



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

Graded Exposure Therapy nei pazienti con dolore cronico

Candidato:

Ft, Sonia Lottini

Relatore:

Ft, OMT, Andrea Polli

SOMMARIO

ABSTRACT.....	3
1. INTRODUZIONE.....	4
1.1 The Fear Avoidance Model.....	6
1.2 Paura del dolore come fattore di rischio per lo sviluppo di dolore cronico.....	9
1.3 L'estinzione della paura correlata al dolore.....	10
1.4 Importanza clinica del Fear Avoidance Model.....	11
1.5 Graded Exposure Therapy.....	13
2. DESCRIZIONE DEGLI STUDI ANALIZZATI.....	16
2.1 Tabella riassuntiva.....	17
3. RISULTATI.....	21
4. CONCLUSIONI.....	25
5. BIBLIOGRAFIA.....	29

ABSTRACT

Background: Il dolore cronico di tipo muscoloscheletrico rappresenta ad oggi una problematica potenzialmente debilitante che affligge decine di milioni di persone. Stime provenienti dagli Stati Uniti indicano che almeno il 7% della popolazione ha avuto esperienza di dolore cronico muscoloscheletrico negli ultimi 12 mesi. C'è una crescente evidenza che la paura correlata al dolore sia un meccanismo che assume un ruolo importante nel favorire e mantenere la disabilità. La graded Exposure Therapy si propone come un intervento in grado di ridurre i livelli di paura sviluppati dal paziente con dolore cronico.

Obiettivi: scopo della revisione è quello di illustrare i modelli di base (fear-avoidance model) e spiegarne l'importanza dal punto di vista clinico; descrivere l'intervento Graded Exposure e valutarne l'efficacia nel dolore cronico tramite un'analisi critica della letteratura disponibile; proporre indicazioni per la ricerca futura.

Materiali e metodi: La ricerca su database elettronici è stata svolta al fine di identificare gli studi attualmente più rilevanti. I database utilizzati sono stati: PUBMED (Medline), PEDRO, CHOCRANE e WEB OF SCIENCE. Le parole chiave utilizzate nella ricerca sono state "graded exposure", "graded exposure therapy", "exposure therapy" e "pain".

Risultati: Gli studi ritenuti maggiormente interessanti ai fini di un'analisi critica della letteratura sono risultati 12 di cui 5 RCT, 2 crossover studies, 1 RCT+crossover, 1 quasi-experimental clinical trial, 3 replicated single case studies. Gran parte degli studi selezionati facevano riferimento a una popolazione affetta da LBP. Solo 4 studi analizzavano soggetti che presentavano dolore di altra origine (CRPS-1, neck pain, upper extremity pain, WAD). Dall'analisi degli studi emergono risultati a favore del trattamento Graded Exposure come intervento in caso di dolore cronico. Emergono inoltre prove incoraggianti riguardo alla sua utilità in pazienti in fase acuta/subacuta.

Conclusioni: I risultati ottenuti mostrano che la Graded Exposure Therapy rappresenta una valida opzione di trattamento in caso di dolore cronico, nonostante ad oggi la letteratura a riguardo sia costituita ancora da pochi studi o da studi di bassa qualità. Scopo della ricerca futura dovrebbe essere verificare ulteriormente l'efficacia della Graded exposure e valutarne l'applicabilità già in fase iniziale di trattamento, con studi volti a indagare quanto un intervento basato sul modello fear-avoidance possa aiutare nella prevenzione della disabilità e dell'esacerbazione dei sintomi, riducendo la paura correlata al dolore e l'evitamento, al fine di evitare la cronicizzazione del problema.

1. INTRODUZIONE

Il dolore cronico di tipo muscoloscheletrico (CMP) rappresenta una problematica potenzialmente debilitante che affligge decine di milioni di persone e causa una spesa di miliardi di dollari impiegati in costi sanitari annuali e perdita della produttività (*Blyth et al., 2001; Gatchel, 2004; Strassel, 2006*).

Stime provenienti dagli Stati Uniti indicano che almeno il 7% della popolazione ha avuto esperienza di dolore cronico muscoloscheletrico negli ultimi 12 mesi (*McWilliams, Cox & Enns, 2003*) per un costo annuale di circa 100 miliardi di dollari (*Weisberg & Villancourt, 1999*). Molte persone affette da CMP sono solite effettuare visite mediche frequenti, in alcuni casi sono sottoposte a valutazioni mediche inappropriate e spesso si assentano da lavoro e smettono di svolgere attività a causa dei propri sintomi (*Spengler et al., 1986*). Questi soggetti sono inoltre considerati ad alto rischio per lo sviluppo di comorbidità di tipo psichiatrico, in particolar modo ansia e depressione (*Asmundson et al., 2002*).

Dato l'impatto del CMP, non è sorprendente che nel corso degli anni siano state sviluppate numerose tipologie di intervento al fine di alleviare la sintomatologia dolorosa e quella psicologica associata.

Affinchè i trattamenti per il dolore cronico possano essere considerati efficaci, e gli effetti dei trattamenti possano essere mantenuti, è necessario individuare i fattori che possono contribuire allo sviluppo e al mantenimento della cronicità e della disabilità.

La ricerca attuale punta sull'interazione complessa e dinamica tra variabili biologiche, psicologiche e sociali che influenzano il mantenimento della malattia, tanto che gli attuali approcci di trattamento riconoscono la necessità di lavorare in un contesto biopsicosociale (*Turk et al., 2002*).

C'è una crescente evidenza che la paura correlata al dolore sia un meccanismo particolarmente interessante e che assuma un ruolo importante nel favorire e mantenere la disabilità correlata al dolore (*Vlaeyen et al., 1995b; Linton et al., 2000a; Fritz et al., 2001; Vlaeyen et al., 2001; Peters et al., 2005; Vlaeyen et al., 2002b*).

La paura correlata al dolore fa riferimento al modo in cui un individuo crede che certi movimenti o azioni risulteranno in un incremento del dolore o nell'esacerbazione di un infortunio associato a dolore (*Vlaeyen et al., 1995a*) che è solitamente accompagnato ad un evitamento di questi movimenti o attività (*Lethem et al., 1983; Phillips, 1987*).

Una riduzione delle attività può condurre all'instaurarsi di un circolo caratterizzato da decondizionamento fisico, riduzione della self-efficacy, e sentimenti negativi (*Crombez et al., 1999*), che può determinare un impatto dannoso sia sul sistema muscoloscheletrico che in quello cardiovascolare (*Bortz, 1984*), sino a determinare un ulteriore peggioramento del dolore e ad un ancor maggiore evitamento delle attività.

Tale circolo, chiamato “fear-avoidance” (*Lethem et al., 1983*) è pensato per essere mantenuto sia dalla riduzione dell'ansia che proviene dall' “evitamento di successo” di un'attività ritenuta minacciosa, che dall'ulteriore incremento della paura correlata al dolore determinata dal fatto che il soggetto consente a se stesso poche opportunità di mettere alla prova le proprie credenze riguardo alle conseguenze di determinati movimenti (*Biliokas et al., 2007*).

Sulle basi poste del fear-avoidance model, Vlaeyen et al. hanno utilizzato una serie di single case studies per introdurre un nuovo tipo di trattamento chiamato “graded exposure in vivo” utile alla riduzione della paura correlata al dolore presente nei pazienti con dolore cronico (*Vlaeyen et al., 1999, 2001, 2002a*).

La graded exposure in vivo (GEXP), che è già apparsa efficace in ambito psicologico nel trattamento delle fobie, richiede al paziente un confronto graduale con attività che normalmente tende ad evitare poiché convinto che quella determinata azione possa causargli dolore, sofferenza e/o reinfornio (*Leonhardt et al., 2016*).

Questa revisione ha lo scopo di descrivere i principali modelli di fear-avoidance e spiegarne l'importanza dal punto di vista clinico in base alla loro stretta correlazione con dolore cronico e disabilità; definire cosa si intende per Graded Exposure Therapy e valutarne l'efficacia nel trattamento del dolore cronico tramite un'analisi critica della letteratura disponibile; proporre indicazioni per migliorare la ricerca in quest'ambito.

1.1 THE FEAR AVOIDANCE MODEL

È ormai da tempo riconosciuta la visione del dolore come processo complesso, multidimensionale, dove i fattori psicosociali svolgono un ruolo di fondamentale importanza (*Gatchel and Turk, 1996*).

Ad ogni modo risulta difficile specificare chiaramente il meccanismo attraverso il quale il dolore acuto si trasforma in dolore cronico; ed è così che l'introduzione del cosiddetto "Fear-Avoidance Model" ha rappresentato un buon tentativo di spiegazione (*Vlaeyen & Linton, 2000*).

Il termine "fear-avoidance" applicato al campo del dolore è apparso per la prima volta in un articolo scritto da Lethem et al. Nel 1983. Gli autori descrissero un modello il cui scopo era quello di spiegare come la paura del dolore (fear of pain) e l'evitamento (avoidance) provocassero il perpetuarsi dei comportamenti e delle esperienze dolorose nonostante l'assenza di una patologia organica dimostrabile. Tale concetto è stato successivamente rielaborato ed ampliato nella review pubblicata nel 2000 da Vlaeyen e Linton.

I principali modelli di paura-evitamento che conosciamo sono due:

- **The 'Activity' avoidance model**

Questo modello fa riferimento al processo durante il quale ad uno stimolo neutro viene attribuito un significato negativo. La persona impara a prevedere eventi all'interno del proprio ambiente. Una lesione innesca una risposta automatica, ad esempio un incremento della tensione muscolare, attivazione del sistema ortosimpatico e insorgenza di ansia e paura. Uno stimolo esterno potrebbe, attraverso il condizionamento elicitare una risposta simile, che può avvenire attraverso l'esperienza diretta del soggetto, tramite informazioni ricevute o solamente tramite l'osservazione (*Vlaeyen & Linton, 2000*).

Per esempio, un giocatore di tennis che sperimenta un dolore lancinante alla schiena durante una partita potrebbe iniziare ad evitare il tennis. Tramite l'apprendimento di tipo associativo un stimolo neutro (incondizionato), che si è presentato in passato, può trasformarsi in uno stimolo condizionato (CS), acquistando un nuovo significato "predittivo", essendo associato causalmente o funzionalmente allo stimolo incondizionato (US) (*Hermans et al., 2006*).

Questo è quello che accade nel paradigma del condizionamento classico; si viene a creare un'associazione tra "gioco tennis" (CS) e "dolore lancinante" (US).

Il CS non solo sollecita il ricordo dell'US ("durante quella partita ho avuto un dolore lancinante alla schiena") ma crea anche un'aspettativa dell'US ("se gioco a tennis, avrò nuovamente dolore"). A causa dell'associazione CS-US il pensiero di giocare a tennis crea quindi una risposta di evitamento (risposta condizionata, CR) (Smeets *et al.*, 2010).

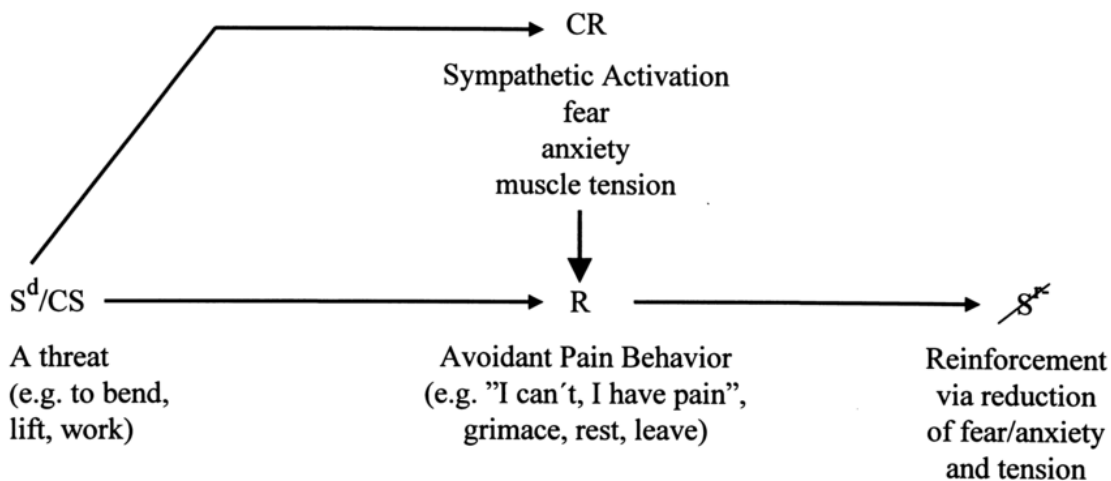


Fig.1. "The Activity Avoidance Model". **CS**: stimolo condizionato; **CR**: risposta condizionata; **R**: risposta; **S^R**: rinforzo della risposta di evitamento.

- **The "Fear-Avoidance" Model of Pain**

Facendo riferimento ai lavori precedenti, (Lethem *et al.*, 1983; Philips, 1987; Waddel *et al.*, 1993) Vlaeyen *et al.* (1995a) e Vlaeyen & Linton (2000) proposero un modello cognitivo-comportamentale per il CLBP (chronic low back pain) che è diventato noto come Fear-avoidance model (FAM).

Questo particolare modello fornisce una spiegazione sul perché CLBP e disabilità associata si sviluppino in una parte tra coloro che sperimentano un LBP acuto. Il principio alla base di questo modello è che il modo in cui il dolore viene interpretato può condurre a due "pathways" differenti. Quando il dolore acuto viene percepito come non minaccioso, i pazienti sono propensi a mantenere l'impegno nello svolgimento delle attività quotidiane, attraverso le quali viene promosso il recupero funzionale. Al contrario, potrebbe instaurarsi un circolo vizioso, nel caso in cui al dolore venga data una valenza catastrofica.

Questa interpretazione disfunzionale determina l'origine del dolore correlato alla paura e di corrispettivi comportamenti "safety" come evitamento/fuga e ipervigilanza, che possono

essere considerati adattivi durante la fase acuta ma che paradossalmente aggravano il problema in caso di dolore duraturo.

Le conseguenze che si possono sviluppare a lungo termine, come disabilità e disuso, a loro volta potrebbero abbassare la soglia alla quale successivamente il dolore potrebbe essere percepito.

Spesso i termini paura e ansia vengono utilizzati in maniera intercambiabile in relazione al dolore; sebbene a livello teorico la differenza sia chiara (paura: reazione ad un pericolo reale; ansia: reazione ad un pericolo percepito, non reale), nel contesto clinico risulta difficile mantenere la distinzione, soprattutto in caso di dolore cronico in cui lo stimolo minaccioso (dolore) è presente costantemente.

Asmundson et al. (2004) provarono a creare una differenziazione tra ansia e dolore e proposero un aggiornamento del fear-avoidance model. In questo modello aggiornato non si aveva più un link diretto tra paura ed evitamento, in quanto come da definizione non si può evitare una minaccia che è già presente; venne quindi aggiunto un “anxiety pathway” per l’anticipazione del dolore al “fear pathway” per la presenza del dolore.

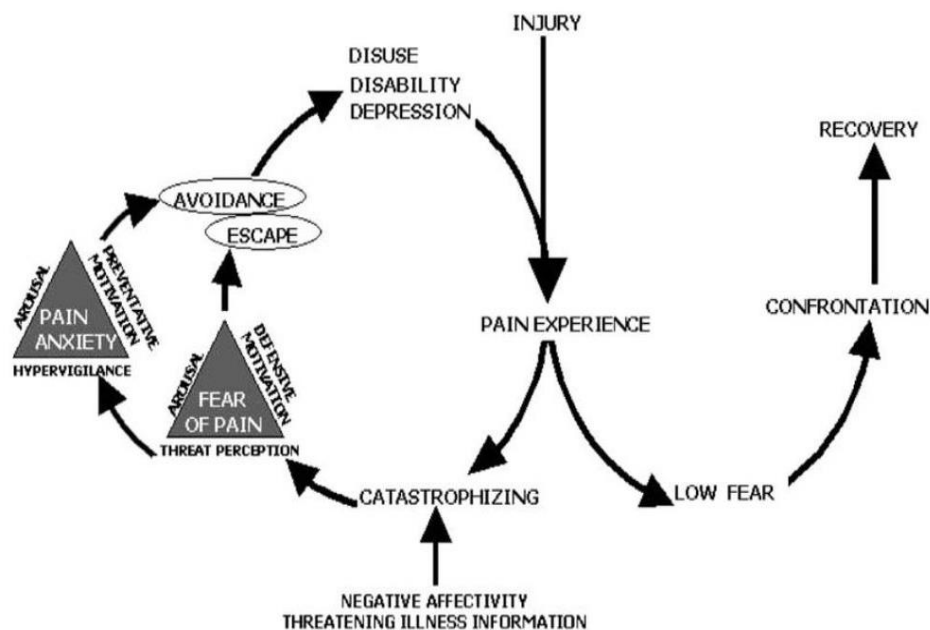


Fig.2. “The Fear Avoidance Model”, versione aggiornata con “Anxiety pathway” (Asmundson et al., 2004)

1.2 PAURA DEL DOLORE COME FATTORE DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI DOLORE CRONICO

In pazienti con LBP acuto sono emerse associazioni tra paura correlata al dolore e diminuzione della partecipazione nelle attività della vita quotidiana (*Buer & Linton, 2002*), maggiore disabilità percepita (*Gheldof et al., 2006; Grotle et al., 2004; Swinkels-Meewisse et al., 2003, 2006a, 2006b*), maggiore perdita di lavoro (*Grotle et al., 2004*), aumento della frequenza di giorni di malattia (*Gheldof et al., 2005*) e peggioramento della performance nelle attività di sollevamento (*Swinkels-Meewisse et al., 2006a*). Date queste associazioni con un comportamento caratterizzato da fuga/evitamento in atto già durante la fase acuta, la paura correlata al dolore potrebbe contribuire allo sviluppo di dolore cronico.

Picavet et al. Nel 2002 mostrarono che un aumento delle componenti di paura correlata al dolore e catastrofizzazione durante la fase acuta determinano un aumento del rischio di sviluppare in futuro CLBP e disabilità. Di conseguenza in pazienti con LBP acuto è stato mostrato che elevata paura correlata al dolore in fase iniziale (*Swinkels-Meewisse et al., 2006c*), convinzioni di fear avoidance riguardo al lavoro (*George et al., 2005*), o incremento dei livelli di paura correlata al dolore all'inizio di un nuovo episodio (*Sieben et al., 2002*) sono predittivi per un successivo alto livello di disabilità. Un aumentato livello iniziale di paura correlata al dolore è associato ad una ridotta probabilità di ritorno a lavoro e ad una maggiore probabilità di assenza per malattia (*Boersma and Linton, 2005b; Fritz et al., 2001; Storheim et al., 2005*), alla ricorrenza di episodi di LBP e alla ricerca di cure nei successivi quattro anni (*Burton et al., 2004*).

Due studi hanno individuato solo un piccolo contributo da parte della paura correlata al dolore durante la fase acuta (*Boersma and Linton, 2005a; Sieben et al., 2005a*), mentre uno studio non ha trovato un'associazione tra paura correlata al dolore e futura disabilità (*Sieben et al. 2005b*). Ad ogni modo nello studio di Sieben et al. (2005b) pazienti con elevati livelli di paura risultavano poco rappresentati, e questo potrebbe aver determinato una sottostima nei risultati.

1.3 “L’ESTINZIONE” DELLA PAURA CORRELATA AL DOLORE

L’estinzione è la riduzione di una risposta condizionata alla paura come risultato di un’esposizione ripetuta ad un CS (conditioned stimulus) in assenza di un US (unconditioned stimulus). Nella paura correlata al dolore questo implica che un paziente sia esposto a movimenti ed a attività senza le conseguenze “minacciose” in termini di dolore, paura o reinfornio.

La conoscenza di circostanze che facilitano o ostacolano l’estinzione può aiutare ad individuare trattamenti che possano massimizzare i risultati a breve termine e favorirne il mantenimento a lungo termine (*Hermans et al., 2006*).

Generalmente si ha un’asimmetria marcata tra la facilità con cui avviene l’acquisizione della paura, comparata alla difficoltà con cui si ottiene invece l’estinzione. Per esempio, per imparare che piegarsi in avanti provoca dolore è necessaria solitamente un’unica esperienza che determina la creazione di un’associazione di tipo CS-US. L’estinzione di questo tipo di associazione risulta essere molto più difficoltosa.

In precedenza l’estinzione era vista come la dimenticanza dell’associazione tra CS e US, in quanto il CS (l’attività) si presentava in assenza dell’US (la rappresentazione catastrofica del dolore), da questo risultava una riduzione della risposta paurosa (CR) quando di presentava un CS.

Ci sono sempre più consensi a sostegno dell’ipotesi che l’estinzione non sia il risultato di un semplice disapprendimento dell’associazione tra CS e US (*Bouton et al., 1991*).

Evidenze dimostrano l’avvenimento di una nuova forma di apprendimento in grado di modificare l’associazione tra CS-US, in modo tale che il CS non sia più in grado di segnalare un evento avverso e che quindi possa inibire la risposta di paura.

L’esposizione al CS senza l’esperienza dell’US crea quindi un’eccezione alla regola e va a competere con l’associazione precedente (*Crombez et al., 2002*). L’estinzione può quindi essere vista come un apprendimento aggiuntivo in un contesto particolare in cui l’associazione CS-US non esiste. Perciò risulta difficile generalizzare l’estinzione della paura in contesti differenti (altre tipologie di attività), ed è quindi probabile che ci possano essere delle ricadute (*Bouton, 2002*) (*Mineka et al.2006*).

1.4 IMPORTANZA CLINICA DEL FEAR AVOIDANCE MODEL

L'introduzione del concetto fear avoidance cosa ha determinato dal punto di vista clinico? Tenendo presente che una percentuale relativamente piccola di pazienti con CLBP è responsabile del 75-90% dei costi sociali (*Van Tulder et al. 1995*), l'identificazione precoce dei pazienti a rischio di diventare disabili potrebbe condurre ad interventi più efficaci al fine di ridurre il livello di disabilità e i costi associati (*Linton 1998*).

La paura correlata al dolore ed in particolare la paura del movimento/(re)infortunio, devono essere considerati i principali fattori di rischio.

La paura correlata al dolore potrebbe costituire un aspetto essenziale in una rapida valutazione degli aspetti psicosociali "yellow flags". Il FABQ (Fear and Avoidance Beliefs Questionnaire), la PASS (Pain Anxiety Symptoms Scale) e la TSK (Tampa Scale of Kinesiophobia) hanno le potenzialità per individuare un sottogruppo di pazienti affetti da mal di schiena i cui livelli di disabilità potrebbero essere determinati principalmente dalla paura correlata al dolore e non dall'intensità del dolore o dallo stato biomedico (biomedical status). Per questo sottogruppo un precoce intervento cognitivo-comportamentale potrebbe essere garantito.

In linea con l'idea di personalizzare il trattamento in base alle caratteristiche specifiche del paziente (*Vlaeyen & Morley, 2005*), è stato dimostrato che l' "usual care" suggerito dal medico generico risulta essere poco appropriato nei casi di dolore associato a catastrofizzazione, mentre un minimo intervento focalizzato sui fattori di rischio per la cronicizzazione sembra essere più appropriato in caso di elevata fear avoidance (*Jellema et al, 2006*).

Un altro studio mostra un trattamento costituito da educazione riguardo a paura ed evitamento in aggiunta ad esercizio graduale (graded exercise), che risulta avere successo nella riduzione della disabilità se comparato all' usual care in pazienti con LBP acuto associato ad alti livelli di fear avoidance, ma che risulta controproducente in pazienti con LBP acuto e bassi livelli di fear avoidance (*George et al., 2003*). Potrebbe dunque essere che la presenza di fear avoidance peggiorerebbe l'outcome in caso di applicazione dell'usual treatment, mentre un trattamento più cognitivo-comportamentale fallirebbe in caso di assenza di paura correlata al dolore.

Si sono quindi sviluppate varie tipologie di trattamento di tipo cognitivo-comportamentale volte a modificare le convinzioni e ad incrementare la partecipazione dei pazienti allo svolgimento di attività (*Guzman et al., 2001; Morley et al., 1999; van Tulder et al., 2000*).

Questi studi hanno mostrato che l'efficacia di programmi più cognitivi nel ridurre la disabilità era associata alla diminuzione del pain catastrophizing (*Burns et al., 2003; Smeets et al., 2006; Spinhoven et al., 2004; Sullivan & Stanish, 2003; Sullivan et al., 2005*). Per esempio è stato dimostrato che un breve intervento cognitivo-comportamentale aveva successo in termini di riduzione della fear avoidance e per la diminuzione del rischio di proseguimento del dolore, anche più di quello che è considerato un buon tasso di recupero spontaneo per il LBP acuto (*Linton & Ryberg, 2001*).

L'associazione tra dolore correlato alla paura e l'efficacia dei trattamenti è supportata inoltre da una breve sessione educativa.

Come è stato precedentemente dimostrato (*Burton et al., 1999; Moore et al., 2000; Symonds et al., 1995*) una semplice campagna educativa che comprenda il consiglio di mantenersi attivi e scoraggi interventi di tipo medico, ha provocato una riduzione duratura in termini di fear avoidance all'interno della comunità, e una riduzione di richieste di risarcimento da parte degli operai a causa di LBP (*Buchbinder et al., 2001; Buchbinder and Jolley, 2005*). L'insieme dei risultati ottenuti suggerisce che programmi di tipo cognitivo-comportamentale associati a brevi sessioni educative possono effettivamente ridurre i livelli di disabilità, risultato che potrebbe essere dovuto ad una riduzione delle credenze di fear avoidance e ad una riduzione della catastrofizzazione.

La paura correlata al dolore potrebbe dunque essere un obiettivo essenziale per un intervento di successo. L'Exposure in vivo, che rappresenta un esempio di trattamento idiosincratico pensato per coloro che presentano livelli elevati di paura correlata al dolore, potrebbe quindi essere uno dei trattamenti più adatti allo scopo di raggiungere la maggior riduzione significativa possibile di paura correlata al dolore e di disabilità associata (*Leeuw et al. 2008*).

1.5 GRADED EXPOSURE THERAPY

L'Exposure Therapy è un trattamento, inizialmente utilizzato in ambito psicologico, sviluppato al fine di aiutare le persone a confrontarsi con le proprie paure.

Quando le persone sono spaventate per qualcosa, tendono ad evitare oggetti, attività o situazioni ritenute paurose. Sebbene questo evitamento possa essere considerato utile nel ridurre il livello di paura nel breve termine, a lungo termine potrebbe invece portare ad un incremento della paura percepita.

In queste situazioni uno psicologo potrebbe raccomandare un programma di Exposure Therapy al fine di aiutare il soggetto a rompere il pattern di paura/ evitamento. In questo tipo di terapia, gli psicologi creano un ambiente sicuro nel quale possono “esporre” i pazienti a cose di cui sono spaventati e che quindi evitano. L'esposizione ad oggetti, attività o situazioni in un ambiente sicuro aiuta infatti a ridurre la paura e l'evitamento.

È stata scientificamente dimostrata l'efficacia dell'Exposure Therapy nel trattamento di problematiche di ambito psicologico quali fobie, attacchi di panico, ansia sociale, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo da stress post traumatico, ansia generalizzata.

Esistono varie tipologie di Exposure:

- Exposure in vivo: consiste nel confrontarsi direttamente con l'oggetto, la situazione o l'attività ritenuta minacciosa; per esempio un soggetto con paura dei serpenti può essere istruito a maneggiare un serpente, o un soggetto affetto da fobia sociale può essere istruito a tenere un discorso in pubblico.
- Imaginal Exposure: consiste nell'immaginare l'oggetto, l'attività o la situazione che il soggetto ritiene essere minacciosa. Per esempio ad un paziente affetto da disturbo da stress post traumatico potrebbe essere richiesto di ricordare e descrivere la propria esperienza traumatica in modo da ridurre la sensazione di paura ad essa correlata.
- Virtual Reality Exposure: In caso l'Exposure in Vivo non possa essere utilizzata, questa può essere sostituita con l'utilizzo della tecnologia virtuale (in vitro). Per esempio nel caso in cui un paziente riferisca paura di volare è possibile riprodurre un volo aereo virtuale all'interno di un normale ufficio grazie all'uso di immagini, suoni, odori tipici di un qualsiasi volo aereo.

- Interoceptive Exposure: consiste nel portare deliberatamente il paziente a provare sensazioni innocue, che vengono da lui percepite come minacciose. Per esempio ad un soggetto affetto da attacchi di panico potrebbe essere richiesto di correre per incrementare la frequenza cardiaca (cosa che accade durante l'attacco di panico) in maniera da familiarizzare con la sensazione e capire che non rappresenta un pericolo.

L'Exposure Therapy può essere applicata in vari modi, tra cui:

- Graded Exposure: viene aiutato il paziente a costruire una gerarchia delle attività ritenute paurose, nella quale gli oggetti, le attività o le situazioni vengono classificate in base al livello di difficoltà. L'Exposure comincerà dalle attività considerate lievemente/moderatamente difficili per poi progredire verso le attività più complesse.
- Flooding: dopo aver stabilito la gerarchia delle attività, l'esposizione ha inizio a partire dalle attività/oggetti/situazioni ritenuti più minacciosi.
- Systematic Desensitization: in alcuni casi l'Exposure può essere abbinata a esercizi di rilassamento al fine di rendere le attività/oggetti/situazioni paurose più gestibili da parte del paziente (*American Psychological Association, n.d.*).

Evidenze scientifiche suggeriscono la Graded Exposure in vivo (GEXP) come trattamento efficace per la gestione del dolore cronico e nello specifico utile alla riduzione della paura correlata al dolore, della catastrofizzazione e della disabilità (*Grotle et al., 2004; Turner et al., 2002; Vlaeyen et al., 1995b*).

Come già sperimentato in ambito psicologico, il programma ha inizio con la definizione da parte del paziente di una gerarchia di attività ritenute "minacciose", con le quali dovrà successivamente confrontarsi gradualmente attraverso "esperimenti comportamentali" finalizzati ad eliminare le credenze errate sviluppate dai pazienti nei confronti del proprio dolore (*Grotle et al., 2004*).

La definizione della gerarchia di attività spesso viene effettuata tramite l'uso della Photograph Series of Daily Activities (PHODA), ovvero 100 fotografie relative ad attività della vita quotidiana che il paziente deve ordinare in base al livello di paura che l'attività è in grado di suscitargli.

Le gerarchie stabilite sono idiosincratiche ad ogni individuo e sono associate a credenze individuali riguardo alla potenziale minaccia delle varie attività elencate.

Attraverso l' esposizione graduale ad attività precedentemente evitate, i pazienti diventano capaci di modificare la loro interpretazione catastrofica del dolore e le loro aspettative riguardo al danno, arrivando così ad ottenere una diminuzione dei livelli di paura ed un miglioramento della capacità funzionale (*Grotle et al., 2004; Heuts et al., 2004; Somers et al., 2009; Sullivan et al., 2009; Turner et al., 2002*).

Un numero crescente di studi clinici e di trials clinici randomizzati dimostrano l'utilità della Graded Exposure nella riduzione della paura correlata al dolore, della catastrofizzazione e della disabilità in soggetti con CLBP in cui è presente una componente di paura (*Boersma et al., 2005a; Crombez et al., 2012; de Jong et al., 2005a; Leeuw et al., 2008; Linton et al., 2008; Vlaeyen et al., 2001; Vlaeyen et al. 2002a; Woods et al., 2008*).

Ulteriori studi supportano l'efficacia della GEXP, dimostrando che pazienti con CLBP messi a confronto con un'attività fisica "stressante" sono portati a correggere rapidamente la loro sovrapposizione riguardo al concetto di dolore/minaccia associato ad un'attività fisica specifica (*Crombez et al., 2002; Goubert et al., 2002, 2005a, 2005b; Trost et al., 2008*).

2. DESCRIZIONE DEGLI STUDI ANALIZZATI

La ricerca su database elettronici è stata svolta al fine di identificare gli studi attualmente più rilevanti. La ricerca è stata condotta sui seguenti database senza limitazioni temporali: PUBMED, PEDRO, COCHRANE e WEB OF SIENCE.

Le parole chiave utilizzate nella ricerca sono state: graded exposure, graded exposure therapy, exposure therapy e pain. I termini MESH sfruttati per la ricerca nei vari database che li utilizzano sono stati: physical therapy specialty, physical therapy modalities, treatment outcome, implosive therapy, virtual reality exposure therapy, pain e pubmed.

I termini NON MESH utilizzati sono stati: graded exposure, graded exposure therapy, exposure therapy e pain.

La ricerca nei vari database ha prodotto un totale di 1310 risultati.

Ai fini della revisione sono stati selezionati studi che prevedono la Graded Exposure come opzione di intervento riabilitativo in pazienti affetti da dolore in fase sub-acuta/cronica. Sono stati selezionati studi in cui la GEXP viene direttamente confrontata con altre tipologie di trattamento o con gruppi di controllo (Waiting list).

Gli studi ritenuti maggiormente interessanti ai fini di un'analisi critica della letteratura sono risultati 12.

2.1 TABELLA RIASSUNTIVA

<i>Trial</i>	<i>N</i>	<i>Età partecipanti, durata dei sintomi</i>	<i>Disegno dello studio e tipo di intervento</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Risultati/Conclusioni</i>
Leeuw et al. 2008	85	Età: 18-65 anni Durata sintomi (CLBP): > 12 settimane	RCT EG1: GEXP EG2: GA	Dolore: MPQ Disabilità: QBPDS Catastrofizzazione: PCS Percezione attività dolorose: PHODA	6 mesi	A 6 mesi dal termine del trattamento GEXP risulta essere un trattamento efficace ma non più della GA in pazienti con CLBP. GEXP si rivela significativamente superiore nella riduzione della catastrofizzazione ($p<0.01$) e nella alterata percezione delle attività dolorose ($p<0.001$)
Woods et al. 2008	88	Età: 18-65 anni Durata (CLBP): non specificata	RCT EG1: GEXP EG2: GA CG: lista di attesa	Pain: SF-MPQ Disabilità: PDI Catastrofizzazione: PCS Chinesiofobia: TSK Fear avoidance: FABQ Ansia e depressione: HADS Self-efficacy: PSEQ Ansia correlata al dolore: PASS-20	4 settimane	EG1 mostra miglioramenti significativi in termini di paura di movimento ($p=0.004$) – fear avoidance beliefs($p=0.019$)- ansia correlata al dolore ($p=0.046$) – self efficacy ($p=0.049$)se comparato al EG2; mostra inoltre miglioramenti significativi in termini di fear avoidance beliefs ($p=0.020$) - ansia correlata al dolore – paura del movimento ($p=0.011$)- catastrofizzazione ($p=0.15$)- ansia e depressione ($p=0.010$) rispetto al CG. I miglioramenti erano mantenuti al follow up ad un mese.
George et al. 2010	33	Età: 45.8(10.3) Durata (CLBP): non specificata	Quasi-experimental clinical trial G1: physical therapy + graded exercise G2: physical therapy + GEXP	Intensità del dolore: VAS Disabilità: ODQ Paura del dolore: FPQ-III Fear avoidance beliefs: FABQ Chinesiofobia: TSK Catastrofizzazione: CSQ Sintomi depressivi: BDI	3 o 5 settimane (a seconda del soggetto)	In entrambi i gruppi si è evidenziato un miglioramento significativo ($p<0.01$) in termini di riduzione di dolore e di disabilità. Inoltre è stato osservato che una riduzione dei sintomi depressivi era associata ad una riduzione dell'intensità del dolore mentre una ridotta catastrofizzazione era associata a riduzione della disabilità.

<i>Trial</i>	<i>N</i>	<i>Età partecipanti, durata dei sintomi</i>	<i>Disegno dello studio e tipo di intervento</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Risultati/Conclusioni</i>
De Jong et al.2005	8	Età: 40(10.20) Durata dei sintomi (CRPS-1): 3.0(1.1) anni	Replicated single case GEXP: Fase 1: educazione Fase 2: esposizione graduale	CRPS-I : RASQ, WSQ Chinesiofobia: TSK Paura di movimento: PHODA Dolore: VAS Catastrofizzazione: PCS	6 mesi	GEXP determina una sostanziale riduzione dei livelli di self-reported pain-related fear, dell'intensità del dolore, disabilità ($p<0.0001$) e delle self-reported abnormalities (p post GEXP=0.04) (p follow up = 0.039).
De Jong et al. 2005	6	Età: tra 18 e 65 Durata dei sintomi (LBP): almeno 6 mesi	Replicated single case G1: Education + GEXP G2: Education + operant GA	Dolore: VAS Chinesiofobia: TSK Ansia correlata al dolore: PASS Catastrofizzazione PCS Ipervigilanza: PVAQ	6 mesi	Entrambi i gruppi mostrano un miglioramento successivamente alla fase educativa; ma miglioramenti significativi ($p<0.05$) si hanno solo a seguito dell'introduzione della GEXP. Tali miglioramenti vengono mantenuti al follow up a 6 mesi ($p<0.05$)
Robinson et al. 2013	191	Età: IB(G1): 35.1(12.0) DD(G2): 40.4(12.4) ET(G3): 36.4(12.2) Durata (subacute whiplash): circa 3 mesi	RCT IB(G1): informational booklet DD(G2): IB+discussione didattica ET(G3): IB+exposure therapy	Disabilità: NDI Dolore: MPI Depressione: CES-D Self-Efficacy: CPSS Pain related-anxiety: PASS PSTD: PCLC Fear of movements: PFAcS-C	Fine trattamento (6 settimane)	A termine del trattamento ET(G3) mostra una riduzione significativa dell'intensità del dolore in confronto a IB(G1) (media= 1.5 vs 2.3, $p<0.001$, $d=0.6$) e a DD(G2) (media= 1.5 vs 2.0, $p=.039$, $d=0.6$). La riduzione della paura è risultato il più importante predittore di miglioramento in termini di NDI ($\beta=0.30$, $p<.001$) seguita dalla riduzione del dolore ($\beta=0.20$, $p<.003$) e depressione ($\beta=0.18$, $p<.004$).

<i>Trial</i>	<i>N</i>	<i>Età partecipanti, durata dei sintomi</i>	<i>Disegno dello studio e tipo di intervento</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Risultati/Conclusioni</i>
Biliokas et al. 2007	143	Età: 45.3(9.8) Durata sintomi (Chronic pain): > 6 mesi	RCT EG1: PMG EG2: GEXP + PMG CG: waiting list	Intensità dolore: VAS Fear of movement: TSK Pain self efficacy: PSEQ Pain disability: PDI Depression/anxiety: DASS Activity level: ACTIV Mobility: 6MWT	Più di 8 settimane (totale di 66.5 h per gruppo)	Non si è evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra EG1 ed EG2. Entrambi i gruppi di trattamento hanno mostrato miglioramenti significativi se comparati alla waiting list in termini di intensità del dolore (p= 0.032), fear of movement (p= 0.016), pain self-efficacy (p=0.001), livelli di attività (p= 0.043) e depressione (p<0.000)
George et al. 2008	108	Età: 15-60 Durata sintomi (LBP): 1-24 settimane (acuto/subacuto)	RCT EG1: TBC (treatment – based classification) EG2: TBC+ GA (graded activity) EG3: TBC+GEXP	Disabilità: ODQ Fear-avoidance: FABQ Catastrofizzazione: PCS Impairment dovuto a LBP: PIS	6 mesi (tramite mail)	Non si sono evidenziate differenze significative nei 3 gruppi (sia a 4 sett che a 6 mesi) in termini di riduzione di disabilità, intensità del dolore, catastrofizzazione e impairment fisico. GX+TBC ha mostrato un risultato migliore in termini di riduzione di fear avoidance solo a 6 mesi (p<0.01).
Vlaeyen et al. 2001	4	Età: 18–65 Durata dei sintomi (LBP cronico): >5 anni	Crossover study EG1: 1° GEXP, 2° GA EG2: 1° GA, 2° GEXP	Disabilità: RMDQ-24) Catastrofizzazione: PCL-pain catastrophizing Intensità dolore: VAS Chinesiofobia: TSK - PHODA	2 mesi	Miglioramenti per Paura del movimento, paura del dolore e catastrofizzazione del dolore (eccetto soggetto 3) quando GEXP viene introdotta (p< 0.05 - p < 0.001), ma autore suggerisce che sia dovuto all'aumento delle conoscenze.

<i>Trial</i>	<i>N</i>	<i>Età partecipanti, durata dei sintomi</i>	<i>Disegno dello studio e tipo di intervento</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Risultati/Conclusioni</i>
Vlaeyen et al. 2002	6	Età: 18–60 anni Durata dei sintomi (LBP cronico): >24 settimane	Crossover study EG1: 1° GEXP, 2° GA EG2: 1° GA, 2° GEXP	Dolore: VAS Disabilità: RMDQ Paura del movimento: TSK, PHODA Ipervigilanza: PVAQ	12 settimane; 12 mesi	Solo l'esposizione alla GEXP ha determinato un miglioramento nella paura del movimento, paura del dolore e nella catastrofizzazione del dolore ($p < 0,05 - p < 0,001$). Anche l'intensità del dolore si è ridotta in modo statisticamente significativo ($p < 0,05 - p < 0,001$) quando la GEXP era introdotta.
Linton et al. 2008	46	18–60 years Durata dei sintomi: Non specificata	RCT + crossover WTC EG1: GEXP+TAU EG2: WTC+TAU EG3: (after WTC+TAU) GEXP+TAU	Paura del dolore: TSK Catastrofizzazione: PCS Paura del movimento: PHODA Disabilità: QBPDS, OREBRO Dolore: OREBRO	3 mesi	Il gruppo GEXP+TAU ha riportato un significativo miglioramento nella disabilità ($p < 0,05$). Il gruppo WLC-TAU è migliorato notevolmente per la disabilità e la paura del dolore ($p < 0,05 - p < 0,001$) una volta effettuato il trattamento (GEXP).
De Jong et al. 2012	8	Età: 40.37(12.32) Durata (upper extremity pain): media di 16 mesi (range 8-26 mesi)	Sequential randomized and replicated single-case experimental phase design Phase A: baseline period Phase b: GEXP Phase c: follow up	Dolore: VAS Paura del movimento: TSK, PHODA-UE Fear of pain: PASS Catastrofizzazione: PCS Upper extremity disability: Quick-DASH Impatto delle disabilità: IPA	6 mesi	L'introduzione di GEXP riduce significativamente il livello di catastrofizzazione ($p < 0,05$) e di pain-related fear ($p < 0,04$). Miglioramenti clinicamente rilevanti sono stati inoltre osservati in termini di disabilità, partecipazione ed autonomia. I miglioramenti sono stati mantenuti al follow up a 6 mesi.

GEXP: Graded exposure; **GA:** Graded Activity; **PMG:** Multidisciplinary pain group; **WT:** waiting list; **MPQ:** McGill Pain Questionnaire; **QBPDS:** Quebec back pain Disability scale; **PCS:** Pain catastrophizing scale; **ODQ:** Oswestry Disability Questionnaire; **FPQ-III:** fear of pain questionnaire; **FABQ:** fear-avoidance beliefs questionnaire; **TSK:** Tampa Scale of Kinesiophobia; **CSQ:** The Coping strategies questionnaire; **BDI:** The Beck depression inventory; **RASQ:** Radboud Skill questionnaire; **WSQ:** Walking stairs questionnaire; **IPA:** Impact on participation and autonomy questionnaire; **PSEQ:** The pain self efficacy questionnaire; **PDI:** The pain disability index; **DASS:** The depression anxiety and stress scale; **ACTIV:** the activity diary score; **6MWT:** six minute walking test; **PIS:** Physical impairment scale; **PHODA:** Photograph series of daily activities; **HADS:** The Hospital anxiety and depression scale; **PASS-20:** short form of pain anxiety symptoms scale; **RASQ:** Radboud skills questionnaire; **WSQ:** Walking stairs questionnaire; **Quick DASH:** Quick disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire; **NDI:** Neck disability Index; **MPI:** Multidimensional pain inventory; **CES-D:** Center for epidemiological studies depression scale; **CPSS:** Chronic pain self efficacy scale; **PCLC:** PTSD check list; **PFAcS-C:** fear of specific neck movements; **PCL-pain catastrophizing:** pain cognition list-pain catastrophizing; **PVAQ:** Pain Vigilance and Awareness Questionnaire.

3. RISULTATI

È ormai nota l'efficacia della Graded Exposure Therapy nel trattamento di problematiche di ambito psicologico tra cui possono essere inclusi disturbi quali fobie, attacchi di panico, ansia generalizzata e disturbo da stress post traumatico (*American Psychological Association, n.d.*).

Con l'introduzione del concetto di Fear Avoidance Model l'attenzione si è incentrata sul possibile ruolo dei fattori psicologici nello sviluppo e nel mantenimento del dolore cronico, e su possibili approcci riabilitativi ad esso rivolti. Come precedentemente sottolineato, la Graded Exposure sembrerebbe rappresentare una valida opzione terapeutica in caso di dolore cronico.

Gran parte della letteratura attualmente disponibile è costituita da studi volti ad indagare l'efficacia della GEXP in pazienti affetti da CLBP. Tra questi articoli possiamo individuare una serie di sigle-case experimental studies (*Vlaeyen et al., 2001; Vlaeyen et al., 2002a; de Jong et al., 2005a*). In questi studi i pazienti venivano trattati in maniera consecutiva con graded exercise e graded exposure e i risultati migliori per intensità di dolore, paura correlata al dolore e disabilità venivano associati alla GEXP (*Vlaeyen et al., 2001; Vlaeyen et al. 2002a*). Inoltre, quando l'educazione riguardo all'esposizione era confrontata con la reale exposure in vivo, l'educazione da sola non era ritenuta sufficiente all'eliminazione del comportamento di evitamento (*de Jong et al., 2005a*).

Risultati simili sono ottenuti da un clinical trial del 2008 in cui vengono messi a confronto gli effetti della graded exposure associata ad "usual care" con un gruppo di controllo (waiting list). Anche in questo caso pazienti sottoposti a GEXP mostravano a termine del trattamento un miglioramento significativo in termini di disabilità. Quando il gruppo di controllo veniva sottoposto a GEXP (crossover design) si verificavano anche in questo gruppo miglioramenti significativi in termini di disabilità e paura correlata al dolore (*Linton et al., 2008*).

Diversi sono i limiti che possiamo individuare in questi studi: innanzitutto ci troviamo di fronte a studi di bassa qualità (single case design, crossover design) che fanno riferimento ad un campione molto ristretto di pazienti e talvolta ad un ampio numero di drop-out (*Linton et al., 2008*). È inoltre possibile che si possa verificare una sorta di sovrapposizione tra i trattamenti messi a confronto (in gran parte dei casi GEXP e graded activity). Questi due trattamenti presentano caratteristiche comuni: entrambi hanno come obiettivo quello di incrementare il livello funzionale tramite una riduzione della disabilità e definire obiettivi

raggiungibili relativi a comportamenti specifici; la principale differenza sta nel fatto che nella GA il conseguimento dell'obiettivo è ottenuto attraverso un incremento graduale del livello di attività e l'utilizzo di rinforzi positivi forniti dal terapeuta al raggiungimento delle quote di attività prestabilite. La GEXP, invece, incoraggia l'esposizione graduale del paziente a specifiche situazioni, selezionate in maniera gerarchica, di cui questi è spaventato (*Leeuw et al., 2008*). In questi studi, l'esecuzione dei trattamenti in successione potrebbe determinare un possibile effetto di confondimento tra i due tipi di intervento. Infine in tutti e tre gli studi vengono utilizzate principalmente self-report measures, spesso soggette a response bias.

Nel 2007 viene pubblicato un RCT in cui gli autori provano a confrontare la GEXP con un trattamento per il dolore di tipo multidisciplinare (PMG) e con un gruppo di controllo (waiting list). Entrambi i gruppi, in cui veniva proposto un trattamento, mostravano miglioramenti se confrontati alla WL in termini di intensità di dolore, paura del movimento, self-efficacy, livelli di disabilità e depressione (*Biliokas et al. 2007*). Non si evidenziavano invece differenze significative tra il gruppo di GEXP e quello sottoposto al PMG. In questo caso la GEXP risultava quindi essere un trattamento efficace, ma non più del trattamento di controllo.

Questi risultati appaiono in linea con quelli ottenuti da altri tre RCT che mettono a confronto la GEXP con graded activity/graded exercise.

Tra questi abbiamo un RCT del 2008 in cui a sei mesi dal termine del trattamento, la GEXP risulta essere efficace, ma non più della graded activity in pazienti con CLBP. Entrambi i trattamenti risultano ugualmente efficaci nel ridurre il dolore e nell'incremento del livello di attività eseguita quotidianamente (*Leeuw et al., 2008*). Stessa cosa accade in un altro RCT del 2008 in cui vengono confrontati GEXP, GA e TBC (treatment based classification) in cui non emergono differenze significative tra i tre gruppi sia a quattro settimane che a sei mesi in termini di riduzione della disabilità, intensità del dolore, catastrofizzazione e impairment fisico. La GEXP ha dimostrato una riduzione significativa della fear avoidance solo a sei mesi (*George et al., 2008*). In questo studio a differenza degli altri precedenti erano stati selezionati pazienti con LBP in fase acuta/subacuta allo scopo di determinare se un intervento precoce di GEXP potesse prevenire l'eventuale evoluzione in CLBP. In questo caso i risultati ottenuti non supportano questa ipotesi che era stata invece sostenuta in passato dagli studi di Linton (*Linton et al., 2000b; Linton et al. 2005*).

In linea con gli studi precedenti appare un altro studio del 2010 in cui in entrambi i gruppi (GEXP e graded exercise) si verifica un miglioramento significativo in termini di dolore e disabilità. In particolare emerge che una riduzione dei sintomi depressivi sembra essere

correlata ad una riduzione dell'intensità di dolore, mentre una riduzione della catastrofizzazione appare correlata a ridotta disabilità (*George et al., 2010*).

In disaccordo con gli studi precedenti appare invece un altro RCT condotto da Woods nel 2008 in cui i risultati supportano una netta superiorità della GEXP nei confronti della GA o del gruppo di controllo. Tali miglioramenti appaiono evidenti in termini di paura di movimento, credenze fear avoidance, ansia correlata al dolore, self efficacy (nel confronto con la GA); in termini di credenze fear avoidance, paura del movimento, catastrofizzazione, ansia e depressione (nel confronto con il gruppo di controllo). Nei risultati emerge inoltre che la GEXP non determina un miglioramento della disabilità (PDI) rispetto ai controlli (*Woods et al., 2008*).

In questi studi, che risultano qualitativamente migliori rispetto a quelli citati precedentemente di Vlaeyen, Linton e de Jong si evidenziano ugualmente molteplici limiti. Dimensione del campione dei pazienti, numerosi drop-out, mancanza di follow up o follow up a brevi periodi di distanza, possibile sovrapposizione tra i vari tipi di trattamento (GEXP, GA, graded exercise), utilizzo di self-report measures appaiono come i principali limiti condivisi dai vari articoli. Inoltre in alcuni casi come in Leeuw et al. 2008, George et al. 2010, George et al. 2008 viene a mancare un reale gruppo di controllo (Waiting list) e questo rende difficile esprimersi riguardo all'effetto assoluto dell'approccio utilizzato (*George et al., 2010*).

Attualmente sono pochi gli studi presenti in letteratura che analizzano l'efficacia del trattamento GEXP nel dolore cronico che esula dal LBP.

Tra i più interessanti abbiamo un replicated single case study (*de Jong et al., 2005b*) in cui viene indagata l'efficacia della GEXP in caso di complex regional pain syndrome type I (CRPS-1). In questo studio emerge che l'Exposure è in grado di determinare una riduzione della disabilità, del dolore, della paura correlata al dolore e delle "self reported abnormalities" determinate da questo tipo di patologia. Emerge inoltre che gran parte dei miglioramenti vengono ottenuti in fase finale di trattamento, e questo potrebbe essere giustificato dal fatto che, a differenza del LBP, nel CRPS-1 il danno tissutale risulta essere ben evidente e che quindi il paziente possa necessitare di un tempo più lungo per "desensibilizzarsi". Non è ancora chiaro come agisca la GEXP, ma sembra che in questo caso il successo del trattamento sia dovuto all'attivazione di particolari network a livello corticale in grado di determinare un'alterazione dello schermo corporeo interno all'individuo. La GEXP sembra avere risultati positivi anche in caso di WRUEP (work-related upper extremity pain). Un replicated single-case study del 2012 mostra che l'introduzione della

GEXP è in grado di ridurre significativamente i livelli di catastrofizzazione, paura correlata al dolore, disabilità e di incrementare il livello di partecipazione e di autonomia dei pazienti. I miglioramenti risultano essere mantenuti al follow up ad un mese. Lo studio mette in evidenza che differenti disturbi di tipo muscoloscheletrico possono condividere meccanismi psicologici simili, principalmente correlati alla transizione tra dolore di tipo acuto a dolore cronico (*de Jong., 2012*). I risultati ottenuti da questo studio sono in accordo con i risultati ottenuti da Biliokas nel 2007 (sopra citato) in cui gran parte dei partecipanti erano affetti da CLBP, ma in cui era presente una minoranza di soggetti affetti da altre tipologie di chronic pain (extremity pain, neck pain, mixed pain). Anche in questo caso la GEXP mostrava miglioramenti significativi in confronto alla waiting list, mentre non si evidenziavano differenze tra trattamento GEXP e trattamento di controllo (multidisciplinary pain group) (*Biliokas et al., 2007*).

Infine un RCT del 2013 indaga l'efficacia della GEXP in caso di whiplash in fase sub acuta e mostra la sua superiorità rispetto ad altre tipologie di trattamento di tipo educativo (booklet informativo o discussione didattica). I risultati ottenuti mettono in evidenza che la riduzione della paura risulta essere il più importante predittore di miglioramento in termini di disabilità, seguita da riduzione del dolore e depressione. Questo pattern supporta il modello FAM in quanto implica che la paura correlata al dolore contribuisca a rallentare il recupero nei pazienti affetti da WAD subacuto (*Robinson et al., 2013*). Tra i limiti dello studio, gli autori sottolineano che i risultati ottenuti possono essere considerati rilevanti solo per persone affette da WAD di tipo I o II (in base alla classificazione della Quebec Task Force). Inoltre viene specificato che i partecipanti hanno aderito volontariamente allo studio e che per questo non possono essere considerati rappresentativi di una popolazione generica con WAD.

4. CONCLUSIONI

I risultati ottenuti mostrano che la Graded Exposure Therapy rappresenta una valida opzione di trattamento in caso di dolore cronico, nonostante ad oggi la letteratura a riguardo sia costituita ancora da pochi studi o da studi di bassa qualità caratterizzati da limiti di vario genere.

Uno dei principali limiti emersi dall'analisi dei vari articoli è la dimensione del campione di pazienti. Gran parte degli studi analizzati infatti è caratterizzato da un numero di partecipanti limitato e talvolta da un elevato numero di drop-out (*Woods et al., 2008; Linton et al., 2008*). La non aderenza al trattamento da parte dei pazienti potrebbe essere ricondotta alla natura ansiogena di un intervento volto a sfidare le credenze relative al dolore (*Hadjistavropoulos et al., 2004*). Potrebbe pertanto risultare interessante indagare se un sottogruppo di pazienti di questo tipo possa beneficiare di strategie di accettazione aggiuntive, oppure se un intervento basato sull'uso di dispositivi di tipo virtuale (Virtual Reality Exposure), ad oggi sempre più diffusi, possa determinare una maggiore aderenza al trattamento tramite la riduzione della percezione di sforzo e fatica ad una determinata intensità di esercizio.

Un altro limite importante è rappresentato dalle numerose caratteristiche condivise tra trattamento GEXP e graded activity (GA); queste potrebbero indurre un possibile confondimento sui risultati finali degli studi. In entrambi i trattamenti lo scopo è favorire il recupero della funzionalità e la riduzione della disabilità del paziente. La GEXP punta ad ottenere questo risultato tramite la riduzione sistematica della paura correlata al dolore utilizzando il condizionamento pavloviano e tecniche di tipo cognitivo, mentre la GA mira ad incrementare il livello di attività tramite un esercizio graduale tempo-contingente.

Nonostante si tratti di due tipologie di intervento diverse, può accadere che pazienti sottoposti a GA e quindi esposti a vari compiti (sebbene in una modalità meno sistematica rispetto alla GEXP) si trovino di fronte ad attività ritenute paurose. In aggiunta, la GA include l'esplicita garanzia che tutte le attività presentate al paziente siano sicure ed assolutamente consentite, questo potrebbe determinare una modifica delle credenze relative al dolore del paziente.

Il fatto che la GEXP e la GA condividano la maggior parte delle caratteristiche potrebbe spiegare la differenza non statisticamente significativa ottenuta tra i risultati dei vari studi citati (*Leeuw et al., 2008; George et al., 2010; George et al., 2008*).

Alcuni autori, al fine di ridurre al massimo la sovrapposizione tra i due interventi, hanno escluso dal trattamento GA attività che alla valutazione iniziale tramite scala PHODA presentassero un punteggio maggiore di 50 (attività ritenute molto minacciose da parte del paziente) (Vlaeyen et al., 2001; Vlaeyen et al., 2002b). Questa differenziazione, utilizzata purtroppo in pochi degli studi analizzati, potrebbe effettivamente rappresentare uno dei pochi accorgimenti applicabili al fine di ridurre il più possibile l'effetto di sovrapposizione tra i due trattamenti.

Un altro limite evidente all'interno degli studi è costituito dall'utilizzo in gran parte di questionari autosomministrati (self-report measures) che facilmente possono essere soggetti a bias. Sarebbe opportuno, in futuro, individuare strumenti di misura in grado di oggettivare il più possibile i risultati ottenuti.

Gran parte degli articoli presentano follow up tra tre e sei mesi di distanza, questo può essere considerato un indice di debolezza dello studio, in quanto trattandosi di indagini relative all'efficacia di un intervento rivolto a pazienti affetti da dolore cronico un follow up a così breve distanza non permette di trarre conclusioni realistiche riguardo all'efficacia della GEXP in termini di capacità di generalizzazione dell'intervento o eventuale ricomparsa di dolore post "estinzione".

Una sfida importante per la GEXP è proprio rappresentata dalla capacità di generalizzazione dei risultati ottenuti in ambiente clinico, che dovrebbero essere trasferibili alla normale vita quotidiana del paziente (Crombez et al., 2002; Goubert et al., 2002; Goubert et al., 2005b; Trost et al., 2008). Diversi studi hanno indagato la capacità di generalizzazione dell'esposizione a movimenti/attività in un setting di laboratorio, e hanno rivelato che l'esposizione ripetuta allo stesso o a diversi movimenti non necessariamente "generalizza" a un nuovo movimento, suggerendo così che l'impatto correttivo dell'exposure in vivo potrebbe essere limitato (Crombez et al., 2002; Goubert et al., 2005a; 2002).

I trattamenti attuali hanno solitamente luogo in contesti artificiali come può essere un ospedale o un centro di riabilitazione, potrebbe quindi risultare interessante andare a studiare quali elementi (ripetizione, movimento vs attività, arco temporale, contesto) o se l'utilizzo anche in questo caso di strumentazione tecnologica (virtual reality), capace di simulare setting di vario genere, potrebbe favorire una maggior generalizzazione e conseguentemente un'ottimizzazione del trattamento in termini di risultati e costi. Ovviamente, al fine di ottenere risultati clinicamente interessanti sarebbe opportuno programmare follow up a distanza di almeno due o tre anni.

Infine, se il fear avoidance risulta essere il meccanismo attraverso il quale il dolore acuto evolve in cronico, potrebbe essere interessante andare ad indagare quanto un intervento precoce di GEXP sia in grado di interrompere questo circolo.

Attualmente la letteratura non fornisce dati uniformi per quanto riguarda il contributo del fear avoidance model al processo di cronicizzazione del dolore, infatti sono pochi gli studi a supporto del trattamento GEXP in fase acuta/subacuta (*Robinson et al., 2013; Ciccone et al. 2001; Picavet et al., 2002; Sieben et al., 2002; Buer and Linton 2002; Linton et al., 2000b*), e si contrappongono ad altri, pochi e di qualità discutibile, che invece individuano solo uno scarso contributo del FAM in fase precoce (*Sieben et al., 2005a, 2005b; Burton et al., 1995; George et al., 2008*).

Un'interpretazione di questi risultati potrebbe essere che il FAM da solo sia insufficiente a spiegare la transizione tra acuto e cronico, mentre sentimenti negativi, depressione e vulnerabilità al dolore, potrebbero contribuire maggiormente rispetto all'effetto fear-avoidance.

Scopo della ricerca futura dovrebbe essere verificare tramite ulteriori studi (magari tramite trial clinici randomizzati), l'eventuale efficacia e possibilità dell'utilizzo del modello FAM già in fase iniziale di trattamento (acuta/sub acuta) e se questo possa aiutare nella prevenzione della disabilità e dell'esacerbazione dei sintomi riducendo la paura correlata al dolore e l'evitamento, al fine di evitare la cronicizzazione del problema.

Potrebbe risultare interessante indagare, tramite un RCT l'efficacia della GEXP vs esercizio aspecifico in pazienti in fase acuta/subacuta. Sarebbe opportuno che il numero dei partecipanti al trial fosse maggiore rispetto alla numerosità del campione presente negli RCT già svolti (*Robinson et al., 2013; George et al., 2008*). Dato che il trattamento GEXP è basato sulla riduzione dei livelli di paura, dovrebbero essere selezionati soggetti che presentino punteggi elevati alle scale per la valutazione di fear of movement e catastrofizzazione. Per limitare eccessivi drop-out e i possibili effetti ansiogeni del trattamento si potrebbero utilizzare dispositivi di tipo virtuale (Virtual Reality Exposure Therapy).

Sarebbe utile oggettivare i risultati ottenuti limitando il più possibile l'uso di self reports measures. Al momento questo non è applicabile alla valutazione di fear of movement e catastrofizzazione, in quanto non esistono scale oggettive. Potrebbe però essere effettuato nella valutazione della disabilità attraverso l'utilizzo di un rilevatore di movimento da far indossare al soggetto in modo da rilevare gli effettivi livelli di attività pre e post trattamento. I follow up dovrebbero essere programmati a lungo termine (12-18 mesi).

Successivamente si potrebbe indagare riguardo la differente efficacia tra i vari tipi di GEXP (in vivo, in vitro e combinata) per definire quale tra questi trattamenti possa avere più utilità in ambito clinico, così da ottenere un intervento sempre più personalizzato in base alle necessità del paziente.

5. BIBLIOGRAFIA

- American Psychological Association:
www.div12.org/sites/default/files/WhatIsExposureTherapy.pdf
- Asmundson, G. J. G., Coons, M. J., Taylor, S., & Katz, J. PTSD and the experience of pain: Research and clinical implications of shared vulnerability and mutual maintenance models. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2002;47, 930 – 937.
- Asmundson, G. J., Norton, P. J., and Vlaeyen, J. W. S. Fear-avoidance models of chronic pain: An overview. In: G. J. Asmundson, J. W. S. Vlaeyen, and G. Crombez (Eds.), *Understanding and treating fear of pain*, Oxford University Press, Oxford, pp. 3–24 (2004).
- Bliokas V V, Psych C, Cartmill TK, Clin D, Nagy BJ, Hons MA. Does Systematic Graded Exposure In Vivo Enhance Outcomes in Multidisciplinary Chronic Pain Management Groups? 2007;23(4):361–74.
- Blyth, F. M., March, L. M., Brnabic, A. J. M., Jorm, L. R., Williamson, M., & Cousins, M. J. (2001). Chronic pain in Australia: A prevalence study. *Pain*. 2001; 89, 127–134.
- Boersma, K., and Linton, S. J. How does persistent pain develop? An analysis of the relationship between psychological variables, pain and function across stages of chronicity. *Behav. Res. Ther.* 2005a; 43: 1495–1507.
- Boersma, K., and Linton, S. J. Screening to identify patients at risk: profiles of psychological risk factors for early intervention. *Clin. J. Pain.* 2005b 21: 38–43.
- Bortz WM. The disuse syndrome. *West J Med.* 1984;141:691–694.
- Bouton ME, Swartzentruber D. Sources of relapse after extinction in Pavlovian

and instrumental learning. *Clin. Psychol. Rev.* 1991; 11(2), 123–140.

- Bouton ME. Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biol. Psychiatry.* 2002; 52(10), 976–986.
- Buchbinder, R., and Jolley, D. Effects of a media campaign on back beliefs is sustained 3 years after its cessation. *Spine.* 2005; 30: 1323–1330.
- Buchbinder, R., Jolley, D., and Wyatt, M. Volvo award winner in clinical studies: effects of a media campaign on back pain beliefs and its potential influence on management of low back pain in general practice. *Spine.* 2001; 26: 2535–2542.
- Buer, N., and Linton, S. J. Fear-avoidance beliefs and catastrophizing: occurrence and risk factor in back pain and ADL in the general population. *Pain.* 2002; 99: 485–491.
- Burns, J. W., Kubilus, A., Bruehl, S., Harden, R. N., and Lofland, K. Do changes in cognitive factors influence outcome following multidisciplinary treatment for chronic pain? A cross-lagged panel analysis. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2003; 71: 81–91.
- Burton, A. K., McClune, T. D., Clarke, R. D., and Main, C. J. Long-term follow-up of patients with low back pain attending for manipulative care: outcomes and predictors. *Manual Therapy.* 2004; 9: 30–35.
- Burton, A. K., Waddell, G., Tillotson, K. M., and Summerton, N. Information and advice to patients with back pain can have a positive affect. *Spine.* 1999; 24: 2484–2491.
- Burton AK, Tillotson KM, Main CJ, Hollis S. Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. *Spine* 1995;20(6): 722–8.

- Ciccone, D. S., & Just, N. Pain expectancy and work disability in patients with acute and chronic pain: A test of the fear-avoidance hypothesis. *The Journal of Pain*.2001; 2, 181–194.
- Crombez G, Vlaeyen JWS, Heuts PHTG, et al. Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. *Pain*. 1999;80: 329–339.
- Crombez G, Eccleston C, Vlaeyen JW *et al*. Exposure to physical movement in low back pain patients: restricted effects of generalization. *Health Psychol*.2002; 21(6), 573–578.
- Crombez, G., et al.: Fear-avoidance model of chronic pain the next generation. *Clinical Journal of Pain*.2012; 28(6), 475–483 .
- Fritz JM, George SZ, Delitto A. The role of fear-avoidance beliefs in acute low back pain: relationships with current and future disability and work status. *Pain*. 2001;94:7–15.
- Gatchel RJ, Turk DC. Psychological approaches to pain management. A practitioner's handbook, New York, London: Guildford Press, 1996.
- Gatchel, R.J. Comorbidity of chronic pain and mental health: The biopsychosocial perspective. *American Psychologist*.2004;59,792-794.
- George SZ, Zeppieri G, Cere AL, Cere MR, Borut MS, Hodges MJ, et al. A randomized trial of behavioral physical therapy interventions for acute and sub-acute low back pain (NCT00373867). *Pain*. 2008;140(1):145–57.
- George, S. Z., Bialosky, J. E., and Donald, D. A. The centralization phenomenon and fear-avoidance beliefs as prognostic factors for acute low back pain: a preliminary investigation involving patients classified for specific exercise. *J. Or- thop. Sports. Phys. Ther.* 2005; 35: 580–588.

- George, S. Z., Fritz, J. M., Bialosky, J. E., and Donald, D. A. The effect of a fear-avoidance-based physical therapy intervention for patients with acute low back pain: results of a randomized clinical trial. *Spine*. 2003; 28: 2551–2560.
- George SZ, Wittmer PVT, Fillingim PRB, Robinson PME. Comparison of Graded Exercise and Graded Exposure Clinical Outcomes for Patients With Chronic Low Back Pain. 2010;40(11):694–704.
- Gheldof, E. L. M., Vinck, J., Van Den Bussche, E., Vlaeyen, J. W. S., Hidding, A., and Crombez, G. Pain and pain-related fear are associated with functional and social disability in an occupational setting: Evidence of mediation by pain-related fear. *European J. Pain*. 2006; 10: 513–525.
- Gheldof, E. L., Vinck, J., Vlaeyen, J. W. S., Hidding, A., and Crombez, G. The differential role of pain, work characteristics and pain-related fear in explaining back pain and sick leave in occupational settings. *Pain*. 2005; 113: 71–81.
- Goubert L, Francken G, Crombez G, Vansteenwegen D, Lysens R. Exposure to physical movement in chronic back pain patients: no evidence for generalization across different movements. *Behav. Res. Ther.* 2002; 40(4), 415–429.
- Goubert L, Crombez G, Danneels L. The reluctance to generalize corrective experiences in chronic low back pain patients: a questionnaire study of dysfunctional cognitions. *Behav. Res. Ther.* 2005a; 43(8), 1055–1067.
- Goubert, L., Crombez, G., Lysens, R.: Effects of varied-stimulus exposure on over predictions of pain and behavioural performance in low back pain patients. *Behaviour Research and Therapy*. 2005b; 43(10), 1347–1361.
- Grotle, M., et al.: Fear-avoidance beliefs and distress in relation to disability in acute and chronic low back pain. *Pain*. 2004; 112(3), 343–352.

- Guzman, J., Esmail, R., Karjalainen, K., Malmivaara, A., Irvin, E., and Bombardier, C. Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *BMJ*.2001; 322: 1511–1516.
- Hadjistavropoulos, H.D., Kowalyk, K.M.: Patient-therapist relationships among patients with pain-related fear. In: Asmundson, G.J., Vlaeyen, J., Crombez, G. (eds.) *Understanding and Treating Fear of Pain*. Oxford University Press, Oxford (2004).
- Hermans D, Craske MG, Mineka S, Lovibond PF. Extinction in human fear conditioning. *Biol. Psychiatry*.2006; 60(4), 361–368.
- Heuts, P.H., et al.: Pain-related fear and daily functioning in patients with osteoarthritis. *Pain*.2004;110(1–2), 228–235.
- Jellema, P., Van Der Horst, H. E., Vlaeyen, J. W. S., Stalman, W. A. B., Bouter, L. M., and Van Der Windt D. A. W. M. Predictors of outcome in patients with (sub)acute low back pain differ across treatment groups. *Spine*.2006; 31: 1699–1705.
- Jong JR De, Vlaeyen JWS, Onghena P, Goossens MEJB, Geilen M, Mulder H. Fear of Movement / (Re) injury in Chronic Low Back Pain Education or Exposure In Vivo as Mediator to Fear Reduction ? 2005a;21(1):9–17.
- Jong JR De, Vlaeyen JWS, Onghena P, Cuypers C, Hollander M Den, Ruijgrok J. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I : The application of graded exposure in vivo. 2005b;116:264–75.
- Jong JR De, Vlaeyen JWS, Eijdsden M Van, Loo C, Onghena P. Reduction of pain-related fear and increased function and participation in work-related upper extremity pain (WRUEP) : Effects of exposure in vivo. *Pain*. 2012;153(10):2109–18.
- Leeuw M, Goossens EJB, Breukelen GJP Van, Ko AJA, Vlaeyen JWS. Exposure in vivo versus operant graded activity in chronic low back pain patients : Results of a randomized controlled trial. 2008;138:192–207.

- Leonhardt C, Kuss K, Becker A, Basler H-D, De Jong J, Flatau B, et al. Graded Exposure for Chronic Low Back Pain in Older Adults: A Pilot Study. *J Geriatr Phys Ther Geriatr Phys Ther*. 2016;100:1–9.
- Lethem J, Slade PD, Troup JDG, et al. Outline of fear-avoidance model of exaggerated pain perceptions. *Behav Res Ther*. 1983;21: 401–408.
- Linton SJ. A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine*. 2000a;25:1148–1156.
- Linton SJ, Boersma K, Jansson M, Overmeer T, Lindblom K, Vlaeyen JWS. A randomized controlled trial of exposure in vivo for patients with spinal pain reporting fear of work-related activities. 2008;12:722–30.
- Linton SJ. The socioeconomic impact of chronic back pain: is anyone benefiting? *Pain* 1998;75:163±168.
- Linton SJ, Andersson T. Can chronic disability be prevented? A randomized trial of a cognitive-behavior intervention and two forms of information for patients with spinal pain. *Spine* 2000b(1);25:2825–31.
- Linton, S. J., and Ryberg, M. A cognitive-behavioral group intervention as prevention for persistent neck and back pain in a non-patient population: a randomized controlled trial. *Pain*.2001; 90: xx–xx.
- Linton SJ, Boersma K, Jansson M, Svärd L, Botvalde M. The Effects of Cognitive-Behavioral and Physical Therapy Preventive Interventions on Pain-Related Sick Leave Overview of the Design. 2005;21(2):109–19.
- McWilliams, L. A., Cox, B. J., & Enns, M. W. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: An examination in a nationally representative sample. *Pain*.2003;106, 127 – 133.
- Mineka S, Zinbarg R. A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders: it's not what you thought it was. *Am. Psychol*.2006; 61(1), 10–26.

- Moore, J. E., BVon Korff, M., Cherkin, D., Saunders, K., and Lorig, K. A randomized trial of a cognitive-behavioral program for enhancing back pain self care in a primary care setting. *Pain.2000*; 88: 145–153.
- Morley, S., Eccleston, C., and Williams, A. Systematic re- view and meta-analysis of randomized controlled trials of cog- nitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain;1999*; 80: 1–13.
- Peters ML, Vlaeyen JW, Weber WE. The joint contribution of physical pathology, pain-related fear and catastrophizing to chronic pain disability. *Pain. 2005*;113:45–50.
- Phillips HC. Avoidance behaviour and its role in sustaining chronic pain. *Behav Res Ther. 1987*;25:273–279.
- Picavet, H. S., Vlaeyen, J. W. S., and Schouten, J. S. Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. *Am. J. Epidemiol.2002*; 156: 1028–1034.
- Robinson JP, Theodore BR, Dansie EJ, Wilson HD, Turk DC. The role of fear of movement in subacute whiplash-associated disorders grades I and II. *Pain [Internet]. 2013*;154(3):393–401.
- Sieben, J. M., Vlaeyen, J. W. S., Tuerlinckx, S., and Portegijs, P. J. Pain-related fear in acute low back pain: the first two weeks of a new episode. *European J. Pain.2002*; 6: 229–237.
- Sieben, J. M., Portegijs, P. J. M., Vlaeyen, J. W. S., and Kottnerus, J. A. Pain-related fear at the start of a new low back pain episode. *European J. Pain.2005a*; 9: 635–641.

- Sieben, J. M., Vlaeyen, J. W. S., Portegeijs, P. J. M., Verbunt, J. A., van Riet-Rutgers, S., Kester, A. D. M., Von Korff, M., Arntz, A., and Knottnerus, J. A. A longitudinal study on the predictive validity of the fear-avoidance model in low back pain. *Pain. 2005b*; 117: 162–170.
- Smeets, R. J. E. M., Vlaeyen, J. W. S., Kester, A. D. M., and Knottnerus, J. A. Reduction of Pain Catastrophizing Mediates the Outcome of Both Physical and Cognitive-Behavioral Treatment in Chronic Low Back Pain. *J. Pain. 2006*; 7: 261–271.
- Smeets, R., Vlaeyen, J. W. S., den Hollander, M. Fear reduction in patients with chronic pain : a learning theory perspective. *Expert Rev. Neurother. 2010*; 10(11), 1733–1745.
- Somers TJ, Keefe FJ, Pells JJ, Dixon KE, Waters SJ, Riordan PA, et al. Pain Catastrophizing and Pain-Related Fear in Osteoarthritis Patients : Relationships to Pain and Disability. *J Pain Symptom Manage [Internet]. 2009*;37(5):863–72.
- Spengler, D. M., Bigos, S. J., Martin, N. A., Zeh, J., Fisher, L., & Nachemson, A. Back injuries in industry: A retrospective study. *Spine. 1986*; 11, 241–245.
- Spinhoven, P., ter Kuile, M., Kole-Snijders, A. M. J., Hutten Mansfeld, M., and den Ouden, D. J., J. W. S. V. Catastrophizing and internal pain control as mediators of outcome in the multidisciplinary treatment of chronic low back pain. *European J. Pain. 2004*; 8: 211–219.
- Storheim, K., Brox, J. I., Holm, I., and Bo, K. Predictors of return to work in patients sick listed for sub-acute low back pain: a 12-month follow-up study. *J. Rehabil. Med. 2005*; 37: 365-71.
- Strassels, S. A. After all, pain is a complex sensory and emotional experience (IASP, 1994): Clinical economics and the treatment of persistent pain. *Journal of Pain. 2006*; 7, 802–803.

- Sullivan, M. J., and Stanish, W. D. Psychologically based occupational rehabilitation: the Pain-Disability Prevention Program. *Clin. J. Pain.*2003; 19: 97–104.
- Sullivan, M. J. L., Ward, L. C., Tripp, D., French, D. J., Adams, H., and Stanish, W. D. Secondary prevention of work disability: community-based psychosocial intervention for musculoskeletal disorders. *J. Occup. Rehabil.* 2005; 15: 377–392.
- Sullivan, M., et al.: Psychological determinants of problematic outcomes following Total Knee Arthroplasty. *Pain.*2009; 143(1–2), 123–129.
- Swinkels-Meewisse, I. E., Roelofs, J., Verbeek, A. L., Oosten- dorp, R. A., and Vlaeyen, J. W. S. Fear of move- ment/(re)injury, disability and participation in acute low back pain. *Pain.*2003; 105: 371–379.
- Swinkels-Meewisse, I. E., Roelofs, J., Oostendorp, R. A., Verbeek, A. L., and Vlaeyen, J. W. S. Acute low back pain: pain-related fear and pain catastrophizing influence physical performance and perceived disability. *Pain.*2006a; 120: 36–43.
- Swinkels-Meewisse, I. E., Roelofs, J., Verbeek, A. L., Oostendorp, R. A., and Vlaeyen, J. W. S. Fear-avoidance beliefs, disability, and participation in workers and non-workers with acute low back pain. *Clin. J. Pain.*2006b; 22: 45–54.
- Swinkels-Meewisse, I. E. J., Roelofs, J., Schouten, E. G. W., Ver- beek, A. L. M., Oostendorp, R. A. B., and Vlaeyen, J. W. S. Fear of movement/(re)Injury predicting chronic dis- abling low back pain: a prospective inception cohort study. *Spine.*2006c; 31: 658–664.
- Symonds, T. L., Burton, A. K., Tilotson, K. M., and Main, C. J. Absence resulting from low back trouble can be re- duced by psychochosocial intervention

at the work place. *Spine*.1995; 20: 2738–2745.

- Trost, Z., France, C.R., Thomas, J.S.: Exposure to movement in chronic back pain: evidence of successful generalization across a reaching task. *Pain*.2008; 137(1), 26–33.
- Turk DC, Monarch ES. Biopsychosocial perspective on chronic pain. In: Turk DC, Gatchel RJ, eds. *Psychological Approaches to Pain Management* (Second Edition). NY: The Guilford Press; 2002:3–29.
- Turner, J.A., et al.: Catastrophizing is associated with pain intensity, psychological distress, and pain-related disability among individuals with chronic pain after spinal cord injury. *Pain*.2002; 98(1–2), 127–134.
- Tulder MW Van, Koes BW, Bouter LM. A cost-of-illness study of back pain in the Netherlands. *Pain* 1995;62:233±240.
- Tulder MW Van, Ostelo R, Vlaeyen JWS, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJJ. Behavioral Treatment for Chronic Low Back Pain A Systematic Review Within the Framework of the Cochrane Back Review Group. 2000;26(3):270–81.
- Vlaeyen JWS, Kole-Snijders AMJ, Boeren RGB, et al. Fear of movement/(re) injury in chronic low back pain and its relation to behavioural performance. *Pain*. 1995a;62:363–372.
- Vlaeyen, J.W., et al.: The role of fear of movement/(re)injury in pain disability. *Journal of Occupational Rehabilitation*.1995b; 5(4), 235–252 .
- Vlaeyen JW, Crombez G. Fear of movement/(re)injury, avoidance and pain disability in chronic low back pain patients. *Man Ther*. 1999;4(4): 187-195.
- Vlaeyen JWS, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain : a state of the art. 2000;85.
- Vlaeyen JWS, de Jong J, Geilen M, et al. Graded exposure in vivo in the treatment of pain-related fear: a replicated single-case experimental design

in four patients with chronic low back pain. *Behav Res and Ther.* 2001;39:151–166.

- Vlaeyen JWS, de Jong J, Geilen M, et al. The treatment of fear of movement/(re) injury in chronic low back pain: further evidence on the effectiveness of exposure in vivo. *Clin J Pain.* 2002a;18: 251–261.
- Vlaeyen JWS, Jong JR De, Onghena P, Kerckhoffs-hanssen M, Kole-snijders AMJ. Can pain-related fear be reduced ? The application of cognitive-behavioural exposure in vivo. 2002b;7(3).
- Vlaeyen, J. W. S., and Morley, S. Cognitive-behavioral treatments for chronic pain: what works for whom? *Clinical Journal of Pain.*2005; 21:1–8.
- Waddell, G., Newton, M., Henderson, I., Somerville, D., and Main, C. J. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain.*1993; 52: 157–168.
- Weisberg, J. N., & Vaillancourt, P. D. Personality factors and disorders in chronic pain. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry.*1999; 4, 156 – 166.
- Woods, M.P., Asmundson, G.J.G.: Evaluating the efficacy of graded in vivo exposure for the treatment of fear in patients with chronic back pain: a randomized controlled clinical trial. *Pain.*2008: 136(3), 271–280.

