



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

# ***Mindfulness Meditation :*** **quali effetti a livello neuronale?** **Revisione della letteratura**

Candidato:

Erica Tommasini

Relatore:

Luca Viganò



## ABSTRACT

**Scopo.** Valutare gli effetti neurologici della *mindfulness meditation* su plasticità cerebrale, neurotrasmettitori e network neuronali nella popolazione sana.

**Presupposti teorici.** Gli interventi *Mindfulness* mirano a promuovere maggiore attenzione e consapevolezza al momento presente. Tali pratiche sono associate a significativi miglioramenti della salute fisica e mentale e vengono utilizzate per diversi contesti clinici e tipologie di popolazione.

**Materiali e metodi.** I dati sono stati estrapolati da articoli scientifici pubblicati negli ultimi 10 anni, trovati nelle principali banche dati informatiche e fruibili in *full text*. Sono stati scelti *Randomized Controlled Trial* e studi osservazionali che hanno considerato soggetti adulti sani che hanno previsto l'impiego della tecnica *Mindfulness meditation*.

**Risultati e discussione.** In seguito al programma *Mindfulness* si assiste all'attivazione di un insieme di aree cerebrali, che spaziano dal lobo frontale al lobo occipitale. La meditazione *Mindfulness* a lungo termine è stata associata a cambiamenti funzionali e strutturali a livello della corteccia prefrontale, della corteccia somato-sensoriale e insula, dell'ippocampo, della corteccia cingolata, della amigdala e del *Default Mode Network*.

**Conclusioni.** I risultati revisionati suggeriscono che le pratiche *Mindfulness* sono in grado di modificare a livello funzionale e strutturale diverse aree cerebrali e migliorare una serie di parametri psicologici e neurobiologici.

**Keywords:** *Mindfulness meditation, Neuroplasticity, Neural network, Functional connectivity.*



# INDICE

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>Presupposti teorici</b>	<b>2</b>
<b>Le caratteristiche della <i>Mindfulness Meditation</i></b>	<b>2</b>
<b>Gli interventi basati sulla <i>Mindfulness Meditation</i></b>	<b>3</b>
<b>Effetti della <i>Mindfulness Meditation</i></b>	<b>4</b>
<b>Materiali e metodi</b>	<b>6</b>
<b>Risultati</b>	<b>10</b>
<b>La selezione degli studi</b>	<b>10</b>
<b>La qualità metodologica degli studi</b>	<b>11</b>
<b>Le caratteristiche degli studi</b>	<b>12</b>
<b>Discussione</b>	<b>30</b>
<b>Conclusione</b>	<b>36</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>38</b>
<b>Allegati</b>	<b>49</b>



## Introduzione

Negli ultimi decenni la diffusione della filosofia buddista e di pratiche di origine orientale in Occidente ha permesso l'integrazione delle tecniche di meditazione nell'ambito della cura della salute e, più in generale, della promozione del benessere fisico e psicologico. Recentemente, si è sviluppato un crescente interesse del mondo scientifico verso le pratiche meditative, alle quali sono stati associati significativi miglioramenti della salute fisica e mentale. In particolar modo, il gruppo di meditazioni *Mindfulness Meditations* ha attratto la comunità scientifica ed assunto gradualmente un ruolo fondamentale nel creare un ponte tra la tradizione buddista e la medicina occidentale tradizionale. Mentre gli studi clinici volti ad indagare gli effetti fisici e psicologici della *Mindfulness* sono in costante aumento, gli effetti benefici ed i possibili meccanismi d'azione a livello neuronale sono ad oggi poco conosciuti.

Lo scopo di questo elaborato è ricercare in letteratura evidenze riguardo gli effetti neurologici della *Mindfulness Meditation* su plasticità cerebrale, neurotrasmettitori e network neuronali.

Nel capitolo *Presupposti teorici* viene proposto un inquadramento teorico riguardante la *Mindfulness Meditation*, le sue origini, le modalità di intervento proposte in letteratura e gli effetti clinici ad essa associati.

Nel capitolo *Materiali e metodi* viene delineata la metodologia utilizzata per la ricerca degli articoli scientifici utilizzati per la realizzazione di questo elaborato.

Nel capitolo Risultati viene descritta la selezione degli studi, la loro qualità metodologica attraverso la *Cochrane Collaboration tool for assessing Risk of Bias* e la *Newcastle-Ottawa Scale* e le loro caratteristiche salienti.

Nella parte conclusiva vengono riportate la *Discussione* e la *Conclusione* dell'argomento.

## Presupposti teorici

### Le caratteristiche della *Mindfulness Meditation*

La *Mindfulness Meditation* affonda le sue radici nella dottrina buddista. Il termine *Mindfulness* deriva dalla parola “*sati*” in lingua Pali, attribuita agli insegnamenti del Buddha riportati nei testi sacri Anapanasati sutta e Satipaṭṭhāna sutta. Sati può essere tradotto come “attenzione consapevole” e più in generale indica una modalità di coscienza caratterizzata da uno stato di presenza mentale.

Negli anni '50 il buddismo zen e la meditazione divennero un vero e proprio fenomeno culturale di massa. La meditazione vipassanā in particolare si è rilevata la pratica di matrice buddista più accolta nel mondo occidentale, in quanto caratterizzata da aspetti trasversali a tutte le culture, quali la promozione del benessere mentale e fisico. Da tale tipo di meditazione emergono le pratiche *Mindfulness* ed è quindi negli anni '70 che si assiste alla nascita del primo intervento strutturato in ambito clinico basato sulla *Mindfulness* creato da Jon Kabat-Zinn. Il programma viene denominato *Mindfulness Based Stress Reduction* (da ora abbreviato in MBSR) e viene presentato alla comunità scientifica come uno strumento efficace per la gestione del dolore.

Da allora si è assistito ad un processo di laicizzazione e occidentalizzazione del concetto di presenza mentale e ad un proliferare della ricerca sulle pratiche *Mindfulness* ed i suoi effetti.

La definizione più comunemente accettata in letteratura di *Mindfulness* sostiene che sia “la consapevolezza che emerge attraverso il prestare attenzione di proposito, nel momento presente ed in modo non giudicante” (Kabat-Zinn, 2003). Viene descritta come uno stato di attenzione intenzionale, in cui ogni esperienza interna ed esterna al soggetto viene accolta in modo non giudicante. Gli aspetti principali che la caratterizzano sono il focus attentivo intenzionale rivolto al momento presente e l’atteggiamento non categorizzante (Kabat-Zinn, 2012). Tale processo di attenzione e consapevolezza del momento presente è in contrasto con gran parte delle esperienze di vita quotidiana, in quanto è necessario considerare la naturale tendenza della mente umana a vagare da un pensiero all’altro (Killingsworth e Gilbert, 2010) o a sopprimere esperienze indesiderate (Kang *et al.*, 2013). Dallo studio di Killingsworth e Gilbert (2010) si evince che la nostra mente vaga approssimativamente per il 47% del tempo e lo scorrere ininterrotto e automatico di una rapida serie di pensieri sembra essere associato all’auto-critica, alla depressione e all’ansia. In contrasto, la *Mindfulness* porta alla consapevolezza questa propensione tipica di ogni individuo, consentendo alla persona di esercitare la propria intenzionalità orientando la propria attenzione al momento presente,

all'esperienza del qui ed ora, apportando equilibrio e benessere nella vita quotidiana (Brown e Ryan, 2003).

### **Gli interventi basati sulla *Mindfulness Meditation***

Al fine di comprendere i meccanismi di azione della *Mindfulness Meditation* è utile conoscere le modalità ed i tipi di interventi secondo cui viene praticata. Il più noto trattamento strutturato presente in letteratura è il programma MBSR, ideato nel 1979 da Jon Kabat-Zinn e colleghi nella clinica per la Riduzione dello Stress del University of Massachusetts Medical Center. Il programma MBSR venne inizialmente sperimentato nella cura di individui affetti da dolore cronico (Kabat-Zinn, 1982). L'autore estrapola i principi della *Mindfulness* dal contesto originale buddista e li trasporta in una cornice laica e orientata alla cura di persone che hanno come interesse il sollievo dal dolore. L'efficacia del programma utilizzato come appendice al trattamento medico di questi pazienti ha spinto, in seguito, ad estendere il target a molte altre popolazioni di adulti e patologie (Ludwig e Kabat-Zinn, 2008).

Il programma ha una durata di 8 settimane e gli incontri, con cadenza settimanale, durano circa due ore e mezza ciascuno. L'apprendimento prevede anche un addestramento domestico audio-guidato di 45 minuti al giorno ed un ritiro *full immersion* della durata di sei/otto ore durante il fine settimana della sesta settimana di programma (Kabat-Zinn, 1990). Il programma ha un carattere prevalentemente pratico e consiste nell'apprendimento di come focalizzare l'attenzione sulle sensazioni del corpo attraverso il *body-scan*, l'attenzione sul respiro ed esercizi *Mindfulness* yoga o di "*stretching* gentile". Alla pratica si uniscono discussioni teoriche orientate alla pratica *Mindfulness* nelle esperienze di vita quotidiana.

L'attenzione sul respiro, ritenuta la base del programma MBSR, consiste nell'assumere una posizione confortevole e nel rivolgere l'attenzione alla propria respirazione, percependone i movimenti e le sensazioni, senza tentare di controllarne il ritmo.

Il *body-scan*, o esplorazione corporea, prevede l'acquisizione della consapevolezza delle sensazioni ed emozioni provenienti dal corpo. Il conduttore nomina, in un percorso che inizia dai piedi e risale alla testa, diverse parti del corpo che i praticanti devono ascoltare e sentire.

Lo yoga o "*stretching* gentile" consiste nell'assunzione di posizioni di delicato allungamento muscolare, da eseguire lentamente e stimolando costantemente l'attenzione al respiro e alle sensazioni corporee.

Negli ultimi tre decenni, MBSR ha stimolato lo sviluppo di molti interventi *Mindfulness* che condividono la struttura di base del programma e che sono stati modificati per specifiche popolazioni di studio o per analizzare diversi *outcomes*. Tali interventi si sono focalizzati sul trattamento della depressione (*Mindfulness-based cognitive therapy* - MBCT) (Teasdale *et al.*, 2000) e della tossicodipendenza (*Mindfulness-based relapse therapy* - MBRP) (Bowen *et al.*, 2014), sulla promozione dell'alimentazione sana (Mason *et al.*, 2015) e sul miglioramento dei rapporti interpersonali (*Mindfulness-based relationship enhancement* - MBRE) (Carson *et al.*, 2004).

### **Effetti della *Mindfulness Meditation***

Gli studi scientifici volti a valutare l'efficacia della *Mindfulness Meditation* sono numerosi e fanno riferimento a diversi contesti e popolazioni.

Come si evince dalla letteratura, i programmi *Mindfulness* si sono dimostrati efficaci per un notevole numero di condizioni cliniche psicologiche (Creswell, 2017), tra cui la depressione (Huijbers *et al.*, 2016; Kuyken *et al.*, 2015; Ma e Teasdale 2004; Segal *et al.*, 2010), l'ansia (Eisendrath *et al.*, 2016; Roemer e Orsillo, 2009), la tossicodipendenza (Bowen *et al.*, 2009; Bowen *et al.*, 2015). È lo stesso Kabat-Zinn a riferire miglioramenti nella severità dei sintomi ansiosi e depressivi sebbene venga spesso rimarcata l'importanza di non ridurre il programma a un trattamento specifico di patologia, fisica o psichica che sia (Kabat-Zinn *et al.*, 1992). Come accennato in precedenza, la meditazione *Mindfulness* è in grado di interrompere i cicli di pensiero intrusivo e la ruminazione, così come di intervenire nella tendenza dell'auto-accusa tipica delle condizioni depressive, riducendo l'impatto della emotività negativa e veicolando la sperimentazione di emozioni positive (Carlson, 2013; Garland *et al.*, 2016; Jain *et al.*, 2007).

La meditazione *Mindfulness* sembra influenzare positivamente anche diversi aspetti della salute fisica. Lo stesso programma MBSR nasce in risposta all'esigenza di migliorare le condizioni di vita di persone affette dal dolore cronico, consentendo loro una prospettiva diversa rispetto agli eventi stressanti e negativi e modificando radicalmente il rapporto della persona con i sintomi conseguenti alla malattia (Kabat-Zinn, 1982). Agli studi di Kabat-Zinn sono seguiti altri lavori, a conferma dell'efficacia del programma nel ridurre la percezione del dolore attribuibile ad un ampio spettro di condizioni cliniche quali la fibromialgia, l'artrite, il cancro, patologie cardiache e *low back pain* (Morone *et al.*, 2016; Garland *et al.*, 2014; Davis *et al.*, 2015; Cherkin *et al.*, 2016; Schmidt *et al.*, 2011; Carlson *et al.*, 2013). La meditazione *Mindfulness* comporta inoltre effetti a livello

fisiologico, e più nello specifico anche a livello immunitario, che si traducono in una migliore modulazione dei *biomarkers* associati ai processi infiammatori, come la proteina C-reattiva (Malarkey *et al.*, 2013), l'interleuchina 6 (Creswell *et al.*, 2016) e la risposta infiammatoria cutanea indotta dallo stress (Rosenkranz *et al.*, 2013).

Infine un ampio spazio della letteratura è dedicato al ruolo dell'attenzione nei programmi *Mindfulness*, aspetto che diviene fondamentale nel migliorare le funzioni cognitive. Il training *Mindfulness* infatti si focalizza su diversi aspetti dell'attenzione, come notare il momento in cui la nostra mente vaga, riportare costantemente l'attenzione su un focus prestabilito (come la respirazione), sviluppare l'attenzione sostenuta ed imparare a promuovere una forma di accettazione aperta alle sensazioni corporee e alle emozioni (Creswell, 2017). Diversi *randomized controlled trials* (da ora abbreviato in RCT) dimostrano come questi esercizi cognitivi su campioni di giovani adulti prevalentemente sani migliorino l'attenzione sostenuta (Jensen *et al.*, 2012; Jha *et al.*, 2015; Mrazek *et al.*, 2012; Semple, 2010; Zeidan *et al.* 2010), la memoria di lavoro (Jensen *et al.*, 2012; Mrazek *et al.*, 2013; Zeidan *et al.*, 2010) e le performance di *problem-solving* (Mrazek *et al.*, 2013; Ostafin e Kassman, 2012). La meditazione *Mindfulness* non solo è in grado di allenare le capacità attentive, ma anche di sviluppare una attitudine di apertura e accettazione nei confronti delle esperienze vissute, la quale potrebbe essere fondamentale nella regolazione delle emozioni e degli affetti (Slutsky *et al.*, 2016).

## MATERIALI E METODI

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

Da agosto 2016 ad aprile 2017 si sono consultate le banche dati informatiche di: *Medline, PubMed EBSCO, PEDro, Cochrane Library e CINAHL plus with full text*.

La ricerca degli articoli nelle banche dati *on-line* è stata condotta inserendo le seguenti parole chiave in lingua inglese.

*Keywords:*

1. “Mindfulness”
2. “Meditation”
3. “Mental Training”
4. “MRI”
5. “Magnetic resonance”
6. “Neuroplasticity”
7. “Neural network”
8. “Functional connectivity”

Nei diversi motori di ricerca le parole chiave sono state combinate con gli operatori booleani AND, NOT, e OR nella stringhe di ricerca qui riportate:

<b>N° ricerca</b>	<b>Stringa</b>
1	(“mindfulness”[MeSH] OR “meditation”[MeSH] OR “mental training”[MeSH]) AND (“neuroplasticity”[MeSH Terms])
2	(“mindfulness”[MeSH] OR “meditation”[MeSH] OR “mental training”[MeSH]) AND (“MRI”[MeSH Terms] OR “magnetic resonance”)
3	(“mindfulness”[MeSH] OR “meditation”[MeSH] OR “mental training”[MeSH]) AND (“neural network”[MeSH Terms])

---

4 (“mindfulness”[MeSH] OR “meditation”[MeSH] OR “mental training”[MeSH]) AND (“functional connectivity”[MeSH Terms])

In seguito ad una prima analisi del materiale bibliografico trovato, si è proseguito con una ulteriore ricerca di alcuni studi originali, citati nei *Randomized Controlled Trial* (RCT) e nelle *Reviews* individuati, considerati quindi come *related articles*.

I dati e le informazioni utilizzati per la stesura di questo elaborato, derivano da una revisione bibliografica selettiva della letteratura scientifica, che si è attenuta ai seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

- Articoli redatti in lingua inglese;
- Tipologia di studio: *Randomized Controlled Trial* (RCT); studi osservazionali;
- Lavori scientifici disponibili in *full-text*;
- Inclusione di pazienti sani;
- Studi che hanno indagato gli effetti della *Mindfulness meditation*;
- Studi che abbiano incluso come *outcome* la risonanza magnetica (MRI) funzionale o strutturale.

Criteri di esclusione:

- Studi con scopi/modalità non inerenti agli effetti della *Mindfulness meditation*;
- Studi con scopi/modalità non inerenti all’analisi degli effetti della meditazione *Mindfulness* su plasticità cerebrale, neurotrasmettitori e network neuronali;
- Studi su pazienti con specifiche patologie;
- Studi che hanno utilizzato come misura di *outcome* l’elettroencefalografia (EEG);
- linee-guida, *case-report*, altro (editoriali, sondaggi, commenti ad altri articoli, ...);

- *Abstract* di cui non era disponibile l'articolo *full-text* e pubblicazioni fruibili solo dopo pagamento;
- Ricerche scientifiche con criteri diagnostici non sicuri o poco chiari;
- Articoli di basso o dubbio livello di evidenza scientifica (opinioni non supportate da riscontro clinico dichiarato né con fonte bibliografica specificata e affermazioni autoreferenziali).

In particolare, per la redazione del capitolo dei Presupposti Teorici sono stati presi in considerazione anche articoli pubblicati negli anni '80 riguardanti le basi teoriche su cui si fonda la *Mindfulness Meditation*, la cui validità non è stata smentita negli anni, bensì la fermezza dei risultati li vede citati negli articoli più recenti.

Per valutare la qualità degli studi analizzati, nel capitolo dei *Risultati* sono state inserite due tabelle, dove sono rappresentati gli indici della *Cochrane Risk of Bias for quality assessment of randomized controlled trials* per l'analisi della qualità degli studi RCTs e i criteri della *Newcastle-Ottawa Scale* per la valutazione degli studi osservazionali (vedi *Allegati*).

Lo strumento *Risk of bias* della *Cochrane Collaboration* (Higgins *et al.*, 2011) per la rivelazione del rischio di *bias* comprende sei domini a cui rispondere con tre gradi di giudizio: *yes* (basso rischio di *bias*), *no* (alto rischio di *bias*), *unclear* (rischio sconosciuto/non menzionato). I cinque elementi che influenzano l'efficacia di un intervento nei trial randomizzati sono:

- *Selection bias*: valuta la presenza di eventuali differenze tra le caratteristiche dei gruppi al *baseline*. In questo dominio vengono valutate la *Generation of the sequence*, ossia l'adeguatezza della randomizzazione, e *Allocation concealment* che consiste nell'occultamento della lista di assegnazione;
- *Performance bias*: esamina la presenza di eventuali differenze tra i gruppi in termini di cura, o esposizioni a fattori esterni al trattamento. In particolare valuta il *blinding* dei pazienti e degli effettori del trattamento;
- *Detection bias*: analizza le differenze sistematiche tra i gruppi in termini di misurazione dei parametri valutati. In particolare valuta la cecità dei valutatori delle misure di *outcomes*;
- *Attrition bias*: valuta la presenza di eventuali differenze tra i gruppi in termini di esclusione dallo studio;
- *Reporting bias*: valuta le differenze sistematiche tra i risultati riportati e non riportati;
- *Other bias*: voce generica in cui riportare altri *bias*.

Queste informazioni sono state tratte dal sito:  
[http://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm).

La *Newcastle-Ottawa Scale* (Wells *et al.*, 2000) consiste in una scala di 9 punti mediante la quale a ciascuno studio viene assegnato un punteggio in base a quanto descritto circa il processo di selezione delle coorti o dei casi e controlli (0-4 punti), la confrontabilità delle coorti o dei casi e controlli (0-2 punti) e l'identificazione ed esposizione degli *outcome* dello studio (0-3 punti). I punteggi variano da 0 a 9; un punteggio  $\geq$  a 7 identifica uno studio di buona qualità metodologica.

Queste informazioni sono state tratte dal sito internet:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

# RISULTATI

## La selezione degli studi

La ricerca degli studi per il presente elaborato è stata condotta da agosto 2016 ad aprile 2017 e i processi di lavoro di revisione degli articoli scientifici identificati nelle banche dati informatiche è stata semplificata nel *Diagramma di flusso secondo le linee-guida del PRISMA Statement 2009* riportato in seguito.

Con la ricerca iniziale si sono identificati 208 *records* ottenuti utilizzando le diverse stringhe di ricerca nelle banche dati on-line e successivamente sono stati filtrati per la rimozione dei duplicati, ottenendo 148 *records*.

In seguito alla lettura del titolo e/o dell'abstract sono stati esclusi 109 *records* per diverse motivazioni, fondamentalmente riconducibili a disegni di studio e a scopi non inerenti al presente lavoro, come riportato nel *Diagramma di flusso*.

Lo screening dei 33 *records* rimasti è proseguito con la ricerca dei *full text* e ha portato alla visione di 29 articoli che hanno rispettato i criteri di eleggibilità. Sia dalla lettura critica dei lavori scientifici e dalla loro qualità metodologica, sia rivedendo la risposta di ognuno di essi ai criteri di inclusione ed esclusione, come dichiarato nel capitolo precedente (vedi *Materiali e metodi*) sono stati eliminati 10 articoli.

Nell'ultima fase di selezione degli articoli sono stati inseriti 2 *related articles* in base alla revisione della bibliografia di altri articoli.

In conclusione sono stati inclusi 6 *Randomized Controlled Trial* e 15 studi osservazionali.

## La qualità metodologica degli studi

Nella *Tabella 1* è possibile visualizzare la metodologia utilizzata nei 6 studi RCT considerati analizzati secondo la *Cochrane Collaboration tool for assessing Risk of Bias*. Grazie all'utilizzo della applicazione RevMan 5 (<http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5>) è stato possibile realizzare un grafico (*Tabella 2*) che illustra in percentuale ciascun giudizio (“*Low Risk*”; “*High Risk*”; “*Unclear Risk*”) per gli studi analizzati e una tabella a croce che riporta il riepilogo del rischio di *bias* per ogni studio (*Tabella 3*).

In tutti gli RCT la assegnazione dei pazienti ai gruppi è sempre stata randomizzata e nella quasi totalità dei casi l'allocazione è avvenuta in modo cieco. La similarità e comparabilità iniziale dei gruppi è sempre dichiarata. Nel 60% degli studi i pazienti si possono considerare ciechi al trattamento, poiché incapaci di distinguere gli interventi usati nel gruppo in cui sono stati allocati, al contrario del personale chiave che ha istruito i soggetti alla *Mindfulness Meditation*.

In tutti gli RCT è esplicitato che il valutatore dei gruppi di studio è cieco sia al *base-line* che al termine dell'intervento.

Ogni studio specifica il numero di pazienti iniziali che hanno preso parte al trattamento, allocazione e randomizzazione nei gruppi sperimentali o di controllo. In 4 studi mancano dati per *drop-out* durante gli interventi o sono stati esclusi dati dall'analisi che potrebbero produrre dei *bias* sull'effetto del trattamento stimato.

Dei 6 RCT presi in considerazione, 4 studi riportano il protocollo di studio completamente e tutti gli *outcome* (primari e secondari) sono stati riportati e descritti in modo esaustivo. Uno studio seleziona solo dati che riportano una significatività statistica e non tutti gli *outcome* sono descritti esaustivamente nei Materiali e Metodi.

Nell'analisi statistica dei risultati tutti gli studi fanno una comparazione statistica tra i gruppi (e/o inter-gruppo) e riportano le elaborazioni delle misure di grandezza e variabilità.

Nella *Tabella 4* viene riportata la metodologia utilizzata nei 15 studi osservazionali secondo la *Newcastle-Ottawa Scale*.

In 6 studi la rappresentatività della coorte degli esposti è adeguata e rappresentativa della popolazione generale. In tutti gli studi l'accertamento dell'esposizione è stato riportato con dati oggettivi ed è stato adeguatamente dimostrato che l'*outcome* non era presente all'inizio dello studio. La rilevazione delle misure di *outcome* è risultata essere appropriata in tutti i lavori scientifici, in quanto valutate in modo indipendente e attraverso l'utilizzo di misure oggettive (es: scale; risonanza magnetica). Solo in due studi era previsto il *follow-up* che è risultato essere completo per tutti i soggetti che hanno partecipato allo studio.

## Le caratteristiche degli studi

I risultati ottenuti dalla lettura e analisi critica degli articoli considerati nella presente revisione sono stati raccolti nella *Tabella 5*.

Gli studi sono stati condotti su un campione totale di 900 pazienti, nella totalità dei casi con età compresa tra 16 e 57 anni. Tutti i pazienti che hanno partecipato agli studi erano sani e senza comorbidità.

Per tutti i lavori scientifici lo scopo è l'indagine degli effetti della *Mindfulness Meditation* a livello neuronale. Sono stati inclusi anche studi che hanno preso in considerazione solo alcuni aspetti del programma MBSR (come l'attenzione al respiro, la consapevolezza non giudicante, ridurre le emozioni, IBMT) e studi che hanno studiato solo gli effetti della predisposizione *mindful*.

In particolare quattro RCT e due studi di coorte hanno utilizzato la risonanza magnetica funzionale o strutturale su partecipanti al corso MBSR (Farb *et al.*, 2007; Ives-Deliperi *et al.*, 2011; Kilpatrick *et al.*, 2011; Kirk *et al.*, 2016; Tang *et al.*, 2017; Zeidan *et al.*, 2015). Due RCT e otto studi osservazionali hanno studiato che effetti ha il programma MBSR sul cervello facendo eseguire alcuni *tasks* durante la risonanza magnetica. I *tasks* che sono stati richiesti riguardavano: “pensare” vs “sentire”, prestare attenzione ad un suono vs prestare attenzione al respiro, *affect labeling* vs *gender labeling*, accoppiare affetti vs accoppiare visi, reagire vs sopprimere a stimoli emozionali, osservare vs reprimere (Allen *et al.*, 2012; Creswell *et al.*, 2007; Desbordes *et al.*, 2012; Doll *et al.*, 2015; Doll *et al.*, 2016; Herwig *et al.*, 2010; Modinos *et al.*, 2010; Murakami *et al.*, 2015; Scheibner *et al.*, 2017; Way *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2016).

Infine quattro studi osservazionali misurano la correlazione tra la predisposizione alla *Mindfulness* e l'attività e/o struttura del cervello (Friedel *et al.*, 2015; Kong *et al.*, 2016; Murakami *et al.*, 2012; Taren *et al.*, 2013). Tale predisposizione è stata misurata tramite la *Mindful Attention Awareness Scale* (MAAS) (Brown e Ryan, 2003) e il *Five Facet Mindfulness Questionnaire* (FFMQ) (Baer *et al.*, 2006). La MAAS e il FFMQ consistono in due questionari validati che misurano i seguenti aspetti: vivere il momento presente, osservare, non giudicare, consapevolezza, la non reattività alle esperienze e l'accettazione. Queste qualità possono essere presenti nelle persone, per esempio dovute all'educazione, alla personalità o alla cultura di provenienza, indipendentemente dalla partecipazione ad un programma MBSR.

La maggior parte degli studi (11) prevede degli esercizi giornalieri di meditazione a casa audio-guidati che variano da 10 minuti a 45 minuti. Sei studi prevedono una durata del programma

*Mindfulness* di 6-8 settimane con 1 seduta a settimana (circa 2 ore) con un trainer esperto. Tre studi propongono un programma di due settimane durante le quali viene praticata la meditazione per circa 20'-30' minuti al giorno. Due studi hanno previsto un programma abbreviato *Mindfulness* della durata di 10'-20' minuti al giorno per 4-5 giorni.

I vari gruppi di controllo hanno praticato: osservazione passiva, *waiting list*, rilassamento muscolare, placebo, *sham-mindfulness training*, ascolto di libri o gruppi di lettura.

Ritornando all'analisi dei disegni di studio, tutti i lavori hanno indicato come *outcome* primario la risonanza magnetica (MRI) mentre si diversificano per i parametri indagati come *outcome* secondari. I principali *outcome* considerati sono stati: il *Freiburg Mindfulness Inventory* (FMI), la *Mindful Attention Awareness Scale* (MAAS), la *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS), *Beck Depression Inventory* (BDI).

Più raramente vengono riportate queste scale di misura: *Scales of Psychological Well-being* (SPWB), *Five Facet Mindfulness Questionnaire* (FFMQ), *Profile of Mood States* (POMS), *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), *Early Adolescent Temperament Questionnaire* (EATQ-R), *State Trait Anxiety Inventory* (STAI), *Symptoms of Stress Inventory* (SOSI), *Self-Rating Scale for Depression* (SDS), *Kentucky Inventory of Mindfulness Skills* (KIMS), frequenza del respiro, *Visual Analogue Scale* (VAS).

Tra gli *outcome* indagati, si sono considerati statisticamente rilevanti i dati che hanno riportato un indice statistico del *p value* con valore uguale o minore di 0.05.

I risultati degli studi di *neuroimaging* funzionale inclusi in questo lavoro indicano che la *Mindfulness* è associata a meccanismi neuronali che coinvolgono diverse aree cerebrali o stimolano la connessione tra di esse.

In particolare la corteccia prefrontale (da ora abbreviata in PFC) mostra una aumentata attività in seguito al programma MBSR. Vengono incrementate le connessioni funzionali tra la PFC e il giro temporale superiore, la corteccia visiva, l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia cingolata posteriore. I *tasks* basati sulla *Mindfulness* sono stati positivamente associati all'attivazione delle aree ventro-laterale, mediale, dorso-laterale e orbito-frontale della PFC.

Diversi studi hanno riportato un aumento dell'attività della regione insulare in relazione a *tasks* basati sulla *Mindfulness*. Solo uno studio ne riporta una diminuita attivazione (Ives-Deliperi *et al.*, 2011). La disposizione *mindful* è stata associata all'attivazione del lobo dell'insula sinistro, del suo volume anteriore destro e ad un diminuito assottigliamento del suo spessore corticale. Dallo studio di Allen *et al.*, (2012) si evince che la pratica MBSR comporta una attivazione della regione

insulare e fronto-insulare durante l'elaborazione *mindful* di emozioni negative. Kirk *et al.*, (2016) riportano come, in confronto al gruppo che ha eseguito rilassamento muscolare, il gruppo MBSR dimostra una migliore abilità nel regolare l'insula anteriore, promuovendo l'abilità nel prendere decisioni.

Per la corteccia cingolata Ives-Deliperi *et al.*, (2011) riporta una diminuita attività, mentre Kilpatrick e colleghi (2011) ne dimostrano una aumentata connettività funzionale con la PFC, la corteccia parietale, la corteccia temporale sinistra e la corteccia visiva. Come descritto nella *Tabella 5*, altri studi registrano una aumentata attività della corteccia cingolata, uno dei quali durante un *mindful task* (Modinos *et al.*, 2010).

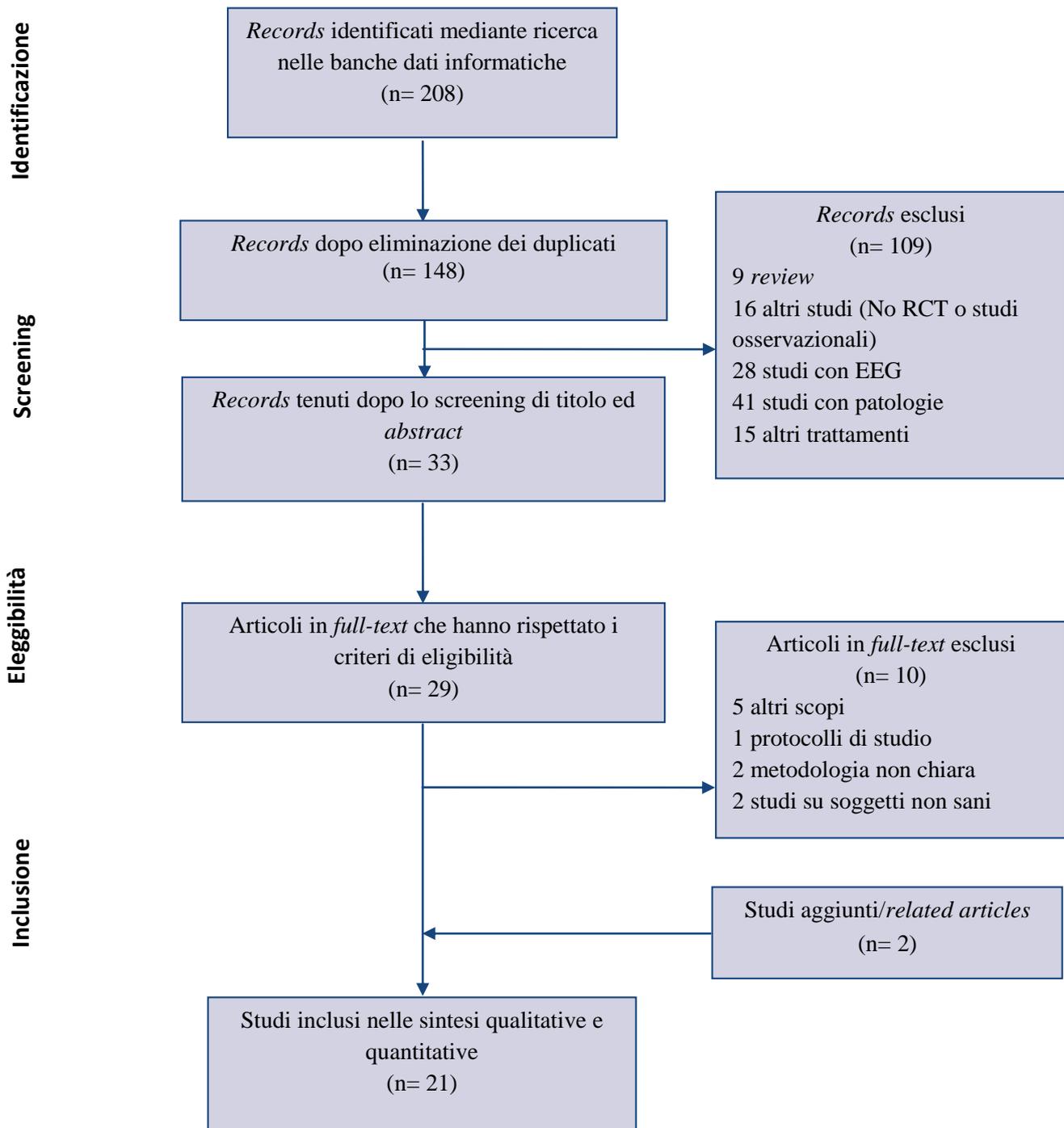
Anche per quanto riguarda l'ippocampo i risultati sono contrastanti: tre studi scientifici ne menzionano una aumentata attività (Creswell *et al.*, 2007; Kong *et al.*, 2016; Murakami *et al.*, 2012), mentre lo studio di Taren *et al.* (2013) riporta una diminuita attività.

L'amigdala dimostra una minor attivazione nello studio di Farb *et al.* (2007) e durante l'esecuzione di *mindfulness tasks* (Creswell *et al.*, 2007; Desbordes *et al.*, 2012; Way *et al.*, 2010). Modinos e colleghi (2010) riportano una minor connessione funzionale tra l'amigdala e la PFC. Sopprimere le emozioni mostra una associazione positiva tra l'amigdala e la PFC, mentre l'osservarle comporta una associazione negativa con la PFC (Murakami *et al.*, 2015). Durante la soppressione delle emozioni, l'amigdala sinistra è stata correlata negativamente con l'attivazione della PFC dorso-laterale in diversi individui *mindful* (Creswell *et al.*, 2007).

Uno studio riporta una diminuita attività del *Default Mode Network* (da ora abbreviato in DMN) (Scheibner *et al.*, 2017), mentre Doll e colleghi (2015) riportano una aumentata connettività funzionale tra DMN e *Salience Network* (da ora abbreviato in SN). Tang e colleghi (2017) riportano inoltre una alterazione delle connessioni funzionali su larga scala in seguito a IBMT: 60 connessioni sono state registrate tra il giro occipitale superiore e medio, opercolo frontale, giro temporale superiore, polo temporale superiore destro, insula bilaterale, caudato e cervelletto.

Infine, le strutture cerebrali meno citate negli studi selezionati in questo lavoro, che hanno riportato un aumento di attività o volume sono: corteccia parietale (somato-sensoriale), corteccia temporale (giro medio e superiore), corteccia occipitale, cervelletto, gangli della base (nucleo caudato, talamo e putamen).

*Diagramma di flusso secondo le linee-guida del PRISMA Statement 2009*



**Tabella 1.** Analisi della metodologia degli studi RCT secondo il Cochrane Collaboration tool for assessing Risk of Bias

<b>Kirk et al., 2016</b>		
<b>BIAS</b>	<b>AUTHORS' JUDGEMENT</b>	<b>SUPPORT FOR JUDGEMENT</b>
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	The subjects who were included in the current study were subsequently randomly assigned to receive either MT or CT.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Subjects were notified that they would be assigned to a stress reduction intervention in a random manner, which eliminated any self-selection effects between the two interventions
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Subjects were recruited with the understanding that the study consisted of comparing two equally valid stress reduction interventions. In addition, subjects were notified that they would be assigned to a stress reduction intervention in a random manner
Blinding of <i>outcome</i> assessment (detection bias)	Low risk	The PPI was carried out in each subject and entered into random-effects analysis separately for each of the two groups
Incomplete <i>outcome</i> data (attrition bias)	Unclear risk	Lo studio non riporta questo <i>outcome</i> .
Selective reporting (reporting bias)	High risk	We report only the total FFMQ score due to data loss of the original hard-copy data, and the fact that only the electronically stored total scores were available for the analysis.
Other Bias		

<b>Zeidan et al., 2015</b>		
<b>BIAS</b>	<b>AUTHORS' JUDGEMENT</b>	<b>SUPPORT FOR JUDGEMENT</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	After providing written consent, all subjects were randomly assigned to one of four groups and matched on sex with a four-arm block-design randomization procedure
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Furthermore, whereas subjects in the placebo-induced analgesia and book-listening control groups were clearly aware of their group assignment, subjects in the mindfulness and sham-mindfulness groups were blinded to their intervention assignment

<b>Zeidan <i>et al.</i>, 2015</b>		
Blinding of <i>outcome</i> assessment (detection bias)	Low risk	Random-effects analyses were used to assess activation across individuals.
Incomplete <i>outcome</i> data (attrition bias)	Unclear risk	Lo studio non riporta questo <i>outcome</i>
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli <i>outcome</i> sono stati riportati e descritti in modo esaustivo
Other Bias		

<b>Desbordes <i>et al.</i>, 2012</b>		
<b>BIAS</b>	<b>AUTHORS' JUDGEMENT</b>	<b>SUPPORT FOR JUDGEMENT</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Participants in the parent study were randomized Study participants were a subset of the subjects enrolled in a parent study being conducted at Emory University in Atlanta, GA
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	the experimenters (GD and ELS) were blinded with respect to subjects' group assignment until after the end of the post-intervention fMRI experiment.
Blinding of <i>outcome</i> assessment (detection bias)	Low risk	the experimenters (GD and ELS) were blinded with respect to subjects' group assignment until after the end of the post-intervention fMRI experiment
Incomplete <i>outcome</i> data (attrition bias)	Unclear risk	Lo studio non riporta questo <i>outcome</i>
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli <i>outcome</i> sono stati riportati e descritti in modo esaustivo
Other Bias		Sottogruppo di studio "Compassion and Attention Longitudinal Meditation" (CALM)

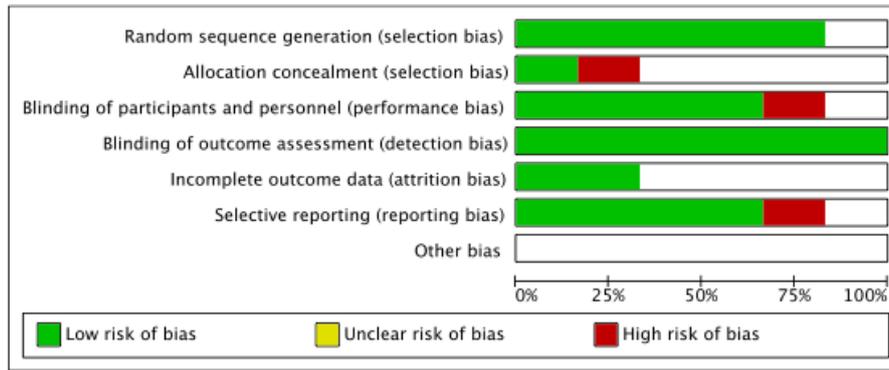
<b>Allen et al., 2012</b>		
<b>BIAS</b>	<b>AUTHORS' JUDGEMENT</b>	<b>SUPPORT FOR JUDGEMENT</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	A total of 61 participants were recruited and scanned before randomization to a 6 week mindfulness meditation ( <i>n</i> 30) or active- control ( <i>n</i> 31) condition.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Participants were briefed at recruitment that they would receive one of two 6 week courses designed to improve emotional well-being and attentional focus
Blinding of <i>outcome</i> assessment (detection bias)	Low risk	Gli esaminatori in questo studio sono ciechi
Incomplete <i>outcome</i> data (attrition bias)	Low risk	I dati mancanti sono stati considerati con metodi adeguati
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Il protocollo di studio è completamente disponibile e tutti gli <i>outcome</i> sono riportati in modo esaustivo.
Other Bias		

<b>Kilpatrick et al., 2011</b>		
<b>BIAS</b>	<b>AUTHORS' JUDGEMENT</b>	<b>SUPPORT FOR JUDGEMENT</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Subject maps were entered into SPM random-effects analyses. For each component, single group maps were created by performing one- way repeated measure our data could indicate better attentional resource allocation
Allocation concealment (selection bias)	High risk	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	In this study, subjects were specifically asked to be mindful of sounds. Partecipanti allo studio e personale non in cieco
Blinding of <i>outcome</i> assessment (detection bias)	Low risk	Group independent component analysis (gICA) was performed to investigate training-related changes in functional connectivity
Incomplete <i>outcome</i> data (attrition bias)	Low risk	I dati mancanti sono stati considerati con metodi adeguati

<b>Kilpatrick <i>et al.</i>, 2011</b>		
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Lo studio non riporta questo <i>outcome</i>
Other Bias		

<b>Farb <i>et al.</i>, 2007</b>		
<b>BIAS</b>	<b>AUTHORS' JUDGEMENT</b>	<b>SUPPORT FOR JUDGEMENT</b>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Participants were randomly assigned to either a pre-training waitlist group or a post MT group. A cross-sectional design was chosen to limit the effects of repeated exposure to the task and scanner environment.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	I partecipanti ed il personale erano in cieco
Blinding of <i>outcome</i> assessment (detection bias)	Low risk	Group analyses were then performed on these individual subject contrast images, which were submitted to paired t-tests, with subject entered as a random effect.
Incomplete <i>outcome</i> data (attrition bias)	Unclear risk	Lo studio non riporta questo <i>outcome</i>
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Il protocollo di studio è completamente disponibile e tutti gli <i>outcome</i> sono riportati in modo esaustivo.
Other Bias		

**Tabella 2. Risk of Bias graph**



**Tabella 3. Risk of Bias summary**

	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
Allen 2012	+		+	+	+	+	
Desbordes 2012	+	+	+	+		+	
Farb 2007	+		+	+		+	
Kilpatrick 2011	+	-	-	+	+		
Kirk 2016			+	+		-	
Zeidan 2015	+			+		+	

**Tabella 4.** Analisi della metodologia degli studi osservazionali secondo la Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

<b>AUTORE (Anno)</b>	<b>SELECTION BIAS</b>	<b>COMPARABILITY</b>	<b>OUTCOME ASSESSMENT</b>	<b>FOLLOW UP</b>
<b>Scheibner <i>et al.</i>, (2017)</b>	+	NA	+	NA
<b>Tang <i>et al.</i>, (2017)</b>	+	NA	+	
<b>Doll <i>et al.</i>, (2016)</b>	?	NA	+	NA
<b>Kong <i>et al.</i>, (2016)</b>	+	NA	+	NA
<b>Yang <i>et al.</i>, (2016)</b>	+	NA	+	+
<b>Doll <i>et al.</i>, (2015)</b>	?	NA	+	NA
<b>Friedel <i>et al.</i>, (2015)</b>	+	+	+	+
<b>Murakami <i>et al.</i>, (2015)</b>	?	NA	+	NA
<b>Taren <i>et al.</i>, (2013)</b>	?	NA	+	NA
<b>Murakami <i>et al.</i>, (2012)</b>	?	NA	+	NA
<b>Ives-Deliperi <i>et al.</i>, (2011)</b>	+	NA	+	NA

<b>AUTORE (Anno)</b>	<b>SELECTION BIAS</b>	<b>COMPARABILITY</b>	<b>OUTCOME ASSESSMENT</b>	<b>FOLLOW UP</b>
<b>Herwig <i>et al.</i>, (2010)</b>	?	NA	+	NA
<b>Modinos <i>et al.</i>, (2010)</b>	?	NA	+	NA
<b>Way <i>et al.</i>, (2010)</b>	?	NA	+	NA
<b>Creswell <i>et al.</i>, (2007)</b>	?	NA	+	NA

+ = basso rischio di bias; - = alto rischio di bias; ? = non chiaro/non menzionato; NA = non applicabile.

**Tabella 5. Caratteristiche degli studi**

AUTORE (ANNO)	DESIGN DELLO STUDIO	N° E ETÀ PZ	GRUPPI PAZIENTI E TRATTAMENTO	OUTCOME PRIMARI E SECONDARI	DURATA	TASK	RISULTATI	CONCLUSIONI
<b>Scheibner et al., (2017)</b>	Coorte	<b>20</b> (18-57 aa)	1. MM suono 2. MM respiro	1. fMRI 2. FMI	10'/die 5 gg	meditare prestando attenzione ad un suono vs meditare prestando attenzione al respiro	↓ attività DMN (PFC mediale, corteccia cingolata posteriore, giunzione temporoparietale)	l'attenzione mindful è associata a ↓ attività DMN indipendentemente dal focus interno o esterno.
<b>Tang et al., (2017)</b>	Coorte	<b>25</b> (21±1.6 aa)	1. pre IBMT 2. post IBMT	1. fMRI	30'/die 2 sett	NA	↑ connessioni funzionali tra giro occipitale, frontale, temporale superiore, polo temporale destro, insula, nucleo caudato e cervelletto	IBMT altera la connessione funzionale della <i>large-scale brain network</i>
<b>Doll et al., (2016)</b>	Coorte	<b>26</b> 3. (26.9±4 aa)	1. ATB 2. Osservazione passiva	1. fMRI; 2. Frequenza del respiro; MAAS	20'/die 2 sett	Guardare immagini avverse	↑ attivazione PFC; ↓ attività amigdala; ↑ connettività funzionale intrinseca tra DMN e SN (p < 0.001)	ATB ↓ l'attivazione amigdala e ↑ l'integrazione amigdala-prefrontale

AUTORE (ANNO)	DESIGN DELLO STUDIO	N° E ETÀ PZ	GRUPPI PAZIENTI E TRATTAMENTO	OUTCOME PRIMARI E SECONDARI	DURATA	TASK	RISULTATI	CONCLUSIONI
<b>Kong et al., (2016)</b>	Cross-sectional	<b>290</b> (21,56±1 aa)	1. MAAS ↑ punteggio 2. MAAS ↓ punteggio	1. MRI 2. MAAS; PANAS; SPWB	NA	NA	↑ corteccia orbitofrontale e giro del paraippocampo ( $p < .01$ )	MM ingaggia diversi meccanismi cerebrali che influenzano il benessere
<b>Kirk et al., (2016)</b>	RCT	<b>51</b> (31±10 aa)	1. MBSR 2. Rilassamento muscolare	1. fcMRI 2. I-PANAS-SF; FFMQ	20'/die a casa; 2,5 h/sett 8/sett	Decisioni economiche	↑ accoppiamento tra regione settale e insula posteriore destra ( $p < 0.05$ )	MT è coinvolta nella regolazione delle emozioni
<b>Yang et al., (2016)</b>	Coorte	<b>13</b> (24.53±5.8)	1. post 40 die MBSR 2. Pre 40 die MBSR	1. fcMRI 2. POMS; CES-D	45'/die 1,5h/sett 8 sett	Meditazione	↓ connessione tra PFC e PCC; ↓ attività corteccia cingolata; ↓ connessione tra corteccia cingolata anteriore e quella occipitale, temporale, cuneo ( $p < 0.05$ )	MM potrebbe essere terapeutica nell'indurre cambiamenti nel network neuronale
<b>Doll et al., (2015)</b>	Coorte	<b>26</b> (26.9±4 aa)	1. ATB 2. Osservazione passiva	1. fMRI 2. MAAS; FMI	20'/die 2 sett	Guardare immagini avverse	↑ attivazione PFC; ↓ attività amigdala; ↑ connettività funzionale intrinseca tra DMN e SN ( $p < 0.001$ )	MM è associata alla connettività funzionale tra DMN e SN

AUTORE (ANNO)	DESIGN DELLO STUDIO	N° E ETÀ PZ	GRUPPI PAZIENTI E TRATTAMENTO	OUTCOME PRIMARI E SECONDARI	DURATA	TASK	RISULTATI	CONCLUSIONI
<b>Friedel <i>et al.</i>, (2015)</b>	Coorte	<b>82</b> (16-19 aa)	1. MAAS a 16 aa 2. MAAS a 19 aa	1. MRI 2. MAAS; EATQ-R	NA	NA	↓ assottigliamento corticale dell'insula (p = 0.017)	adolescenti con ↑ MAAS presentano minor spessore insulare
<b>Murakami <i>et al.</i>, (2015)</b>	Cross-sectional	<b>21</b> (20-41 aa)	1. osservare 2. sopprimere emozioni	1. fMRI	NA	stimoli visivi emozionali	↑ attivazione giro frontale, insula anteriore, putamen, lobo inferiore parietale; ↓ DLPFC (p = .0001)	L'approccio mindful regola le funzioni dell'amigdala con altre regioni, inclusa DLPFC
<b>Zeidan <i>et al.</i>, (2015)</b>	RCT	<b>75</b> (27±6 aa)	1. MT 2. Placebo, 3. Sham-MT, 4. Ascolto di libri	1. fMRI e MRI 2. VAS; FMI	20'/die 4 gg	stimolo doloroso	↑ attivazione orbito frontale, insula anteriore, corteccia cingolata e area subgenuale	il sollievo dal dolore in seguito a MT non implica gli stessi meccanismi dell'analgesia
<b>Taren <i>et al.</i>, (2013)</b>	Cross-sectional	<b>145</b> (40.7±6.2 aa)	1. MAAS ↑ punteggio 2. MAAS ↓ punteggio	1. MRI 2. MAAS; BDI; PANAS; STAI	NA	NA	↓ volume ippocampo e amigdala; ↑ nucleo caudato e accumbens	soggetti mindful presentano ↓ stress

AUTORE (ANNO)	DESIGN DELLO STUDIO	N° E ETÀ PZ	GRUPPI PAZIENTI E TRATTAMENTO	OUTCOME PRIMARI E SECONDARI	DURATA	TASK	RISULTATI	CONCLUSIONI
<b>Allen <i>et al.</i>, (2012)</b>	RCT	<b>61</b> (18-50 aa)	1. MT 2. gruppo di lettura	1. fMRI	20'/die; 2h/sett 6 sett	Affective Stroop Task	↑ attività PFC dorsolaterale, insula, corteccia cingolata	pratica MT ha un ruolo particolare per il training della attenzione e neuroplasticità
<b>Desbordes <i>et al.</i>, (2012)</b>	RCT	<b>36</b> (25-55 aa)	1. MBSR 2. gruppo di lettura	1. fMRI	20'/die; 2h/sett 6 sett	Espressioni facciali	↓ attivazione amigdala	MT induce apprendimento processo-correlato e può indurre cambiamenti nella funzione mentale
<b>Murakami <i>et al.</i>, (2012)</b>	Cross-sectional	<b>19</b> (18-24 aa)	1. FFMQ ↑ punteggio 2. FFMQ ↓ punteggio	1. MRI 2. FFMQ	NA	NA	↑ volume insula anteriore, ippocampo e amigdala	MM è associato allo sviluppo del circuito marker somatico (processi decisionali)

AUTORE (ANNO)	DESIGN DELLO STUDIO	N° E ETÀ PZ	GRUPPI PAZIENTI E TRATTAMENTO	OUTCOME PRIMARI E SECONDARI	DURATA	TASK	RISULTATI	CONCLUSIONI
<b>Ives-Deliperi <i>et al.</i>, (2011)</b>	Coorte	<b>10</b> (35-55 aa)	1. Post-MBSR 2. popolazione nella norma	1. fMRI 2. FFMQ; SOSI	12'	numeri random VS monitoraggio	↓ attività PFC, insula, corteccia cingolata, amigdala; ↑ attività corteccia comatosensoriale	gli effetti positivi MM emergono attraverso un processo di disidentificazione
<b>Kilpatrick <i>et al.</i>, (2011)</b>	RCT	<b>32</b> (21-55 aa)	1. MBSR 2. WL	1. fcMRI 2. MAAS 3. STAI	30'/die 150'/sett 8 sett	Prestare attenzione al suono dello scanner	↑ connettività SN e connessione tra corteccia auditoria e aree legate all'attenzione	8 sett di MT consentono un focus attentivo più consistente e maggior consapevolezza dell'esperienza sensoriale
<b>Herwig <i>et al.</i>, (2010)</b>	Cross-sectional	<b>27</b> (23-41 aa)	1. "sentire" 2. "pensare" 3. "aspettare"	1. fMRI 2. FMI; MAAS; SDS	NA	Pensare o aspettare vs sentire	Pensare: attivazione PFC anteriore e dorsolaterale, insula sinistra, corteccia cingolata posteriore, amigdala sinistra, corteccia parietale e occipitale. Sentire: attivazione PFC superiore e mediale, insula destra, giro medio corteccia cingolata, corteccia temporale e somatosensoriale minor attivazione amigdala.	MM può essere una strategia psicoterapeutica per regolare le emozioni

AUTORE (ANNO)	DESIGN DELLO STUDIO	N° E ETÀ PZ	GRUPPI PAZIENTI E TRATTAMENTO	OUTCOME PRIMARI E SECONDARI	DURATA	TASK	RISULTATI	CONCLUSIONI
<b>Modinos et al., (2010)</b>	Cross-sectional	<b>18</b> (21.1±2.8 aa)	1. ridurre emozioni 2. reagire alle emozioni	1. fMRI 2. KIMS	NA	reagire vs ridurre	↑ attivazione PFC dorsolaterale, giro temporale, giro angolare, cervelletto	MM modula l'attività neuronale coinvolta nel controllo delle emozioni negative
<b>Way et al., (2010)</b>	Cross-sectional	<b>27</b>	1. affect labelling 2. affect matching	1. fMRI 2. BDI; MAAS	NA	osservare tre stimoli: force fissa, forme, espressioni emotive	↑ attivazione PFC mediale e ventrolaterale, insula, ippocampo, talamo; ↓ attività amigdala	cambiamenti amigdala rendono la MM un possibile trattamento per la depressione
<b>Creswell et al., (2007)</b>	Cross-sectional	<b>27</b>	1. affect labelling 2. affect matching	1. fMRI 2. MAAS	NA	accoppiare espressioni facciali o di genere (F o M)	↑ attivazione PFC mediale e ventrolaterale, insula, ippocampo, talamo; ↓ attività amigdala	MM riduce le emozioni negative e migliora il benessere
<b>Farb et al., (2007)</b>	RCT	<b>36</b> (33-58 aa)	1. MBSR 2. WL	1. fMRI 2. BDI;	45'/die; 1v/sett 8 sett	focus narrativo o esperienziale	↑ attivazione PFC e somatosensoriale; ↓ attività amigdala	forte connessione tra insula e corteccia prefrontale

p= p value, ↑= incrementare, ↓= decrementare, > = maggiore, < = minore, aa= anni, mm= mesi, sett= settimane, gg= giorni, v/die= volte al giorno ATB= attention-to-breath; BDI = Beck Depression Inventory; CES-D= Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; DLPFC = dorsolateral/medial prefrontal cortex; DMN = default mode network; EATQ-R = Early Adolescent Temperament Questionnaire – Revised; FFMQ = Five Facet Mindfulness Questionnaire; FMI = Freiburg Mindfulness Inventory; IBMT = integrative body–mind training; I-PANAS-SF = Positive and Negative Affect Schedule Short Form; KIMS = Kentucky Inventory of Mindfulness Skills; MAAS: Mindful Attention Awareness Scale; MBSR: Mindfulness Based Stress Reduction; MM = Mindfulness Meditation; (f)(c)MRI = (functional) (connectivity) Magnetic Resonance Imaging; MT= Mindfulness Training; NA = non applicato; PANAS = Positive and Negative Affect Schedule; PCC = Posterior Cingulate Cortex; PFC = Corteccia Pre-frontale; POMS = Profile of Mood States; RCT = Randomized Controlled Trial; SDS = self-rating scale for depression; SN = Saliency Network; SOSI = Symptoms of Stress Inventory; SPWB = Scales of Psychological Well-being; STAI = State Trait Anxiety Inventory; VAS= Visual Analogue Scale; WL = waiting list.

## DISCUSSIONE

Negli ultimi anni si è assistito alla diffusione dei contributi scientifici in relazione all'influenza della *Mindfulness* e delle pratiche basate su di essa sull'accrescimento del benessere psicofisico dell'individuo. Nell'ambito della cura e della salute la *Mindfulness* è considerata uno strumento capace di apportare benefici dal punto di vista psicologico e fisico grazie al focus posto sull'assunzione di una posizione di apertura verso i propri vissuti. Nonostante la variazione dei dettagli del programma MBSR, i principi e la base teorica che ne stanno alla base rimangono gli stessi.

Come riscontrato negli studi presi in esame per questa revisione, in generale l'approccio *Mindfulness* ha un carattere prevalentemente pratico, anche se sono presenti momenti di condivisione dell'esperienza soggettiva da parte dei partecipanti. La pratica formale ha previsto il susseguirsi di esercizi strutturati quali l'attenzione sul respiro, la meditazione seduta, la meditazione camminata, il *body-scan*. La maggior parte degli studi ha richiesto ai partecipanti un addestramento costante in autonomia nella quotidianità. Si tratta di una modalità di praticare "l'essere nel fare", adottando la consapevolezza, momento per momento, in ogni gesto, pensiero e emozione quotidiana.

Tuttavia, come concludono diversi studi esaminati, in letteratura così come nella pratica clinica si nota l'assenza di un programma chiaro e completo *Mindfulness* e manca una definizione in termini di posologia e tempistica.

L'obiettivo principale del presente lavoro è stato quello di identificare i network neuronali attivi durante le pratiche *Mindfulness* e comprendere le modificazioni funzionali e strutturali nel cervello in soggetti sani in seguito al programma MBSR.

Nel complesso i risultati portano alla luce le basi neuronali che sottostanno alla pratica della meditazione e suggeriscono l'esistenza di una rete neuronale responsabile degli effetti positivi nella vita quotidiana dei meditatori. In particolare, tutti gli studi presi in considerazione riportano che un insieme di aree cerebrali, che spaziano dal lobo frontale al lobo occipitale, subiscono una maggiore attivazione durante le condizioni di meditazione rispetto ai gruppi di controllo. La meditazione *Mindfulness* a lungo termine è stata associata a cambiamenti funzionali e strutturali a livello della corteccia prefrontale, della corteccia somato-sensoriale e insula, dell'ippocampo e della corteccia cingolata.

Si ipotizza che la corteccia prefrontale sia coinvolta nei processi di introspezione e metacognizione, nella valutazione degli eventi mentali auto-generati, nell'elaborazione di informazioni complesse ed

astratte e nella pianificazione di comportamenti cognitivi complessi (Christoff e Gabrieli, 2000; Fleming *et al.*, 2010; McCaig *et al.*, 2011). Considerando la natura altamente introspettiva delle pratiche *Mindfulness*, i risultati degli studi sono coerenti con l'idea che la meditazione ingaggia, e probabilmente allena, la consapevolezza metacognitiva.

La corteccia somato-sensoriale, primaria e secondaria, è responsabile della elaborazione delle informazioni tattili (tatto, dolore, propriocezione) e una maggiore attivazione di questa regione sembra comportare una migliore consapevolezza del proprio corpo. Lo studio di Zeidan e colleghi (2015) dimostra come la meditazione a lungo termine comporta una riduzione della percezione dello stimolo doloroso, effetto funzionalmente collegato all'alterazione funzionale e strutturale della corteccia somato-sensoriale. I risultati degli studi suggeriscono che l'attenzione al corpo e la coscienza di esso nel momento presente, possono avere effetti significativi sulla accuratezza tattile e sulla consapevolezza corporea.

La regione insulare è collegata all'interocezione degli stati interni e viscerali del corpo, come la respirazione e la frequenza cardiaca (Craig, 2004; Critchley *et al.*, 2004) e in altre attività come la consapevolezza emotiva e metacognitiva. Gli studi di neuroimmagine hanno dimostrato che una maggiore attivazione insulare sinistra è associata ad una migliore disposizione *Mindful*.

La corteccia cingolata viene considerata fondamentale per l'autocontrollo, la soluzione di problemi e le risposte comportamentali adattative in condizioni mutevoli (Allman *et al.*, 2001). Tali aspetti sono considerati come obiettivi di massima importanza nella meditazione *Mindfulness*, la quale sembra comportare una selezione più consapevole e meno automatica delle azioni da compiere e ad una maggiore attenzione ai pensieri e informazioni coinvolti nei processi decisionali.

L'ippocampo sembra essere fondamentale nell'apprendimento emotivo contestualizzato e nel consolidamento della memoria di lavoro a breve termine. Le ricerche più recenti suggeriscono che la riattivazione di ricordi richiede una loro consolidazione da parte dell'ippocampo (Debiec *et al.*, 2002; Nader *et al.*, 2000). Le differenze di attivazione dell'ippocampo riportate negli studi possono svolgere un ruolo chiave sia nella visione delle esperienze passate sia comportare una maggiore flessibilità nel comportamento. L'ippocampo inoltre sembra essere coinvolto nella nascita di pensieri spontanei, nella generazione di idee creative e nella immaginazione di scenari futuri, esperienze onnipresenti nella *Mindfulness meditation*. Le differenze strutturali rivelate a livello dell'ippocampo possono essere legate agli alti livelli di attenzione prestati a tali processi di pensiero spontaneo e allo sforzo di re-contestualizzazione durante la pratica meditativa (Fox *et al.*, 2014).

Riassumendo in seguito ad otto settimane del programma MBSR i partecipanti dimostrano modifiche della corteccia prefrontale, correlata all'abilità di essere consapevoli dei propri pensieri in corso, la corteccia somato-sensoriale e l'insula, correlata alla consapevolezza del proprio corpo,

all'ippocampo, implicato nei processi di memorizzazione e la corteccia cingolata, correlata alla regolazione delle emozioni. In aggiunta a queste quattro aree, l'amigdala sembra giocare un ruolo rilevante nel network neuronale della meditazione *Mindfulness*. L'amigdala è coinvolta nella reazione combatti o fuggi: aggiunge un valore emotivo all'input sensoriale (Kolb e Wishaw, 2009) e funge da sistema di allarme pre-coscienza (Craigmyle, 2013). In seguito ad una minaccia all'organismo, l'amigdala risponde entro millesimi di secondo attivando il sistema nervoso simpatico (Bouret *et al.*, 2003). La corteccia prefrontale può regolare l'amigdala, aumentandone o diminuendone l'attività (Ohman, 2005). La meditazione *Mindfulness* sembra essere associata ad una più efficace inibizione dell'amigdala da parte della PFC, migliorando il processo di regolazione delle emozioni. Differenti aspetti del programma MBSR sono correlati ad un aumento della attività prefrontale, ippocampale e una minore attivazione della amigdala: tali meccanismi neuronali sono alla base degli effetti riducenti lo stress.

Negli ultimi cinque anni è stata rivolta particolare attenzione agli effetti che comporta la *Mindfulness* a livello di connettività funzionale tra diverse aree del cervello. Tale attenzione ha sfruttato i progressi tuttora in corso nel campo delle metodiche di neuroimmagine e nella recente scoperta secondo cui le diverse regioni del cervello collaborino ed interagiscono come dei network collegati tra loro. Le pratiche *Mindfulness* richiedono il controllo dell'attenzione focalizzata, l'inibizione del *mind-wandering* e il recupero dell'attenzione quando persa. Queste capacità sono parzialmente radicate nel funzionamento di tre network, il DMN, il SN e la *Central Executive Network* (CEN), identificate come reti funzionali che probabilmente sono alla base della esperienza e della formazione *Mindful* (Lutz *et al.*, 2015). Il DMN può essere particolarmente rilevante per l'esperienza e il *training Mindfulness* dato il suo ruolo in molti aspetti della generazione del pensiero spontaneo. Anatomicamente il DMN comprende varie regioni del cervello che sono originariamente note per la loro tendenza ad essere disattivate durante l'esecuzione di attività in cui si deve raggiungere un obiettivo (Raichle *et al.*, 2001) o durante la performance di *tasks* che richiedono un pensiero strutturato. Il DMN comprende aree della corteccia prefrontale mediale (inclusa la PFC dorso-mediale, la corteccia cingolata anteriore rostrale), la corteccia parietale mediale (corteccia cingolata posteriore e retrospleniale) e il lobo temporale mediale (ippocampo e paraippocampo) (Gusnard *et al.*, 2001). Tali regioni sono inoltre connesse con parte del cervelletto e con il corpo striato. Il DMN viene generalmente attivato durante il riposo ed è responsabile della attività mentale di fondo, destinata ad un lavoro principalmente introspettivo e di elaborazione di piani, di giudizio e di azioni in assenza di stimoli esterni (Mars *et al.*, 2012). Il CEN può essere rilevante per la *Mindfulness* dato il suo ruolo nel comportamenti *goal-direct*. È composto da regioni,

come la corteccia PFC dorso-laterale e parietale posteriore, che, in contrasto al DMN, si attivano durante l'esecuzione di compiti cognitivi e risulta essere fondamentale per la costruzione della memoria di lavoro, nel prendere decisioni, nella pianificazione e controllo dell'attenzione. Il SN comprende l'insula anteriore, la corteccia cingolata anteriore e diverse strutture subcorticali, come l'amigdala e l'area tegmentale (Seeley *et al.*, 2007). Il DMN insieme al SN, che identifica gli stimoli salienti e il CEN preposto a funzioni corticali superiori quali l'attenzione o la memoria di lavoro, fa parte dei *core neurocognitive networks* nel contesto dei *Large-scale Brain Networks* (LSBN) (Menon, 2011; Lindquist e Barrett, 2012; Barrett e Satpute, 2013). Il SN svolge un ruolo critico nel passaggio tra il CEN e il DMN. Tutte le volte che viene percepito uno stimolo significativo, la corteccia fronto-insulare impegna il CEN nelle funzioni cognitive superiori e contemporaneamente disattiva il DMN, garantendo maggiore rilevanza allo stimolo stesso (He *et al.*, 2013). Lo studio di Doll e colleghi (2015) ha dimostrato come la connettività intrinseca funzionale tra DMN, SN e CEN sia associata alla meditazione *Mindfulness*, mentre Scheibner e colleghi (2017) riportano come la attenzione *mindful* sia correlata ad una ridotta attività delle aree cerebrali tipicamente associate al DMN. Inoltre due settimane di IBMT, che hanno previsto in totale solo cinque ore di pratica *Mindfulness*, sono in grado di riorganizzare la connettività funzionale della LSBN, coinvolta nei processi cognitivi, di attenzione, affettivi, di attenzione e di integrazione sensoriale.

Dall'analisi della metodologia utilizzata negli studi clinici, valutata attraverso la *Risk of bias* della *Cochrane Collaboration* e la *Newcastle-Ottawa Scale*, è emerso che i lavori scientifici considerati hanno una presenza di rischio di *bias* da bassa a moderata.

Tuttavia, dall'analisi critica delle pubblicazioni scientifiche sono emersi alcuni limiti a partire dal disegno metodologico degli studi.

Come si evince dalle più recenti *reviews* e meta-analisi (Chiesa e Serretti, 2010; Fox *et al.*, 2014; Gotink *et al.*, 2015; Hatchard *et al.*, 2017; Muehsam *et al.*, 2017), probabilmente la più grande sfida in questo campo di ricerca consiste nel sviluppare una neuroscienza cognitiva coerente con la moltitudine di definizioni e costrutti secondo cui viene definita la *Mindfulness*. La definizione di *Mindfulness* più accettata in letteratura, come descritto nel capitolo *Materiali e Metodi*, è “la consapevolezza che emerge attraverso il prestare attenzione di proposito, nel momento presente ed in modo non giudicante”. L'adozione di questa definizione indica che molti ricercatori considerano la *Mindfulness* come un costrutto multidimensionale che include elementi di attenzione, valutazione, intenzione e presenza mentale. Infatti gli studi presi in considerazione per questo lavoro hanno utilizzato numerosi questionari validati al fine di misurare queste prospettive

divergenti. Queste scale, come la FMI o la MAAS, sono costituite da più *items* che esplorano differenti aspetti, quali l'attenzione focalizzata, il non-giudizio, l'accettazione, la curiosità, la non-reazione alle esperienze e la descrizione o l'etichettare esperienze vissute. Un'ulteriore complessità deriva dalla moltitudine delle pratiche e compiti richiesti negli studi per coltivare la consapevolezza *mindful*, come l'attenzione focalizzata o il monitoraggio aperto. Gli studi che hanno previsto l'utilizzo dell'attenzione focalizzata si sono concentrati sulla restrizione della attenzione su immagini, oggetti o sul respiro e sul volontario reindirizzamento del pensiero ogni qualvolta esso venga perso. Al contrario le pratiche di monitoraggio aperto enfatizzano l'osservazione delle esperienze momento-per-momento senza la richiesta di una attenzione focalizzata. Tali diversità costituiscono un limite per la ricerca delle basi neurali della *Mindfulness*, in quanto diverse scale sono state associate a specifici *patterns* di connettività funzionale (Doll *et al.*, 2015) e diverse pratiche di meditazione possono portare all'attivazione di distinti, e a volte opposti, modelli di attivazione delle regioni cerebrali (vedi capitolo *Risultati*).

Inoltre, le misure di *outcome* si rifanno spesso a questionari compilati direttamente dal soggetto, quindi forniscono misure auto-risportate. E come si evince da una recente *review* (Lindsay e Creswell, 2017), in letteratura si discute riguardo alla validità dei questionari *Mindfulness* che vengono proposti (Baer, 2011; Baer *et al.*, 2006; Baer *et al.*, 2008; Brown *et al.*, 2011; Goldberg *et al.*, 2016; Grossman, 2011).

In accordo con la letteratura scientifica odierna e le più recenti *reviews* (Chiesa e Serretti, 2010; Fox *et al.*, 2014; Gotink *et al.*, 2015; Hatchard *et al.*, 2017; Muehsam *et al.*, 2017), anche questo lavoro di revisione suggerisce la necessità di future ricerche. Infatti sono stati utilizzati svariati disegni di studio al fine di indagare gli effetti a livello neuronale della *Mindfulness*, inclusi studi correlazionali, longitudinali, trasversali, RCT, e studi *cross-sectional* che comparano meditatori esperti con non meditatori o con meditatori principianti. Questi studi presentano diverse limitazioni, in quanto i meditatori esperti potrebbero essere stati esposti ad un'ampia varietà di pratiche diverse per completare il loro training rendendo difficile comprendere quale aspetto specifico del loro percorso abbia prodotto differenze a livello dei *network* neuronali. Al contrario, gli studi che utilizzano partecipanti *naive* evitano tali *bias*, ma non possono manifestare a livello cerebrale delle modifiche evidenti in seguito a *Mindfulness*, in quanto esse richiedono molte ore di pratica meditativa.

L'utilizzo di un gruppo di controllo adeguato è essenziale per la ricerca. Molti lavori scientifici presi in considerazione per la stesura di questo elaborato, hanno utilizzato una condizione senza controllo o una *waiting-list* (Hatchard *et al.*, 2017). I miglioramenti e risultati ottenuti da uno studio senza gruppo di controllo potrebbero derivare da effetti *test-retest* (ad esempio i partecipanti

migliorano semplicemente a causa della ripetuta esposizione al trattamento), dai *self-selection bias* o da processi di maturazione (cambiamenti sistematici, biologici o psicologici che avvengono con il passare del tempo). Per quanto riguarda la *waiting-list*, i *bias* possono verificarsi per effetto dell'alleanza terapeutica (il gruppo di controllo non ha la possibilità di interagire con il terapeuta) o per l'effetto placebo (Boot *et al.*, 2013). Proprio per questo, spesso gli autori degli studi selezionati per questo lavoro suggeriscono la necessità di future ricerche che utilizzino controlli attivi per fornire un maggior riscontro sui meccanismi sottesi al legame tra *Mindfulness* ed i suoi effetti a livello neuronale.

Gli interventi *Mindfulness* utilizzati nella ricerca clinica sono spesso diversificati. Lo stesso programma MBSR utilizzato negli studi propone diverse forme di meditazione, yoga, discussioni di gruppo, discussioni facilitate con l'istruttore ed il trattamento di svariati temi, come la comunicazione, lo stress, la pazienza, la fiducia e l'accettazione. Anche se programmi così ricchi di aspetti svolgono un ruolo cruciale nel rispondere ad importanti questioni riguardanti la neuroplasticità, gli autori suggeriscono che si potrebbero creare protocolli più essenziali che consentano di determinare come specifici interventi siano in grado di alterare i processi cognitivi o le dinamiche cerebrali. Questa limitazione non è facilmente trattabile, anche per l'eventuale presenza di un gruppo di controllo attivo, in quanto anche esso dovrebbe essere esposto a tutti gli aspetti dell'intervento, salvo l'elemento prescelto che vuole essere indagato. Anche il programma *Health Enhancement Program* creato specificatamente per fornire un gruppo di controllo attivo per MBSR non è in grado di fornire ai ricercatori la possibilità di determinare quali credenze o aspettative sono responsabili dei cambiamenti osservati (MacCoon *et al.*, 2012).

## CONCLUSIONI

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di ricercare evidenze riguardo agli effetti della *Mindfulness Meditation* a livello neuronale. La letteratura sugli effetti fisici e psicologici conseguenti alla partecipazione al programma MBSR si è evoluta in modo esponenziale negli ultimi due decenni. Tuttavia, la conoscenza dei meccanismi neurologici che stanno alla base della meditazione *Mindfulness* sono ancora poco conosciuti. La complessità è determinata dal fatto che la *Mindfulness* si dispiega in un vasto *range* di effetti che caratterizzano la vita della persona e che non è indirizzata specificamente ad un certo tipo di patologia o condizione clinica. Pertanto in letteratura i contributi sono eterogenei e fanno riferimento a diversi contesti e popolazioni.

L'indagine dei diversi programmi che hanno incluso la meditazione *Mindfulness* dimostra che questo tipo di esercizi, nati in risposta all'esigenza di migliorare le condizioni di vita di persone affette da dolore cronico, comporta modifiche neuronali a livello di diverse aree cerebrali responsabili degli effetti positivi nella vita quotidiana dei meditatori. In particolare, gli studi di *neuroimaging* presi in considerazione per la realizzazione di questo elaborato hanno riportato differenze strutturali e funzionali all'interno di: corteccia prefrontale, corteccia somatosensoriale, insula, ippocampo, corteccia cingolata e amigdala. Ricerche più recenti dimostrano come la *Mindfulness* sia correlata ad una ridotta attività delle aree cerebrali tipicamente associate al *Default Mode Network*, implicato nel *mind-wandering*, e come sia in grado di riorganizzare la connettività funzionale della *Large-scale Brain Networks*.

Inoltre le pratiche *Mindfulness* sono in grado di migliorare una serie di parametri psicologici, quali: aumentare l'attenzione verso il momento presente, stimolare la capacità di accettare e di non giudicare e migliorare la modulazione delle reazioni emotive ed affettive. Ciò sostiene il collegamento tra la *Mindfulness* e le funzioni tipicamente correlate all'attivazione dei substrati neurali collegati alla modulazione delle emozioni, del dolore e del comportamento. Questo aspetto potrebbe rientrare anche negli obiettivi di diversi programmi riabilitativi in campo fisioterapico nel trattamento specifico dei costrutti psicologici legati al dolore, come depressione e catastrofismo, caratteristiche frequenti dei pazienti afflitti da dolore cronico.

Come è emerso da questa revisione, i programmi di meditazione si differenziano per proposte di esercizi, tempistiche ed integrazione dell'attitudine *mindful* con le attività di vita quotidiana. Sono oggetto di pubblicazioni scientifiche continue, ma nei prossimi anni saranno necessari ulteriori studi di ricerca per identificare un programma *Mindfulness* ideale e per comprendere come e in che misura la meditazione sia associata ai cambiamenti a livello neuronale ad essa correlati.

## BIBLIOGRAFIA

Allen M., Dietz M., Blair K.S., Van Beek M., Rees G., Vestergaard-Poulsen P. Cognitive-affective neural plasticity following active-controlled mindfulness intervention. *Journal of Neuroscience* 2012; **32**(44): 15601–15610.

Allman J.M., Hakeem A., Erwin J.M., Nimchinsky E., Hof, P. The anterior cingulate cortex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001; **935**:107–117.

Baer R. A. Measuring mindfulness. *Contemporary Buddhism* 2011; **12**(1): 241–261.

Baer R. A., Smith G. T., Lykins E., Button D., Krietemeyer J., Sauer S., Williams J..M.G. Construct validity of the five facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. *Assessment* 2008; **15**(3), 329–342.

Baer R. A., Smith G. T., Hopkins J., Krietemeyer J., Toney L. Using self-report assessment methods to explore facets of mindfulness. *Assessment* 2006; **13**(1), 27–45.

Barrett L.F., Satpute A.B. Large-scale brain networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2013; **23**:361-72.

Boot W.R., Simons D.J., Stothart C., Stutts C. The pervasive problem with placebos in psychology why active control groups are not sufficient to rule out placebo effects. *Perspect. Psychol. Sci.* 2013; **8**: 445–454.

Bouret S., Duvel A., Onat S., Sara, S. J. Phasic activation of locus ceruleus neurons by the central nucleus of the amygdala. *Journal of Neuroscience* 2003; **23**(8), 3491–3497.

Bowen S., Witkiewitz K., Clifasefi S.L., Grow J., Chawla N. Relative efficacy of mindfulness-based relapse prevention, standard relapse prevention, and treatment as usual for substance use disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; **71**(5):547–56.

Bowen S., Chawla N., Collins S.E., Witkiewitz K., Hsu S. Mindfulness-based relapse prevention for substance use disorders: a pilot efficacy trial. *Subst. Abus.* 2009; **30**(4):295–305.

Bowen S., Vietan C., Witkiewitz K., Carroll H. (2015) *A mindfulness-based approach to addiction. Handbook of Mindfulness: Theory, Research, and Practice.* New York: Guilford Publ. pp. 387–404

Brown K., W., Ryan R.M., Loverich T.M., Biegel G.M., West A.M. Out of the armchair and into the streets: Measuring mindfulness advances knowledge and improves interventions: Reply to Grossman (2011). *Psychological Assessment* 2011; **23**(4), 1041–1046.

Brown K.W., Ryan R.M. The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. *J. Pers. Soc. Psychol.* 2003; **84**(4):822–48

Carlson EN. Overcoming the barriers to self-knowledge: mindfulness as a path to seeing yourself as you really are. *Perspect. Psychol. Sci.* 2013; **8**(2):173–86

Carlson L.E., Doll R., Stephen J., Faris P., Tamagawa R. Randomized controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer. *J. Clin. Oncol* 2013; **31**(25):3119–26

Carson J.W., Carson K.M., Gil K.M., Baucom D.H. Mindfulness-based relationship enhancement. *Behav. Ther.* 2004; **35**(3):471–94

Cherkin D.C., Sherman K.J., Balderson B.H., Cook A.J., Anderson M.L. Effect of mindfulness-based stress reduction versus cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; **315**(12):1240–49

Chiesa A., Serretti A. A systematic review of neurobiological and clinical features of mindfulness meditations. *Psychological Medicine* 2010; **40**(8): 1239–1252.

Christoff K., Gabrieli J.D.E. The frontopolar cortex and human cognition: evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology* 2000; **28**(2), 168–186.

*Cochrane Risk of Bias for quality assessment of randomized controlled trials* consultato sul sito: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm)

Craig A.D. Human feelings: why are some more aware than others? *Trends Cogn. Sci.* 2004; **8**(6): 239–241.

Craigmyle N. A. The beneficial effects of meditation: Contribution of the anterior cingulate and locus coeruleus. *Frontiers in Psychology* 2013; **4**(731), 731.

Creswell J.D. Mindfulness Interventions. *Annu. Rev. Psychol.* 2017; **68**: 491-51.

Creswell J.D., Taren A.A., Lindsay E.K., Greco C.M., Gianaros P.J. Alterations in resting-state functional connectivity link mindfulness meditation with reduced interleukin-6: a randomized controlled trial. *Biol. Psychiatry* 2016; **80**: 53–61

Creswell J.D., Way B.M., Eisenberger N.I., Lieberman M.D. Neural correlates of dispositional mindfulness during affect labeling. *Psychosomatic Medicine* 2007; **69**(6): 560–565.

Critchley H.D., Wiens S., Rotshtein P., Öhman A., Dolan R.J. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.* 2004; **7**(2), 189–195.

Davis M.C., Zautra A.J., Wolf L.D., Tennen H., Yeung E.W. Mindfulness and cognitive-behavioral interventions for chronic pain: differential effects on daily pain reactivity and stress reactivity. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2015; **83**(1):24–35

Debiec J., LeDoux J.E., Nader K. Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron* 2002; **36**: 527–538.

Desbordes G., Negi L.T., Pace T. W., Wallace B., Raison C. L., Schwartz, E. L. Effects of mindful-attention and compassion mediation training on amygdala response to emotional stimuli in an ordinary, non-meditative state. *Frontiers in Human Neuroscience* 2012; **6**: 292.

Doll A., Holzel B.K., Mulej Bratec S., Boucard C.C., Xie X., Wohlschlager A.M. Mindful attention to breath regulates emotions via increased amygdala-prefrontal cortex connectivity. *Neuroimage* 2016; **134**: 305–313.

Doll A., Holzel B.K., Boucard C.C., Wohlschlager A.M., Sorg C. Mindfulness is associated with intrinsic functional connectivity between default mode and salience networks. *Frontiers in Human Neuroscience* 2015; **9**: 461.

Eisendrath S.J., Gillung E., Delucchi K.L., Segal Z.V., Nelson J.C. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression. *Psychother. Psychosom.* 2016; **85**(2):99–110

Farb N.A., Segal Z.V., Mayberg H., Bean J., McKeon D., Fatima Z. Attending to the present: Mindfulness meditation reveals distinct neural modes of self-reference. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2007; **2**(4): 313–322.

Fleming S.M., Weil R.S., Nagy Z., Dolan,R.J., Rees G. Relating introspective accuracy to individual differences in brain structure. *Science* 2010; **329**(5998): 1541–1543.

Fox K.C., Nijeboer S., Dixon M.L., Floman J.L., Ellamil M., Rumak S.P., Sedlmeier P., Christoff K. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; **43**:48–73

Friedel S., Whittle S. L., Vijayakumar N., Simmons J. G., Byrne M. L., Schwartz O. S. Dispositional mindfulness is predicted by structural development of the insula during late adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2015; **14**:62–70.

Garland E.L., Roberts-Lewis A., Tronnier C.D., Graves R., Kelley K. Mindfulness-oriented recovery enhancement versus CBT for co-occurring substance dependence, traumatic stress, and psychiatric disorders: proximal *outcomes* from a pragmatic randomized trial. *Behav. Res. Ther.* 2016; **77**:7–16

Goldberg S.B., Wielgosz J., Dahl C., Schuyler B., MacCoon D.S., Rosenkranz M., Davidson R.J. Does the five facet mindfulness questionnaire measure what we think it does? Construct validity evidence from an active controlled randomized clinical trial. *Psychological Assessment* 2016; **28**(8): 1009–1014.

Gotink R.A., Meijboom R., Vernooij M.W., Smits M., Hunink, M.G. 8-week Mindfulness Based Stress Reduction induces brain changes similar to traditional long-term meditation practice - A systematic review. *Brain Cogn.* 2016; **108**:32-41.

Grossman P. Defining mindfulness by how poorly I think I pay attention during everyday awareness and other intractable problems for psychology's (re)invention of mindfulness: Comment on Brown et al. (2011). *Psychological Assessment* 2011; **23**(4):1034–1040.

Gusnard D.A., Raichle M.E., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature reviews.Neuroscience* 2001; **2**(10):685–694

Hatchard T., Mioduszewski O., O'Farrell E., Poulin P.A., Zambrana A., Caluyong M., Smith A.M. Neural Changes Associated With Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): Current Knowledge, Limitations, and Future Directions. *Psychology & Neuroscience* 2017; **10**:41–56

He X., Quin W., Liu Y. Age-related decrease in functional connectivity of the right frontoinsula cortex with the central executive and default-mode networks in adults from young to middle age. *Neurosci Lett* 2013; **7**(544):74-79

Herwig U., Kaffenberger T., Jancke L., Bruhl A.B. Self-related awareness and emotion regulation. *Neuroimage* 2010; **50**(2):734–741.

Higgins J. P., Altman D.G., Gotzsche P.C., Juni P., Moher D., Oxman A.D. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; **343**, d5928.

Huijbers M.J., Spinhoven P., Spijker J., Ruhe H.G., van Schaik D.J.F. Discontinuation of antidepressant medication after mindfulness-based cognitive therapy for recurrent depression: randomised controlled non-inferiority trial. *Br. J. Psychiatry* 2016; **208**:366–73

Ives-Deliperi V.L., Solms M., Meintjes E.M. The neural substrates of mindfulness: An fMRI investigation. *Social Neuroscience* 2011; **6**(3):231–242.

Jain S., Shapiro S.L., Swanick S., Roesch S.C., Mills P.J., Schwartz G.E. A randomized controlled trial of mindfulness meditation versus relaxation training: effects on distress, positive states of mind, rumination, and distraction. *Ann. Behav. Med.* 2007; **33**(1):11–21

Jensen C.G., Vangkilde S., Frokjaer V., Hasselbalch S.G. Mindfulness training affects attention or is it attentional effort? *J. Exp. Psychol. Gen.* 2012; **141**(1):106–23

Jha A.P., Morrison A.B., Dainer-Best J., Parker S., Rostrup N., Stanley E.A. Minds “at attention”: mindfulness training curbs attentional lapses in military cohorts. *PLOS ONE* 2015; **10**(2):e0116889

Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen. Hosp. Psychiatry* 1982; **4**(1):33–47

Kabat-Zinn J. (1990). *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness*. New York: Delta

Kabat-Zinn J., Massion A.O., Kristeller J., Peterson L.G., Fletcher K.E. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am. J. Psychiatry* 1992; **149**:936–43

Kabat-Zinn J. Mindfulness-based stress reduction (MBSR). *Constructivism in the Human Sciences* 2003; **8**:73–107.

Kang Y., Gruber J., Gray J.R. Mindfulness and de-automatization. *Emot. Rev.* 2013; **5**(2):192–201

Killingsworth M.A., Gilbert D.T. A wandering mind is an unhappy mind. *Science* 2010; **330**(6006):932

Kilpatrick L.A., Suyenobu B.Y., Smith S.R., Bueller J.A., Goodman T.G., Creswell D.J. Impact of mindfulness-based stress reduction training on intrinsic brain connectivity. *Neuroimage* 2011; **56**(1):290–298.

Kirk U., Gu X., Sharp C., Hula A., Fonagy P., Montague P.R. Mindfulness training increases cooperative decision making in economic exchanges: Evidence from fMRI. *Neuroimage* 2016; **138**.

Kolb B., Wishaw I.Q. (2009). *Fundamentals of human neuropsychology*. New York: Worth Publishers.

Kong F., Wang X., Song Y., Liu J. Brain regions involved in dispositional mindfulness during resting state and their relation with well-being. *Social Neuroscience* 2016; **11**(4): 331–343.

Kuyken W., Hayes R., Barrett B., Byng R., Dalgleish T. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **386**(9988):63–73

Lindquist K.A., Barrett L. F. A functional architecture of the human brain: Emerging insights from the science of emotion. *Trends in Cognitive Sciences* 2012; **16**:533–40.

Lindsay E.K., Creswell J. D. Mechanisms of mindfulness training: Monitor and Acceptance Theory (MAT). *Clinical Psychology Review* 2017; **51**, 48-59.

Ludwig D.S., Kabat-Zinn J. Mindfulness in medicine. *J. Am. Med. Assoc.* 2008; **300**(11):1350–52

Lutz A., Jha A., Dunne J. D., Saron C.D. Investigating the phenomenological matrix of mindfulness-related practices from a neurocognitive perspective. *Am. Psychol.* 2015; **70**:632–658.

Ma S.H., Teasdale J.D. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2004; **72**(1):31–40

MacCoon D.G., Imel Z.E., Rosenkranz M.A., Sheftel J.G., Weng H.Y., Sullivan J.C., Bonus K.A., Stoney C.M., Salomons T.V., Davidson R.J., Lutz A. The validation of an active control intervention for mindfulness based stress reduction (MBSR). *Behav. Res. Ther.* 2012; **50**:3–12.

Malarkey W.B., Jarjoura D., Klatt M. Workplace based mindfulness practice and inflammation: a randomized trial. *Brain. Behav. Immun.* 2013; **27**(1):145–54

Mars R.B., Neubert F.X., Noonan M.P., Sallet J., Toni I., Rushworth M.F.S. On the relationship between the ‘default mode network’ and the ‘social brain’. *Frontiers in Human Neuroscience* 2012; **6**, article 189.

Mason A.E., Epel E.S, Kristeller J., Moran P.J., Dallman M. Effects of a mindfulness-based intervention on mindful eating, sweets consumption, and fasting glucose levels in obese adults: data from the SHINE randomized controlled trial. *J. Behav. Med.* 2015; **39**(2):201–13

McCaig R.G., Dixon M., Keramantian K., Liu I., Christoff K. Improved modulation of rostralateral prefrontal cortex using real-time fMRI training and meta-cognitive awareness. *Neuroimage* 2011; **55**(3):1298–1305.

Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences* 2011; **15**(10):483–506.

Modinos G., Ormel J., Aleman A. Individual differences in dispositional mindfulness and brain activity involved in reappraisal of emotion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2010; **5**(4):369–377.

Morone N.E., Greco C.M., Moore C.G., Rollman B.L., Lane B.A. A mind-body program for older adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2016; **176**(3):329–37

Muehsam D., Lutgendorf S., Mills P.J. The embodied mind: a review on functional genomic and neurological correlates of mind-body therapies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; **73**:165-181.

Murakami H., Katsunuma R., Oba K., Terasawa Y., Motomura Y., Mishima K. Neural networks for mindfulness and emotion suppression. *PLoS ONE* 2015; **10**(6), e0128005.

Murakami H., Nakao T., Matsunaga M., Kasuya Y., Shinoda J., Yamada J. The structure of mindful brain. *PLoS ONE* 2012; **7**(9), e46377.

Mrazek M.D., Franklin M.S., Phillips D.T., Baird B., Schooler J.W. Mindfulness training improves working memory capacity and GRE performance while reducing mind wandering. *Psychol. Sci.* 2013; **24**(5):776–81

Mrazek M.D., Smallwood J., Schooler J.W. Mindfulness and mind-wandering: finding convergence through opposing constructs. *Emotion* 2012; **12**(3):442–48

Nader K., Schafe G.E., LeDoux J.E. Reply – reconsolidation: the labile nature of consolidation theory. *Nat. Rev. Neurosci.* 2000; **1**:216–219.

Ohman, A. The role of the amygdala in human fear: Automatic detection of threat. *Psychoneuroendocrinology* 2005; **30**(10), 953–958.

Ostafin B.D., Kassman K.T. Stepping out of history: Mindfulness improves insight problem solving. *Conscious. Cogn.* 2012; **21**(2):1031–36

Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman GL. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001; **98**(2):676–682.

Roemer L., Orsillo S.M. (2009) *Mindfulness and Acceptance-Based Behavioral Therapies in Practice (Guides to Individualized Evidence-Based Treatment)*. New York: Guilford Press

Rosenkranz M.A., Davidson R.J., MacCoon D.G., Sheridan J.F., Kalin N.H., Lutz A. A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain Behav. Immun.* 2013; **27**:174–84

Scheibner H.J., Bogler C., Gleich T., Haynes J.D., Bermpohl, F. Internal and external attention and the default mode network. *NeuroImage* 2017; **18**(148):381–389

Schmidt S., Grossman P., Schwarzer B., Jena S., Naumann J., Walach H. Treating fibromyalgia with mindfulness-based stress reduction: results from a 3-armed randomized controlled trial. *PAIN* 2011; **152**(2):361–69

Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Greicius M.D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2007; **27**(9):2349–2356.

Segal Z.V., Bieling P., Young T., MacQueen G., Cooke R. Antidepressant monotherapy versus sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; **67**(12):1256–64

Semple R.J. Does mindfulness meditation enhance attention? A randomized controlled trial. *Mindfulness* 2010; **1**(2):121–30

Slutsky J., Rahl H., Lindsay E.K., Creswell J.D. (2016). *Mindfulness, emotion regulation, and social threat*. In *Mindfulness in Social Psychology*, ed. JC Karremans, EK Papies. New York: Routledge.

Tang Y.-Y., Tang Y., Tang R., Lewis-Peacock J. Brief mental training reorganizes large-scale networks. *Front. Syst. Neurosci* 2017; **11**:6.

Taren A. A., Creswell J., Gianaros P. J. Dispositional mindfulness co-varies with smaller amygdala and caudate volumes in community adults. *PLoS ONE* 2013; **8**(5).

Teasdale J.D., Segal Z.V., Mark J., Ridgeway V.A., Soulsby J.M., Lau M.A. Prevention of relapse/ recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2000; **68**(4):615–23

*The Newcastle-Ottawa Scale* consultata sul sito:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

Way B.M., Creswell J.D., Eisenberger N.I., Lieberman M.D. Dispositional mindfulness and depressive symptomatology: Correlations with limbic and self-referential neural activity during rest. *Emotion* 2010; **10**(1):12–24.

Wells G.A., Shea B., O'connell D., Peterson J.E.A., Welch V., Losos M., Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000

Yang C.C., Barros-Loscertales A., Pinazo D., Ventura-Campos N., Borchardt V., Bustamante J. C. State and training effects of mindfulness meditation on brain networks reflect neuronal mechanisms of its antidepressant effect. *Neural Plasticity* 2016; 9504642.

Zeidan F., Emerson N.M., Farris S.R., Ray J.N., Jung Y., McHaffie J.G. Mindfulness meditation-based pain relief employs different neural mechanisms than placebo and sham mindfulness meditation-induced analgesia. *Journal of Neuroscience* 2015; **35**(46): 15307–15325.

Zeidan F., Johnson S.K., Diamond B.J., David Z., Goolkasian P. Mindfulness meditation improves cognition: evidence of brief mental training. *Conscious. Cogn.* 2010; **19**(2):597–605.

## ALLEGATI

*Allegato 1. NewCastle-Ottawa Scale (NOS).*

*Allegato 2. Cochrane Risk of Bias Tool (modified) for quality assessment of Ramdomized Controlled Trials.*

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### **Selection**

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source

### **Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Exposure**

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview where blind to case/control status \*
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes \*
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups \*
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

**COCHRANE RISK OF BIAS TOOL (MODIFIED) FOR QUALITY ASSESSMENT OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS**

<b>Study Validity Domains</b>	<b>Assessment*</b>
<b>1. Sequence generation:</b> Was the allocation sequence adequately generated?	Yes No Unclear
<b>2. Allocation Concealment:</b> Was the sequence generation adequately concealed before group assignments?	Yes No Unclear
<b>3. Blinding of participants and personnel:</b> Was knowledge of the allocated interventions adequately hidden from the participants and personnel after participants were assigned to respective groups?	Yes No Unclear
<b>4. Blinding of outcome assessors:</b> Was knowledge of the allocated interventions adequately hidden from the outcome assessors after participants were assigned to respective groups?	Yes No Unclear
<b>5. Incomplete outcome data:</b> Were incomplete outcome data adequately addressed?	Yes No Unclear
<b>6. Selective outcome reporting:</b> Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?	Yes No Unclear
<b>7. Other sources of bias:</b> Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Yes No Unclear
<b>Study Quality<sup>†</sup>:</b>	

\*For assessments, please refer to Judging criteria described on the next two pages.

<sup>†</sup> “Yes” in all Domains would place a study at “Low Risk of Bias”;

“No” in any of the Domains would place a study at “High Risk of Bias”;

“Unclear” in any of the domains would place the study at “Unclear Risk of Bias”