therapy, conventional physiotherapy, and self-exercise in patient with chronic low back pain . *SPINE* 1998;23(23):2616-2624

8.1 APPENDICE

8.1.1 Risk of Bias Tool degli studi inclusi nell'Obiettivo 2 (Federico Lietti)

Educazione

Glombiewski et al. 2010

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Simple randomisation (random number generator) performed by a person who was not involved in assessment or treatment delivery.
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	There were two waves of randomization. In a first wave, participants were randomised over the three conditions (WLC, CBT-B and CBT). In a second wave, participants that were allocated to the WLC and who had waited 4 months were randomised over the two treatment conditions
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Neither patients nor therapists were blinded to the purpose of the study
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	An intention-to-treat approach using the last value carried forward was used including all randomised patients with available baseline measures even if they dropped out of the study.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	High Risk	The allocation of patients to therapists was not fully randomised. All included measures were self-reported and thus could be biased by social desirability.
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified

Moseley 2002

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	While each subject was undertaking the initial assessment, an independent person allocated them to experimental group using a coin toss
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	This strategy ensured that allocation was concealed from the subjects until after initial assessment, and from the assessors throughout the study

<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Unclear Risk	This strategy ensured that allocation was concealed from the subjects until after initial assessment, and from the assessors throughout the study. Assessors were blind to treatment group
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	Initial and final assessment was performed by the same two investigators, who were not otherwise involved in the study and were blinded to experimental group. One-year follow-up data were collected via telephone by separate assessors who were also blinded to experimental group
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	Bias may also be introduced by the Hawthorne effect, which is caused by knowledge that one is participating in a research study (Parson 1974). However, if the Hawthorne effect varies according to how much the subject is participating (this certainly seems reasonable), then in the present work, the Hawthorne effect would have been greater in the physiotherapy group
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	One aspect of the current study that is open to criticism is the lack of a robust control group.

Moseley 2003

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	The study was a randomized comparative trial with repeated measures comparison of means. Concealed randomization was performed using computer-generated random numbers
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	The study was a randomized comparative trial with repeated measures comparison of means. Concealed randomization was performed using computer-generated random numbers
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Not specified
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	The first assessment, second assessment (36 ± 4 days later), and third assessment (25 ± 2 days later) were performed by the same investigator, who was otherwise not involved in the study and was blinded to treatment group
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	There were no missing cases, the data sets were normally distributed, and there were no pre-treatment differences between the groups (P >0.28)
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	The data were also evaluated according to the occurrence of a clinically significant change. Based on a review of the literature change of ≥ 50% and ≥ 30% of initial score for NRS pain and RMDQ, respectively, was categorized as a positive outcome
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	The experimental design can be criticised in so far as the participants acted as their own controls during the “ongoing usual treatment” period prior to treatment.

Moseley 2004

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	This study was a blinded randomized controlled trial. Concealed randomization was performed after the initial assessment in accordance with recommendations made in the literature
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	Subjects were informed that the purpose of the study was to assess the effect of an education program but were not informed that there would be 2 types of education programs. Thus, subjects were blinded to experimental group. All physical therapists were experienced in providing education as it was used in this study and did so as part of their normal practice
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Low Risk	Subjects were not informed that there would be 2 types of education programs. Therapists were also informed as to the purpose of the study but were told that the other type of education was the control intervention
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	The treatment frequency, duration, and location were consistent between groups. The information was presented in the same way for each group, had the same format, appearance, and amount of content
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	There were no missing cases and the data sets were normally distributed
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	Pre-intervention data from the subjects that did not complete the study was removed, which did not cause a change in group mean pre-intervention scores ($P > 0.47$). There were no other missing values.
<i>Other bias</i>	Unclear	There were 2 main limitations in this study. First, the external validity is limited to moderately to highly disabled CLBP patients. Second, the study may have suffered from too few subjects and/or too many dependent variables. As the work was largely explorative in nature, we considered that this was acceptable. However, our study needs to be replicated in a heterogeneous chronic pain population, as a true component analysis within a MPM program, and ideally with more patients and fewer dependent variables.

Ryan et al. 2010

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	In this single-blinded RCT, participants were recruited from five different physiotherapy departments and randomised using a random number generator
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	Blinding allocation was concealed using sealed envelopes and allocation patients were not allocated until after the education had been received.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	The therapist delivering the education session and collecting the outcome measures was blinded to treatment allocation. The study was not double blinded, participants knew to which group they had been allocated. This may have resulted in a placebo effect

<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	Blind assessor
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	Those allocated to a specific group at the beginning of the study were in the same group at the end of the study, regardless of their behaviour during the study (e.g. those randomised to the EDEX group were analysed as part of the EDEX group even if they did not attend any exercise classes).
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	The study also had a number of weaknesses; the study was not double blinded, participants knew to which group they had been allocated. This may have resulted in a placebo effect, although it could be argued that any placebo affect would have produced better outcomes in the EDEX group. The sample size in this study was small, increasing the likelihood of a type II error.

Smeets et al. 2006

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	To ensure balance with regard to the number of patients receiving a specific treatment, for each rehabilitation centre clusters of four consecutive patients were randomized using permuted blocks of size eight
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	In each rehabilitation centre the randomization list was handed over to the employee who was responsible for planning the treatments. After the start of recruitment of patients, this employee was the only one who had access to the randomization list.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Low Risk	The participating therapists, research assistants and referring physicians were not aware of this randomization procedure.
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	Assessments were carried out by blinded research assistants at baseline and immediately post-treatment
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	Statistical analyses were carried out according to the intention-to-treat principle
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	In order to avoid possible confounding within all treatment elements, therapists were trained only to deliver one specific treatment element in the single and combination treatment as well. The patients could not be blinded because of ethical reasons. Furthermore, patients with an absolute preference for one treatment were excluded. Concealment of randomization was successfully achieved since no one of the referring physicians was aware of the type of treatment the referred patient would be randomized to. The blinding of the research assistants also seemed to be successfully maintained.
<i>Other bias</i>	Unclear	the duration of functional limitations was definitely not equally distributed, but this variable was additionally controlled for

	Risk	in the statistical analyses. Otherwise, by using the WL we were able to control for time effects showing that the WL did not improve or deteriorate on all outcome measures. Furthermore, due to ethical regulations, it was not possible to use an attention-control/placebo treatment once a patient had been given an indication for rehabilitation treatment.
--	------	---

Vibe-Fersum et al. 2013

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	A person independent of the study developed a randomization schedule and produced 160 sealed opaque envelopes containing each participant's allocation. Randomization was performed in permuted blocks of 16. When the patients had been examined and classified and a blinded examiner had collected baseline data
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	High Risk	The patient drew the envelope containing their allocation and details of procedure in relation to their allocation.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Patients were presented with written information about the study with its aims and procedures. Here, it was clearly stated that there were two active comparable treatment arms, and that based on current knowledge, we did not know which was superior
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	A blinded examiner had collected baseline data. A tester blinded to allocation, pretreatment and at 3-month follow-up distributed the questionnaires. During the 12-month follow-up, the questionnaires were sent by mail
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	A total of 16 of 59 (27.1%) patients assigned to MT-EX and 11 of 62 (17.7%) patients assigned to CB-CFT either did not start treatment or did not complete treatment, and were unavailable for either 3- or 12-month follow-up assessment, which precluded an intention-to-treat analysis.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	A limitation of this study was the number of patients that either did not start or complete treatment. While there was a comparable proportion of non-completers in each group (Table2), 8 of 59 (13.5%) of the MT-EX group failed to commence their allocated treatment, compared with only 1 of 62 (1.6%) of the CB-CFT group
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	We acknowledge that there are also a number of additional methodological considerations that may have influenced the results of this study: patients were recruited from a variety of sources which could have influenced the kind of patients who entered the study; It is also acknowledged that therapists in both arms of the study were not blinded to the intervention, and although all therapists had considerable experience, the influence of therapist enthusiasm and expectation for change was not controlled for

Walti et al. 2015

Bias	Authors's	Support for judgement
-------------	------------------	------------------------------

	Judgement	
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Randomization of the pre-defined number of 28 patients was concealed, using a randomization list with a block size of four, which was generated electronically before start of the trial
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	The allocation was generated electronically before start of the trial
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Not specified
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	The follow up assessments were conducted by an independent physiotherapist blinded to the group assignment.
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	Outcome analysis was by “intention to treat”. The results of patients fulfilling the before-mentioned requirements for treatment adherence were analysed in the per protocol analysis.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	The outcomes of this study have to be interpreted with caution because of the small sample size, as there is evidence that the risk of a type 1 error is larger in small sample sizes. We used a pre-defined convenient sample size of n = 28 on the assumption that this data would give us enough information to ascertain the feasibility of a larger RCT.
<i>Other bias</i>	Low Risk	Movement control decreased slightly in both groups, but more clearly in the UPT group. This might be explained by the fact that, due to restricted resources, baseline assessment and post-treatment assessment were performed by different assessors, with the post-treatment assessor rating more conservatively. Another limitation is that patients recruited by advertisement may be different from those referred by physicians.

Extrinsic Feedback

Bush et al. 1985

Bias	Authors’ Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Subjects were randomly assigned to one of three groups (biofeedback, n = 23; placebo, n = 24; waiting list control, n = 25), that were matched for age and sex. Each subject was a member of a cohort containing one subject from each group, all of the same sex
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	All subjects completed 4 weeks of self-monitoring for pain. At the end of this assessment, the biofeedback and placebo groups received treatment, and the waiting list control group received no intervention. Subjects were not aware that more than one type of treatment was being offered
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Low Risk	Subjects were not aware that more than one type of treatment was being offered. Individual treatments were conducted by the experimenter, using prerecorded instructions
<i>Blinding of outcome</i>	Unclear	During the pretreatment assessment period, subjects also participated in the laboratory evaluation. Following EMG measu-

<i>assessment (detection bias)</i>	Risk	reatment, subjects completed the Present Pain Index (PPI) scale of the MPQ and also the STAI-T. The procedures for the posttreatment and follow-up laboratory evaluations were identical.
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	Of the 72 subjects who began the study, 6 withdrew before completion (2 biofeedback, 1 placebo, and 3 waiting list control), leaving 22 subjects in each group
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	Other explanations related to experimental design include the possibility that subjects in the biofeedback and placebo groups learned a new skill, related to overcoming boredom or general relaxation, during the 30-min treatment sessions; that subjects in all groups engaged in self-generated "therapy" strategies over the course of the study, which resulted in altered behavior or self-perception
<i>Other bias</i>	High Risk	Only the hypothesis relating to self-generated treatment strategies, which took place outside the process of treatment, can account for pain reduction in all three groups

Costa et al. 2009

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	The randomization sequence was computer-generated by one of the investigators who was not involved in recruitment of participants. The sequence was blocked (block sizes of 4, 6, and 8, in random order)
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	Allocation was concealed in sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Eligible patients were allocated to treatment groups by the physical therapist who opened the next-numbered envelope
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Low Risk	A careful explanation was provided to patients to ensure they remained blinded to treatment allocation. The nature of the interventions precluded blinding of the treatment provider
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	The statistician was given coded data and thus was blinded to which group received the exercise intervention.
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	The statistical analysis was performed on an intention-to-treat basis.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	The main limitation of our study was that the trial therapists were not blinded to the treatment allocation. We are unaware of a method to blind therapists in trials of exercise. We tried to minimize the effect of un-blinding by training the trial therapists to provide a credible placebo treatment and by auditing placebo treatment sessions. We believe that these steps were effective because scores on credibility and treatment satisfaction were similar in both treatment groups. Nevertheless, we cannot exclude the possibility that the lack of therapist blinding introduced some degree of bias into our results
<i>Other bias</i>	Low Risk	Our trial avoided the main methodological problems of previous trials by using a placebo control and blinding patients and assessors.

Donaldson et al. 1994

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	The subjects were randomly assigned (27) to one of three treatment conditions:
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Not blinded
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	All assessments were conducted by the same person who was blind to the treatment assignments.
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	Effort was made to contact the subjects 4 years after completion of the study. Of the 36 subjects 26 were located
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	A larger sample size would reduce the susceptibility to Type II error.
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified

Ferreira et al. 2007

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Randomization was by a random sequence of randomly permuted blocks of sizes 6, 9 and 15
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	The randomization schedule was known only to one investigator who was not involved in recruiting participants, and it was concealed from patients and the other investigators using consecutively numbered, sealed, opaque envelopes
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Not specified
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	Participants reported their outcomes to a trial physical therapist who was blinded to allocation
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	Analysis was by intention-to-treat in the sense that data were analysed for all randomized subjects for whom follow-up data were available.

<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	We did not control treatment after the first eight weeks, it could be that participants in the general exercise group subsequently sought effective co-interventions that equalized subsequent outcomes.
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified

Magnusson et al. 2008

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Participants were randomized into either the standard or biofeedback group
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Suitable participants were then initially approached by telephone and asked if they would like to take part in the study.
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	The following outcomes were measured before rehabilitation, immediately postrehabilitation, 6 weeks after, and 6 months after. In this way, both immediate and long-term effects of the interventions could be assessed. We measured range of motion (ROM), subjective measures of pain, and quality of life
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	Every participant who dropped out from the program was followed by phone interview and none of the participants dropped out because of to clinical reasons.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	There is possible Hawthorne effect and the improved kinematics for the biofeedback group may be because of the participants are getting more familiarized and more at ease with the device strapped on them. Further study with placebo control is needed to eliminate these factors
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified

Newton-John et al. 1995

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (se-</i>	Unclear	Subjects were randomly assigned to one of the two treatment conditions

<i>lection bias)</i>	Risk	
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	High Risk	Although initial random allocation of the Wait List Control (WLC) group was attempted, this condition was not fully met and it was necessary to allocate into the WLC some patients who were not able to attend the times designated for the treatment groups.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	A set of seven outcome measures were administered at three intervals in the present study: immediately before and after treatment, and then at 6 months follow-up.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Some caution should be exercised when interpreting the results of the present study. The lack of a significant difference between treatments may have been due to either an insufficient sample size, or the operation of non-specific factors common to both treatments

Niemisto et al. 2003

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	The research nurse randomized the patients to either a manipulative-treatment or a consultation group. The fixed allocation randomization procedure was performed to guarantee an equal number of patients in both groups
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	The assignments were presented in sealed, sequentially numbered envelopes.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Low Risk	Patients could not be blinded in this study
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	Blinded clinical assessment was performed before randomization and at the 5-month follow-up
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	Patients were included in the analysis as part of the group allocation by randomization
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	High Risk	The manipulative- treatment group had four more contacts than did the consultation group, which in itself can be beneficial. A positive association can occur between the number of contacts with providers and improvement of back-related symptoms. Thus, the improvement in the manipulative-treatment group may partly be due to nonspecific effects such as general encoura-

		gement and supporting guidance rather than to specific treatment effects.
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified

Nouwen 1983

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	The patients were randomly divided into an experimental group (N = 10) and a no-treatment control group (N = 10)
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Unclear Risk	EMG measurement took place in a sound-proof, electrically shielded chamber. Feedback sessions were held in a therapy room at the Department of Clinical Psychology of the Free University.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Unclear Risk	Patients were told that treatment was not currently available and were put on a waiting list for 6 months. Upon being contacted at the end of this period, those patients who still had pain and wished to participate (N = 20) returned to the laboratory for 3 further pretreatment baselines (spaced 9 days apart) and began completing pain logs. The experimental group was told that treatment would be available at the end of the pretreatment baseline period, and the control group that 9 weeks of measurement were required before treatment could be given
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	On each visit to the department, patients returned their current pain logs which contained the recorded pain levels since their last visit. This was done to reduce the possibility that they might use past ratings to estimate their present level of pain,
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Absence of organicity was confirmed by the patients' general practitioner, and a physical check-up was carried out by senior students from a school of physiotherapy.

Trapp et al. 2015

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (se-</i>	Low Risk	Participants were randomly assigned to feedback group (FG) and control group (CG) using a random list created before the

<i>lection bias)</i>		inclusion of the first participant (external randomisation)
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	After complete description of the study, written informed consent was obtained from all subjects.
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	High Risk	Not blinded
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	One female patient did not agree to participate. The remaining 32 patients were randomly selected to either feedback or control group and underwent pre-test procedures. One female patient had to be excluded from the control group because she reported zero current back pain at pre-test evaluation. One male subject of the feedback group had to quit rehabilitation because of a newly herniated disc.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified

Vasseljen et al. 2010

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Block randomization with a random sequence of permuted blocks of variable sizes from 3 to 9 was used and administered by an independent project secretary.
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	One physical therapist was in charge for each treatment arm.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Participants gave signed consent after receiving verbal and written information about the study.
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	Ultrasound measurements were done before (pre-test) and after (post-test) the intervention period by the same researcher. Pre-test assessment was done before randomization and post-test 8e10 weeks after the pre-test. Ultrasound measurements of thickness and slide were performed by a person blind to group allocation
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	To be included in the analyses participants had to complete 6 exercise sessions or more.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	Ultrasound may have insufficient sensitivity to small changes in muscle activity

<i>Other bias</i>	Unclear Risk	The lack of a healthy control group is of less concern given the marginal and equal effects in all groups. It is possible that changes occurred in other muscles or motor control properties not included in this study, such as onset of muscle activity or in automatic activation during more functional tasks, and our study did not explore possible long term benefits
-------------------	--------------	--

Fattori di contesto

Ferreira et al. 2013

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	The randomization schedule was generated in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) with randomly permuted blocks of sizes 6, 9, and 15
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	Baseline measures were taken of the outcomes prior to randomization. Subsequently, each participant was allocated to 1 of the 3 treatment groups via sealed opaque envelopes containing the allocation code
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Not specified
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	Participants' outcomes were collected by a trial physical therapist blinded to allocation.
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	Of the original 240 patients with chronic LBP enrolled in the original trial, data on the therapeutic alliance questionnaire were available from 182 participants
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Data on patients' ratings of therapeutic alliance were collected at the end of the second session of treatment only. Although data on the WATOCI were available from a significant percentage of the original trial sample (76%) and no differences in baseline variables were identified, it could be hypothesized that patients with a poorer alliance were less motivated to provide data and contribute to a possible ceiling effect.

Friedrich et al 2005

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Patients were randomly assigned to 2 groups

<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Unclear Risk	The treatment sessions were directed by 8 physical therapists who were randomly allocated to one of the 2 treatment groups by casting lots
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	In both groups, patients were assessed on the day of randomization, on the day of the eighth treatment session (approximately 3.5 weeks after study entry), 4 months, 12 months, and 5 years after the beginning of the study.
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	To control for the effect of dropouts in the follow-up studies, intention-to-treat analyses were calculated
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	To control for the effect of dropouts in the follow-up studies, intention-to-treat analyses were calculated
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	It is often not possible to validate objectively motivation and compliance with recommended self-care regimens. Patients in litigation and with nonorganic signs were excluded, the results of the study may not be generalizable to the chronic LBP population as a whole. The effect of the combined program may partly be unspecific because patients included in the combined program had more frequent therapeutic contacts

Fuentes et al. 2014

Bias	Authors' Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	A randomization sequence stratified by sex was computer-generated by a research assistant not involved in the study.
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	This assistant distributed the results of the sequence into consecutively numbered, opaque, and sealed envelopes. Participants were allocated to the treatment groups by a physical therapist who opened the next available envelope prior to each treatment session
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Low Risk	This was a double-blind, placebo-controlled experimental study with repeated measures. Participants were blind to intervention status. Neither the participant nor the assessor was able to distinguish between active and sham treatments.
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	All measurements under the 4 treatment conditions were made by the same trained investigator (J.F.) who was blind to the treatment applied and to the statistical analysis
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	Complete data were available on all data points for all participants
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	Our study had high internal validity, as shown by adequate randomization, concealed allocation, baseline comparability among groups, and evidence of effective blinding of the research team and participants. Experienced clinicians delivered the

		interventions in accordance with a highly standardized study protocol designed to deliver different therapeutic contexts
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	This is the first experimental controlled study aimed at exploring the effects of manipulating the TA in physical therapy treatment of chronic pain. The testing protocol was standardized to minimize bias, but this standardization made the environment somewhat different from routine clinical practice

Pfingsten et al.

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Unclear Risk	Patients were randomly allocated to two experimental conditions by consecutively admitting the first patient to the experimental group, the second to the control group, the third to the experimental group, and so on
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Unclear Risk	Before testing, patients were randomly allocated to two experimental conditions
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Patients were then informed about our hypothesis that induction of fear would lead to a lower performance level. Afterward, in the following functional restoration program, the rationale of the study was presented to each patient group in the cognitive-behavioral treatment to demonstrate the influence of emotion and cognition on behavior.
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	This study analyzed the behavioral performance of 50 patients with CLBP as a function of experimentally induced anticipation of pain and of fear-avoidance beliefs
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	The small sample size limits generalization of results. Furthermore, the study did not include normal controls. Therefore, one does not know whether healthy individuals without back pain behave differently than those with back pain.

Parametri dell'esercizio

Kell et al. 2009

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (se-</i>	Low Risk	The subjects were tested at baseline (pretraining) and then randomly assigned to 1 of 3 groups (RT, AT, or C)

<i>lection bias)</i>		
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Subjects received an orientation to the study, read the information letter, were informed of the experimental risks, and signed an informed consent document before the investigation
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	High Risk	Not blinded
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	Initially, there were 33 subjects in the study, but 6 subjects dropped out, leaving 27 who completed the 16-week study
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	Not reported
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified

Limke et al. 2008

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Consecutive patients with pain of spinal origin who are referred for a hospital-based, group-structured physical therapy program were randomly assigned to one set vs. two sets of resistance exercises as part of their therapy sessions.
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	Randomization was done in blocks of 10, with shuffled envelopes containing group assignment.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Low Risk	Subjects were not informed about the differences in number of sets of resistance exercise, but only that the exercise programs would differ slightly based on the group to which they were assigned
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	At the initial physical therapy evaluation, all subjects completed a questionnaire that inquired about demographics, symptoms, and disability All subjects underwent quantification of physical function. Pain intensity, Oswestry scores, and quantification of physical function were re-administered at the completion of treatment.
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	Sixteen subjects dropped out before completion of the therapy program, One hundred subjects, 36 males and 64 females, with a mean age of 46, remained for the final analysis
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	Delayed onset muscle soreness is known to peak one two days after exercise This suggests that if increased delayed muscle soreness or other causes of exacerbation of pain symptoms occurred with increased dose of exercise, it did not influence treatment adherence, nor pain at the completion of rehabilitation.
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified

Risk

Magnusson et al. 2008

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Participants were randomized into either the standard or biofeedback group
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Unclear Risk	Not specified
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Suitable participants were then initially approached by telephone and asked if they would like to take part in the study.
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	The following outcomes were measured before rehabilitation, immediately postrehabilitation, 6 weeks after, and 6 months after. In this way, both immediate and long-term effects of the interventions could be assessed. We measured range of motion (ROM), subjective measures of pain, and quality of life
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Unclear Risk	Every participant who dropped out from the program was followed by phone interview and none of the participants dropped out because of to clinical reasons.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	There is possible Hawthorne effect and the improved kinematics for the biofeedback group may be because of the participants are getting more familiarized and more at ease with the device strapped on them. Further study with placebo control is needed to eliminate these factors
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified

Manniche et al. 1988

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	105 patients wer randomized in one of the three group
<i>Allocation concealment</i>	Low Risk	The patientswere allocated by a block randomisation procedure to one of the three treatment groups

<i>(selection bias)</i>		
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	The patients were told that they would be entered into one of three groups at random
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	All data were collected by a single observer who did not know the group to which the patient was assigned
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	The patients who dropped out are not included in the statistical tests. If we assign the poorest possible qualitative outcome to the 6 who dropped out because of side-effects, on the intention-to-treat principle, the statistical results are unaltered.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Low Risk	We were surprised to find such a pronounced difference between the groups. Part of the explanation, we think, lies in the duration of exercise treatment. In previous studies of this kind the treatment period was only one month, 27-31 and in the first month of treatment many of our patients had increased discomfort from muscles (fatigue, tenderness) and continued back trouble; not until the second and third months did a gradual improvement become apparent.
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	In this study the form of treatment has been tested as a whole. Thus, we are not able to say whether the benefit is attributable to the intensive back muscle training or to the hyperextension back exercises

Sokunbi et al. 2014

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	Participants were randomly assigned to one of the exercise groups where they carried out exercise training at different frequencies i.e. once weekly (1wkly), twice weekly (2wkly) and three times a week (3wkly) or the control (no exercise group).
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	Microsoft excel 2000 were used to generate a list of randomized numbers which was used to randomly assigned subjects into the control and the three different exercise groups i.e. once weekly, twice weekly and three times a week.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Prior to this participants information sheet was provided for the participants so that they could understand what the study would involve. They were given the option to take part and are able to drop out of this study at any time if they choose to
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Unclear Risk	Data were collected at baseline, after six weeks of exercise treatment and at 18 week follow up after exercise treatment.
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	High Risk	Relatively higher drop rate in the control group (7 subjects discontinued without any reason) in comparison to the exercise groups (2 subjects discontinued due to road traffic accident and due to relocation)
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	High Risk	Factors that could account to the limitation of the present studies might include the relatively higher drop rate in the control group in comparison to the exercise groups. This could be partly due to the fact no treatment was administered in this group.
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Participants were also requested to refrain from smoking and taking caffeine and/or alcohol at least 12 hours before pre and post intervention assessments as these could influence plasma

Torstensen et al. 1998

Bias	Authors's Judgement	Support for judgement
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Low Risk	A stratified randomized was carried out using SAS 6-08 with Windows 3.4
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Low Risk	The randomization lists were administered by a nurse, with no other personnel having access to the lists
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	High Risk	Not blinded
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Low Risk	Single blinding was assured by having the same physician perform the assessment at inclusion, posttreatment, and 1 year later
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Low Risk	Intention-to-treat analyses were performed with all participants in the study
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Unclear Risk	Not reported
<i>Other bias</i>	Unclear Risk	Not specified