



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. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

CHRONIC LOW BACK PAIN AND BRAIN ALTERATIONS: UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA

Candidato:

Ft Vartanian Simone

Relatore:

Ft OMPT Giannotti Jacopo

INDICE

1. ABSTRACT.....	PAG. 3
2. INTRODUZIONE.....	PAG. 4
3. MATERIALI E METODI.....	PAG. 5
3.1 PAROLE CHIAVE UTILIZZATE E STRINGA DI RICERCA.....	PAG. 5
3.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE.....	PAG. 7
4. RISULTATI.....	PAG. 8
4.1 SELEZIONE DEGLI STUDI.....	PAG. 8
4.2 VALUTAZIONE DEGLI STUDI.....	PAG. 10
4.3 SINTESI DEGLI STUDI.....	PAG. 12
4.3 ANALISI DEI RISULTATI.....	PAG. 17
5. DISCUSSIONE.....	PAG. 24
6. CONCLUSIONI.....	PAG. 26
BIBLIOGRAFIA.....	PAG. 27

1 - ABSTRACT

Background ed Obiettivi: Il Low Back Pain aspecifico (Non-specific LBP) viene definito come un dolore e/o limitazione funzionale compreso tra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori, con eventuale irradiazione posteriore alla coscia, ma non oltre il ginocchio. Quando persiste per più di 3 mesi esso viene definito come chronic Low Back Pain (cLBP). E' stato ipotizzato che il mantenimento del dolore nel tempo possa esser dovuto ad alterazioni cerebrali in grado di modificare i normali meccanismi di modulazione del dolore. L'obiettivo della tesi è quello di indagare la letteratura scientifica per individuare possibili correlazioni tra la presenza di cLBP ed alterazioni morfologiche/funzionali a livello cerebrale, così da poter ipotizzare quali siano i meccanismi centrali che contribuiscono al mantenimento del dolore.

Metodi: Per reperire gli studi clinici da analizzare sono stati utilizzati i database informatici Medline e Google Scholar. La ricerca ha incluso studi di tipo osservazionale in grado di analizzare la presenza di alterazioni cerebrali di qualsiasi tipo in presenza di cLBP. Sono stati inseriti studi in lingua inglese e che includessero pazienti con presenza di cLBP non dipendente da alcuna patologia pregressa o da causa specifica. Non sono stati posti limiti riguardo la data di pubblicazione degli studi. La valutazione degli studi è stata effettuata basandosi sullo STROBE Statement, una checklist di 22 item indicante le condizioni da seguire per lo svolgimento di uno studio osservazionale di buona qualità.

Risultati: Tramite la ricerca sono stati individuati 9 studi osservazionali ritenuti validi. Tali studi, effettuati su pazienti affetti da cLBP, hanno rilevato alterazioni in diverse aree cerebrali che potrebbero spiegare i motivi per cui si potrebbe perpetuare una condizione cronica di dolore.

Conclusioni: Sembra che la presenza di queste alterazioni riscontrate nelle aree adibite alla modulazione del dolore possano rappresentare una possibile causa di una sua condizione prolungata. Tuttavia, considerando il tipo di studi analizzati, non è possibile dire con precisione se queste alterazioni sono la causa del problema oppure sono la conseguenza di una condizione di cronicità.

2 - INTRODUZIONE

Il Low Back Pain aspecifico (Non-specific LBP) viene definito come un dolore e/o limitazione funzionale compreso tra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori, con eventuale irradiazione posteriore alla coscia, ma non oltre il ginocchio, che può causare l'impossibilità a svolgere la normale attività quotidiana con possibile assenza dal lavoro [1]. Il Non-specific LBP rappresenta una patologia ad alta prevalenza, che può colpire dal 50% all'85% delle persone durante il corso della loro vita e viene ormai considerato come una delle prime causa di disabilità [2,3,4,5]. Quando persiste per più di 3 mesi esso viene definito come chronic Low Back Pain (cLBP) [1], problematica dall'elevato costo sociale della quale la precisa fonte di dolore non può esser riconosciuta nell' 85-90% dei pazienti [2,6,7]. Approssimativamente il 10% dei pazienti con Non-specific LBP sviluppano cLBP [6,8]. Diversamente da quanto accade nel LBP acuto non specifico, nel cLBP una causa periferica è spesso assente e gli esatti meccanismi centrali che possono contribuire al mantenimento del dolore non sono ancora completamente conosciuti [8,2]. Recentemente si è iniziato ad accostare la presenza di cLBP a modificazioni riguardanti i meccanismi di dolore ed aree cerebrali, arrivando a sospettare di un mal-adattamento della neuroplasticità del sistema nervoso nelle condizioni di dolore cronico [2,9]. Per indagare tali modificazioni cerebrali sono state utilizzate tecniche di imaging quali RMI e MRS (H-MRS) [2,10], strumenti necessari per poter osservare in quale modo condizioni prolungate di dolore possano influire sulle aree ritenute responsabili della sua modulazione. [8,11,10]. Queste aree sono state indagate nei recenti studi [6,12,8] che hanno ipotizzato un'associazione tra determinate aree e diverse componenti del dolore: la componente sensoriale alla corteccia somatosensoriale primaria e secondaria, la componente emozionale alla corteccia cingolata, insula e alle aree del sistema limbico (contribuiscono alla sgradevolezza del dolore ma non alla sua intensità), e la componente cognitiva del dolore alla regione frontale e parietale dell'encefalo [6,12,3,4,9,13].

All'interno di questo background, l'obiettivo di questo studio è quello di identificare ed analizzare le prove disponibili in letteratura per rispondere alla seguente review question:

“Esistono delle alterazioni cerebrali che siano in grado di spiegare il mantenimento di una condizione dolorosa nei quadri di cLBP?”

3 - MATERIALI E METODI

3.1 - PAROLE CHIAVE UTILIZZATE E STRINGHE DI RICERCA

La ricerca è stata condotta utilizzando le banche dati Google Scholar e Medline; in aggiunta, sono stati presi in considerazione articoli derivanti da altre fonti (bibliografie di studi inclusi nella presente revisione). Non sono stati imposti limiti riguardo l'anno di pubblicazione degli articoli.

Per quanto riguarda Medline, la ricerca è stata eseguita utilizzando parole chiave riportate in Tab.

1.

TERMINE DI RIFERIMENTO	SINONIMI (TERMINI LIBERI E MESH TERMS)
LOW BACK PAIN	"low back pain" "back ache" "back aches" lumbago "lumbar pain" "low back pain"[MeSH Terms] "back pain"[MeSH Terms]
BRAIN (AND BRAIN STRUCTURES)	"brain" "gray matter" "white matter" lobe\$ cortex "cerebral ventricle" "cerebral ventricles" "cerebral aqueduct" "periaqueductal gray" "limbic system" "limbic lobe" amygdala insula epithalamus hippocampus "cingulate area" "cingulate region" "cingulate gyrus" "cingulate body" "cingulate cortex" "gyrus cinguli" "pain matrix" brain[MeSH Terms] "brain mapping"[MeSH Terms]

BRAIN IMAGING	imaging "magnetic resonance" mri tomography ct x-ray xray "x ray" "diagnostic imaging"[MeSH Terms]
---------------	--

1

Le parole chiave identificate sono state poi combinate tra loro tramite gli operatori booleani AND ed OR per ottenere le seguenti stringhe di ricerca:

Stringa di ricerca utilizzata per la ricerca bibliografica su Medline:

((((((("low back pain") OR "back ache") OR "back aches") OR lumbago) OR "low back pain"[MeSH Terms]) OR "back pain"[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((((((brain) OR "gray matter") OR "white matter") OR lobe\$) OR cortex) OR "cerebral ventricle") OR "cerebral ventricles") OR "cerebral aqueduct") OR "periacqueductal gray") OR "limbic system") OR "limbic lobe") OR amygdala) OR insula) OR hippocampus) OR "cingulate area") OR "cingulate region") OR "cingulate gyrus") OR "cingulate body") OR "gyrus cinguli") OR "pain matrix") OR connectome) OR brain[MeSH Terms]) OR "brain mapping"[MeSH Terms])) AND (((((((((imaging) OR "magnetic resonance") OR mri) OR tomography) OR ct) OR x-ray) OR xray) OR "x ray") OR "diagnostic imaging"[MeSH Terms])

Stringa di ricerca utilizzata per la ricerca bibliografica su Google Scholar:

"chronic low back pain" AND (cortical changes OR cingulate cortex OR gray matter OR white matter OR cerebral ventricles) AND neuroimaging

Le due stringhe utilizzate hanno prodotto un totale di 570 e 297 articoli, rispettivamente. Inoltre, sono stati presi in considerazione anche 8 ulteriori articoli, provenienti dalla bibliografia degli studi inclusi nella presente revisione. Il totale degli articoli inclusi è di 875.

¹Tab. 1: parole chiave e sinonimi utilizzati per la costruzione della stringa di ricerca

3.2 - CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Per procedere alla selezione degli articoli, sono stati identificati i seguenti criteri di inclusione:

- Tipologia di studio osservazionale
- Studi riguardanti alterazioni del SNC di qualsiasi natura (morfologica o funzionale)
- Studi riguardanti pazienti affetti da CLBP, eventualmente paragonati con altre categorie di pazienti, asintomatici o con altre patologie.

Invece, sono stati identificati i seguenti criteri di esclusione:

- Controlled Trials (CTs) o Randomized Controlled Trials (RCTs)
- Revisioni Sistematiche (RS)
- Studi non in lingua inglese
- Studi con abstract o full text non disponibili
- Studi non inerenti al chronic low back pain e alla review question
- Studi in vitro, su animali o modelli anatomici
- Possibilità di accedere al full text

4 - RISULTATI

In questa sezione sono esaminati i risultati ottenuti tramite la ricerca bibliografica effettuata sulle due banche dati prese in considerazione. Gli articoli scientifici che soddisferanno gli obiettivi della review question, i criteri di inclusione/esclusione e tutti gli altri requisiti rappresenteranno il materiale di studio della presente revisione.

4.1 - SELEZIONE DEGLI STUDI

L'indagine svolta nelle banche dati ha prodotto un totale di 875 articoli. Una prima esclusione è stata effettuata analizzando titolo, abstract e la presenza di duplicati; attraverso tale procedura, sono stati esclusi 817 articoli. I rimanenti 58 articoli sono stati ritenuti potenzialmente validi.

Tuttavia:

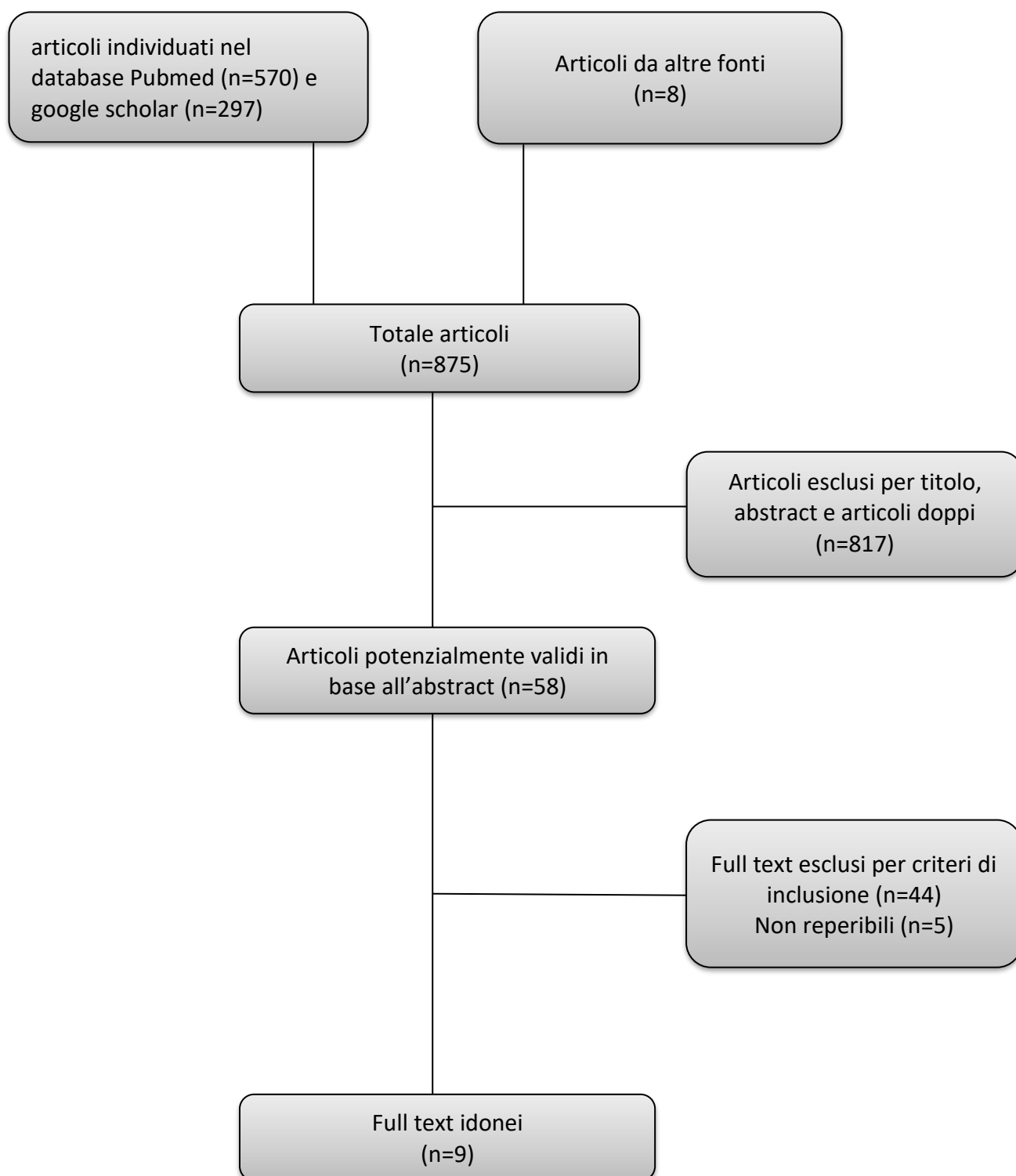
- 5 articoli sono risultati privi di abstract
- 44 articoli sono stati esclusi poiché non rispettosi dei criteri di eleggibilità.

Al termine del processo di selezione sono stati inclusi i seguenti 9 articoli, conformi ai criteri di inclusione ed esclusione precedentemente citati:

- Sabina Hotz-Boendermaker et al., 2016
- Alexander Gussew et al., 2011
- Roland Ivo et al., 2013
- Hans-Christian Fritz et al., 2016
- Neilly Buckalew et al., 2008
- Hideaki Kaneko et al., 2017
- Thorsten Giesecke et al., 2004
- Neena K Sharma et al., 2011
- Zaid M. Mansour et al., 2017

La schematizzazione del processo di selezione degli studi è riportata nella Flow Chart in Fig. 1.

2



² Fig. 1: Flow Chart degli studi selezionati

4.2 - VALUTAZIONE DEGLI STUDI INCLUSI

Gli articoli sono stati valutati basandosi sullo STROBE Statement, una serie di 22 item volti a descrivere le condizioni tramite il quale poter valutare la qualità della tipologia di studi presa in considerazione. [14-15]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Alexander Gussew et al	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓
Roland Ivo et al	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✗	✗
Hans-Christian Fritz et al	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Neilly Buckalew et al	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hideaki Kaneko et al	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗
Thorsten Giesecke et al	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✗
Neena K Sharma et al	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓
Sabina Hotz-Boendermaker et al	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✗
Zaid M. Mansour et al	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓

3

³ Tab. 2: comparazione qualitativa degli articoli secondo STROBE Statement

	Item number	Recommendation
TITLE and ABSTRACT		
	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
INTRODUCTION		
Background/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
METHODS		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses
RESULTS		
Participants	13*	(a) Report the numbers of individuals at each stage of the study—e.g., numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate the number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (e.g., average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
DISCUSSION		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
OTHER INFORMATION		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give such information separately for cases and controls in case-control studies, and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.
Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of *PLoS Medicine* at <http://www.plosmedicine.org/>, *Annals of Internal Medicine* at <http://www.annals.org/>, and *Epidemiology* at <http://www.epidem.com/>). Separate versions of the checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies are available on the STROBE Web site at <http://www.strobe-statement.org/>.
doi:10.1371/journal.pmed.0040297.t001

⁴ Fig. 2: check list STROBE Statement

4.3 - SINTESI DEGLI STUDI

Studio		Reorganization in Secondary Somatosensory Cortex in Chronic Low Back Pain Patients (Hotz-Boendermaker S. et al.)
Tipo di studio		Studio trasversale
Obiettivo		Investigare la riorganizzazione nell'attività della corteccia somato-sensoriale in seguito a stimolazione meccano-sensitiva della colonna lombare
Materiali e metodi	Partecipanti	<ul style="list-style-type: none"> • 13 soggetti sani • 13 soggetti con cLBP
	Criteri di inclusione	cLBP persistente oltre i 6 mesi
	Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Problematiche vascolari • Problematiche neurologiche • Problematiche psichiatriche
	Esami strumentali e metodi di valutazione	Eseguita fMRI in seguito a stimolazione meccanica con pressioni PA non dolenti, applicata la stessa pressione (30N) a tutti i partecipanti
Risultati		Gli stimoli non dolorosi non hanno mostrato riorganizzazione corticale di S1. Ridotta l'estensione dell'attivazione di S2 nel gruppo cLBP. Cambiamenti maladattativi nella rappresentazione somatica della colonna lombare in S2 nei pazienti con cLBP

Structural Brain Imaging in People with Low Back Pain (Zaid M. et al.)	Dysfunction of nucleus accumbens is associated with psychiatric problems in patients with chronic low back pain (Kaneko H. et al.)
Studio trasversale	Studio trasversale
Indagare se il LBP (subacuto e cronico) è connesso a differenze nel volume del cervello	Valutare l'attività del nucleo accumbens (NAc) in risposta a stimolazione meccanica lombare in pazienti con CLBP
130 soggetti totali: ● 23 soggetti con LBP sub-acuto ● 68 soggetti con cLBP ● 39 soggetti sani	21 Soggetti divisi in 2 gruppi ● BS-POP ≥ 17 (gruppo HiS) ● BS-POP < 17 (gruppo non-HiS) [BS-POP = Brief Scale for Psychiatric problems]
● Età compresa tra 21 e 70 anni ● Presenza di dolore minore di 6 mesi (sub-acuto) e maggiore di 6 mesi (cLBP) ● Capacità di lettura e comprensione dell'inglese	● Dolore lombare da più di 3 mesi ● Dolore con valore su scala NRS > 1
● Compressione del midollo spinale o chirurgia alla colonna nell'ultimo anno ● Infortuni o artriti alle anche, ginocchia o caviglie ● Patologie neurologiche (ictus, morbo di Alzheimer) o traumi cranici ● Malattie psichiatriche o cardiovascolari ● Tumori ● Infezioni ● Abuso di droghe o alcohol ● Gravidanza ● Controindicazioni all'esecuzione di RMN (es. impianti di oggetti metallici, epilessia, claustrofobia)	● Sintomi neurologici ● Anormalità strutturali (ernie del disco, stenosi del canale vertebrale) ● Malattie cardiovascolari ● Medicazioni nelle 24 ore precedenti allo studio
Utilizzata RMI pesata T1 con creazione di "regioni di interesse" (ROI) per analizzare diverse aree correlate al dolore	Utilizzata fMRI pesata T2 durante la stimolazione nocicettiva tramite algometro (siringa monouso con la testa sigillata e arrotondata). Stimolazione effettuata in 3 step: 1. Tre blocchi di stimolazioni meccaniche lombari di 30 secondi, intensità 3 (NRS), 30 secondi di riposo tra le stimolazioni 2. Tre blocchi di stimolazioni meccaniche lombari di 30 secondi, intensità 5 (NRS), 30 secondi di riposo tra gli stimoli 3. Una sequenza pseudorandomizzata di 3 blocchi di intensità 3 (NRS) e 3 blocchi ad intensità 5 (NRS), 30 secondi di riposo tra gli stimoli. L'ordine dell'ultimo step è stato configurato per non far conoscere ai soggetti l'ordine delle stimolazioni
Non sono state riscontrate differenze di volume statisticamente significative con le correzioni per confronti multipli. L'unica differenza statisticamente significativa riguardano due voxel della circonvoluzione frontale media che non risultano clinicamente rilevanti	I soggetti con cLBP e disturbi psicologici mostrano una minore attivazione del nucleo accumbens in seguito alle stimolazioni nocicettive; presentano una maggiore intensità del dolore e qualità della vita più bassa

Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain (Ivo R. et al.)	Primary somatosensory cortex in chronic low back pain – a H-MRS study (Sharma NK. et al.)
Studio trasversale	Studio trasversale
Analizzare le alterazioni neurostrutturali nel CLBP e valutare il ruolo delle comorbidità	Investigare se alcuni metaboliti specifici per le cellule neuronali, gliali ed il sistema di neurotrasmissione neuro-gliale nella corteccia somatosensoriale siano correlati con il cLBP
<ul style="list-style-type: none"> ● 14 soggetti con cLBP (tutti con dolore >4 su scala NRS) ● 14 soggetti sani 	<ul style="list-style-type: none"> ● 11 soggetti con cLBP ● 11 soggetti sani
<ul style="list-style-type: none"> ● Presenza di cLBP da almeno 1 anno ● Dolore in zona lombare o lombo-sacrale (con e senza irradiazioni all'arto inferiore) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Diagnosi medica di cLBP (dolore da oltre 3 mesi) ● Dolore >4 su scala NRS ● Nessuna anomalia cerebrale evidenziata con MRI pesata T2 ● Età tra 21 e 60 anni ● In grado di capire semplici istruzioni in inglese
<ul style="list-style-type: none"> ● Deficit sensorimotori rilevanti (paresi >4/5, deficit in più di un dermatomero) ● Ipertensione e le relative medicazioni ● Problematiche neurologiche o psicologiche ● Traumi cerebrali ● Diabete mellito ● Patologie reumatiche ● Dolori cronici differenti dal cLBP ● Controindicazioni alla RMI 	<ul style="list-style-type: none"> ● Compressione del midollo spinale, tumori o infezioni ● Patologie psichiatriche ● Presenza di abuso di droghe o alcohol ● Patologie neurologiche o neuromuscolari
<ul style="list-style-type: none"> ● Valutati ansia e tono dell'umore dei soggetti tramite Beck's Depression Inventory e Beck's Anxiety Inventory ● Eseguita RMI pesata T1 e T2 per tutti i soggetti dello studio 	<ul style="list-style-type: none"> ● I soggetti cLBP hanno ricevuto un completo esame fisico e neurologico; in caso di idoneità gli sono state fatte compilare alcuni questionari per valutare dolore e disabilità: Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Modified Oswestry Disability Scale (MODS), Fear-Avoidance Belief Questionnaire (FABQ), Back Depression Inventory Scale (BDIS) ● È stata eseguita spettroscopia protonica con risonanza (H-MRS), della durata totale di 30 minuti, nella corteccia somatosensoriale primaria di destra e di sinistra per analizzare la concentrazione di quattro metaboliti: N-acetilaspargato (NAA), colina (Cho), Mio-inositolo (ml), glutammato e glutammina (Glx)
È stata osservata una riduzione statisticamente significativa del volume totale della materia grigia con alcune aree specifiche evidenziate: circonvoluzione cingolata media, talamo e corteccia prefrontale dorsolaterale; risultati non correlati ad ansia e depressione	<p>Sono state osservate diverse alterazioni metaboliche:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diminuzione di NAA e Cho nella corteccia somatosensoriale sinistra ● Correlazioni tra ml di destra e di sinistra ● Correlazioni tra Cho di destra e di sinistra ● NAA correlato negativamente alla durata del dolore ● Glx correlato positivamente con l'intensità del dolore

H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain (Alexander Gussew et al)	Chronic pain is associated with brain volume loss in older adults preliminary evidence (Neilly Buckalew et al)
Studio trasversale	Studio trasversale
Investigare la presenza di alterazioni a livello metabolico in diverse aree cerebrali interessate nei processi di modulazione del dolore attraverso spettroscopia di risonanza magnetica protonica (H-MRS)	Identificare differenze strutturali a livello cerebrale in persone anziane con cLBP comparate a soggetti sani
<ul style="list-style-type: none"> ● 10 soggetti con cLBP ● 10 soggetti sani 	<ul style="list-style-type: none"> ● 8 soggetti con cLBP ● 8 soggetti sani
Descrizione popolazione: <ul style="list-style-type: none"> ● Eseguita dettagliata visita clinica per valutare specifiche cause di dolore ● Destrimani, età tra 22 e 52 anni, altezza tra i 160 e i 180cm ● I soggetti cLBP hanno sofferto di dolore permanente in zona lombare per almeno 1 anno ● Richiesta valutazione del dolore durante le 4 settimane precedenti allo studio (su scala VAS) ● Interruzione medicazioni un giorno prima della H-RMI 	<ul style="list-style-type: none"> ● Età dai 65 anni in avanti ● LBP localizzato a livello lombare da almeno 3 mesi
	<ul style="list-style-type: none"> ● Ipertensione ● Diabete mellito ● Depressione ● Stress post traumatico ● Patologie cerebrovascolari ● Uso di oppioidi ● Traumi alla testa ● Parkinson ● Alzheimer ● Tumori cerebrali ● Ictus ● Sclerosi Multipla ● Controindicazioni alla RMI
È stata eseguita spettroscopia protonica con risonanza (H-MRS) per esaminare la concentrazione metabolica in alcune aree cerebrali specifiche: insula sinistra anteriore (al), corteccia cingolata anteriore (aCC) e talamo sinistro (Th)	<ul style="list-style-type: none"> ● Raccolti dati riguardanti le caratteristiche demografiche (età, sesso, livello culturale), intensità del dolore (McGill Pain Questionnaire), sintomi di depressione (Geriatric Depression screen), comorbidità (Cumulative Illness Rating Scale) ● Sono state prese in considerazione le variazioni di materia grigia, bianca e fluido cerebrospinale tramite screening con MRI pesata T1 elaborando i risultati ottenuti con dati quali età, performance cognitiva e severità del dolore per una corretta acquisizione delle informazioni
Osservate diverse alterazioni metaboliche: <ul style="list-style-type: none"> ● Diminuzione di Glu nella aCC ● Diminuzione di NAA nella al ● Diminuzione di Cho nella aCC ed al ● Ricontrata una diminuzione di materia bianca nella al, a livello del solco circolare anteriore ● Non riscontrate significative alterazioni a livello del Th 	Rilevata una diminuzione della materia grigia nella corteccia parietale posteriore ed una diminuzione della materia bianca superiormente al corpo calloso nell'emisfero sinistro. Non è stata riscontrata una differenza significativa riguardo al fluido cerebrospinale

Evidence of Augmented Central Pain Processing in Idiopathic Chronic Low Back Pain (Thorsten Giesecke et al)	Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter. Results from a population-based cohort study (Hans-Christian Fritz et al)
Studio trasversale	Studio di coorte
Identificare tramite RMI la presenza di alterazioni cerebrali che possono suggerire un aumento dei processi del dolore a livello centrale in soggetti con cLBP, fibromialgici e soggetti sani	Investigare l'associazione tra il cLBP e le alterazioni del volume della materia grigia delle aree considerate primarie nella modulazione del dolore
<ul style="list-style-type: none"> ● 11 soggetti con cLBP ● 16 soggetti con fibromialgia (FMS) ● 11 soggetti sani 	<ul style="list-style-type: none"> ● 111 soggetti con cLBP ● 432 soggetti sani
Per il cLBP la presenza come sintomo principale di dolore in zona lombare presente da almeno 12 settimane ed assenza di fratture o altre cause specifiche	Presenza di cLBP da almeno 3 mesi
<ul style="list-style-type: none"> ● Impairment fisici importanti (amputazioni, cecità totale o sordità) ● Patologie cardiopolmonari (asma cronico, malattie polmonari ostruttive, angina, infarto) ● Insufficienza renale cronica ● Patologie endocrine o allergiche (iper/ipo tiroidismo, diabete, rinite) ● Tumori ● Gravi patologie psichiatriche (schizofrenia, abuso di droghe nell'arco di due anni) ● Fattori influenzanti l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (fumo, 2 o più tazze di caffè al giorno) ● Uso di farmaci 	<ul style="list-style-type: none"> ● Soggetti che hanno avuto ictus ● Sclerosi multipla ● Epilessia ● Morbo di Parkinson ● Demenza ● Tumori cerebrali ● Cisti intracraniche ● Idrocefalo ● Artefatti della prima valutazione RMI ● Uso di oppioidi e benzodiazepine ● Segni di depressione (utilizzata Patient Health Questionnaire [PHQ9])
<ul style="list-style-type: none"> ● Raccolti dati riguardanti depressione e ansia (Center for Epidemiological Studies Depression Scale e State-Trait Personality Inventory), esperienza del dolore e sua localizzazione (SF-MPQ E Body Chart) ● Sono state applicate delle stimolazioni nocicettive al pollice per valutare in maniera più precisa la sensibilità pressoria dei soggetti e la loro soglia di dolore. In seguito è stata eseguita la fMRI per valutare la risposta cerebrale; durante l'esaminazione sono state fornite alternativamente diversi stimoli: <ul style="list-style-type: none"> - stimolazioni pressorie di 2kg (condizione di uguale pressione) - stimolazioni pressorie sufficienti a scatenare un dolore leggero (condizione di uguale dolore) <p>Durante ogni seduta di scansione l'encefalo è stato scansionato 128 volte. Tre scansioni iniziali sono state utilizzate per la saturazione del tessuto; dalla quarta scansione sono stati applicati stimoli pressori della durata di 25s alternati a periodi di riposo di 25s</p>	<p>Utilizzata MRI pesata T1. Sono stati utilizzati fattori come sesso e dolore come covarianti per poter considerare differenze di gruppo, insieme all'età (ha una correlazione significativa con la materia grigia). Sono state considerate diverse aree cerebrali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Insula ● Corteccia prefrontale (dorsolaterale, ventrolaterale, dorsomediale, ventromediale) ● Talamo ● Giro cingolato anteriore
I soggetti con cLBP risultano più sensibili allo stimolo pressorio rispetto ai soggetti di controllo. L'amplificazione del dolore sembra essere presente anche nei pazienti con FMS. L'intensità delle pressioni necessarie ad evocare dolore leggero nei pazienti cLBP e FMS risulta essere più basso, inoltre l'applicazione dello stimolo pressorio è risultato in una attivazione neurale maggiore delle aree cerebrali correlate al dolore rispetto ai soggetti sani	Alterazioni della materia grigia sono state osservate in diverse aree: area prefrontale ventromediale destra e ventrolaterale sinistra, insula anteriore sinistra, corteccia prefrontale dorsomediale. Non sono state rilevate correlazioni tra volume regionale della materia grigia ed intensità del dolore

5

⁵ Tab. 3: tabella di sintesi degli articoli analizzati

4.4 - ANALISI DEI RISULTATI

Nello studio di **Gussew et al** l'obiettivo è di evidenziare alterazioni metaboliche in alcune aree interessate nei processi di modulazione del dolore in soggetti affetti da cLBP. Per riuscire ad individuare ed osservare il livello di concentrazione metabolica sono state utilizzate tecniche di imaging di RMI pesata T1 e spettroscopia protonica con risonanza (H-MRS), che hanno permesso di selezionare determinate aree cerebrali:

- insula sinistra anteriore (al), osservata specificandone 4 zone precise (solco circolare anteriore e superiore, corto giro insulare e solco laterale anteriore)
- corteccia cingolata anteriore (aCC)
- talamo sinistro (Th)

I dati ottenuti hanno permesso di avere informazioni a riguardo della concentrazione metabolica e delle eventuali variazioni volumetriche di materia grigia e bianca. I dati strumentali hanno permesso di ottenere dati relativi ai metaboliti indagati, riportati di seguito:

- Glutammato e glutammina (Glu, Glx e Gln)
- N-acetilaspartato (NAA)
- Mio-inositolo (ml)
- Colina (Cho)
- Creatina (Cr)

Le variazioni statisticamente significative riscontrate nei pazienti affetti da cLBP riguardano la diminuzione del Glu nella aCC ($p=0,027$) e del Glx ($p=0,01$), la diminuzione di NAA nella al ($p=0,024$) e di Cho nelle aree aCC ed al ($p<0,2$), oltre ad un decremento della materia bianca nel solco circolare anteriore dell'al ($p=0,031$). Nelle restanti aree insulari la differenza di materia bianca non è significativa ($p>0,3$).

Tra i gruppi non si riscontrano alterazioni statisticamente significative di Cr ($p>0,6$) e di ml ($p>0,16$). La diminuzione di NAA nelle aree aCC e Th non sono significative ($p=0,211$ e $p=0,636$) così come la concentrazione del Glu nell'area insulare ($p=0,950$).

Il volume del talamo non differisce significativamente tra i gruppi ($p>0,6$).

Anche lo studio di **Sharma et al** ha cercato di individuare alterazioni di concentrazione di metaboliti specifici per i neuroni, le cellule gliali e per il sistema di neurotrasmissione, analizzando la possibile correlazione con il cLBP.

I dati raccolti sono stati correlati con i risultati delle valutazioni cliniche dei soggetti in esame, ottenuti tramite scale di valutazione riguardanti l'esperienza del dolore, la sua intensità e la depressione (SF-MPQ – qualità del dolore; MODS – disabilità; FABQ – chinesiofobia; BDIS – depressione).

Per analizzare la concentrazione dei metaboliti è stata utilizzata la H-MRS effettuata nella corteccia somatosensoriale primaria di destra e di sinistra, focalizzandosi su:

- NAA
- Cho
- ml
- Glx

Dai risultati ottenuti è stata osservata una diminuzione complessiva dei metaboliti in entrambe le aree considerate ($p=0,02$). È stata riscontrata una diminuzione di NAA nella corteccia somatosensoriale di sinistra ed un ridotto Cho nella corteccia somatosensoriale di sinistra ($p=0,001$ e $p=0,88$), mentre non sono state rilevate alterazioni statisticamente significative di ml e Glx. La durata del dolore si è dimostrata correlata negativamente con i livelli di NAA per quanto riguarda sia la corteccia somatosensoriale di destra ($p=0.04$) sia quella di sinistra ($p=0.02$).

La concentrazione di Glx non è risultata alterata in maniera significativa tra i gruppi, tuttavia il Glx di destra risulta correlato positivamente con la severità del dolore ($p=0.04$).

Nel loro studio **Roland Ivo et al** hanno utilizzato la RMI pesata T1 e T2 per individuare differenze ed alterazioni neurostrutturali tra i soggetti cLBP ed il gruppo di controllo.

I dati ottenuti hanno permesso di individuare diverse aree cerebrali in cui sono presenti alterazioni volumetriche della sostanza grigia e bianca:

- Giro cingolato medio

- Talamo
- Corteccia prefrontale dorsolaterale

Considerata la possibilità che comorbidità come ansia e depressione possano intervenire nell'alterazione del volume della materia grigia, gli autori hanno verificato la presenza di una correlazione tra i risultati ottenuti ed i dati risultanti dalle scale di autovalutazione fatte compilare dai soggetti riguardo il tono dell'umore (Beck's Depression Inventory e Beck's Anxiety Inventory), ma non è stata osservata una correlazione significativa ($p < 0,001$).

I risultati mostrano una diminuzione di volume della materia grigia e bianca significativa rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,05$ per entrambi); per entrambi i risultati, è stata riscontrata una diminuzione del volume dipendente dall'età nei controlli e nel gruppo di pazienti ($R^2 = 0.256$ per i controlli; $R^2 = 0.235$ per i pazienti).

Lo studio di **Hans-Christian Fritz et al** ha cercato di investigare l'associazione tra il cLBP e le alterazioni volumetriche della materia grigia in quelle aree considerate primarie nella modulazione del dolore.

È stata utilizzata la RMI pesata T1 con la creazione di maschere per poter analizzare determinate regioni di interesse nelle aree correlate al dolore:

- Insula
- Corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), ventrolaterale (VLPFC), dorsomediale (DMPFC), ventromediale (VMPFC)
- Talamo
- Giro cingolato anteriore

I dati ottenuti sono stati analizzati tenendo in considerazione covarianti quali sesso e dolore dei soggetti, in modo da poter considerare differenze di gruppo; anche il fattore età è stato utilizzato in quanto correlato con la materia grigia. Il gruppo con cLBP è risultato più anziano di 4,2 anni rispetto al gruppo controllo ($p = 0,005$).

La corteccia prefrontale è risultata essere l'area cerebrale con maggiore alterazione della materia grigia. Sono state osservate variazioni nell'area VMPFC ($p = 0,012$), VLPFC ($p = 0,026$) e DMPFC ($p = 0,028$). Variazioni di volume sono state osservate anche a livello dell'area insulare anteriore sinistra ($p = 0,026$).

Per quanto riguarda le altre aree cerebrali osservate con la creazione delle maschere (talamo e giro cingolato anteriore) non sono state osservate alterazioni significative di materia grigia.

Anche **Buckalew et al** ha cercato di identificare, tramite RMI pesata T1, la presenza di alterazioni cerebrali riguardanti materia grigia e bianca; rispetto agli altri autori, nel loro studio sono stati presi in considerazione soltanto soggetti adulti che avessero più di 65 anni.

Per poter diminuire il rischio di errore nell'analisi dei dati, precedentemente alla RMI gli autori hanno raccolto diverse informazioni riguardanti diverse caratteristiche dei soggetti studiati:

- Caratteristiche demografiche (età, sesso e livello culturale)
- Intensità del dolore, valutata con la McGill Pain Questionnaire
- Sintomi di depressione (utilizzato Geriatric Depression Screen)
- Comorbidità (utilizzata la Cumulative Illness Rating Scale, con severità moderata o alta; esclusi gli item muscolo-scheletrici)

È stata osservata una differenza statisticamente significativa riguardo l'età dei due gruppi ($p < 0,05$).

Le alterazioni più significative a livello statistico riguardano la diminuzione di materia grigia a livello della corteccia parietale posteriore ($p < 0,001$) e della materia bianca superiormente al corpo calloso nell'emisfero sinistro ($p < 0,001$), mentre non sono stati riscontrati aumenti di volume in entrambi i gruppi.

Nello studio di **Kaneko et al** è stata analizzata tramite fMRI l'attività del nucleo accumbens (NAc) in seguito a stimolazione meccanica lombare in due gruppi di soggetti con cLBP che si differenziano tra loro in base ai risultati della Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients (BS-POP), utilizzata per valutare la presenza di problematiche psicologiche:

- BS-POP ≥ 17 gruppo "HiS" (High Score)
- BS-POP < 17 gruppo "non-His" (non-High Score)

Sono state raccolte informazioni relative all'età, all'intensità del dolore ed alla qualità di vita come covarianti nelle analisi dei dati, sono state utilizzate la Pain Catastrophizing Scale (PCS) e la Short-Form 36 Health Survey (SF-36). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative

riguardo l'età dei due gruppi e i risultati della PCS; per quanto riguarda l'intensità del dolore il gruppo HiS mostrava un valore più elevato ($p < 0,05$) ed un punteggio nella SF-36 più basso ($p < 0,01$).

È stata utilizzata una fMRI pesata T2 durante la stimolazione nocicettiva tramite algometro (siringa monouso con la testa sigillata e arrotondata). Il protocollo utilizzato per la stimolazione segue tre step differenti:

1. Tre blocchi di stimolazioni meccaniche lombari di 30 secondi, intensità 3 (NRS), 30 secondi di riposo tra le stimolazioni
2. Tre blocchi di stimolazioni meccaniche lombari di 30 secondi, intensità 5 (NRS), 30 secondi di riposo tra gli stimoli
3. Una sequenza pseudorandomizzata di 3 blocchi di intensità 3 (NRS) e 3 blocchi ad intensità 5 (NRS), 30 secondi di riposo tra gli stimoli. L'ordine dell'ultimo step è stato configurato per non far conoscere ai soggetti l'ordine delle stimolazioni.

L'analisi dei dati ha evidenziato una differenza significativa nell'attivazione del nucleo accumbens tra il gruppo non-HiS ed il gruppo HiS ($p < 0.000001$)

Giesecke et al, nel suo studio, ha cercato di identificare la presenza di alterazioni cerebrali che possano suggerire un aumento dei processi del dolore a livello centrale in soggetti con cLBP, fibromialgici e soggetti sani.

Per osservare queste alterazioni è stata utilizzata una fMRI per la scansione dell'encefalo in seguito a stimolazioni nocicettive al pollice, stimoli forniti alternativamente ed in maniera casuale in base al protocollo utilizzato:

- stimolazioni pressorie di 2kg (condizione di uguale pressione)
- stimolazioni pressorie sufficienti a scatenare un dolore leggero (condizione di uguale dolore)

è stato scelto il pollice come area dello stimolo per permettere di valutare in maniera più precisa la sensibilità pressoria dei soggetti e la loro soglia di dolore. Gli stimoli sono stati forniti con durata di 25s alternati a periodi di riposo di 25s.

Per una corretta analisi dei dati, ai soggetti sono state fatte compilare dei questionari per valutare la presenza di uno stato di depressione e ansia (Center for Epidemiological Studies Depression Scale e State-Trait Personality Inventory) insieme a delle scale per valutare l'esperienza dolorifica e la localizzazione del dolore (Body Chart e Short-Form of the McGill Pain Questionnaire).

I dati ottenuti sono stati modulati prendendo in considerazione la differenza di sesso tra i gruppi e non sono state rilevate differenze significative dovute a questo elemento ($p=0,4 - 0,7$).

E' stato riscontrato che per i soggetti affetti da cLBP e FMS l'intensità della stimolazione pressoria necessaria ad evocare dolore era significativamente più bassa ($p<0,5$). Nei soggetti patologici diverse aree cerebrali quali S1 controlaterale, S2 ipsi/controlaterale, IPL e cervelletto hanno evidenziato un aumento di segnale con una pressione di 2kg rispetto al gruppo di controllo con la sola attivazione dell'area S2 controlaterale.

Lo studio di **Hotz-Boendermaker et al** vuole investigare la riorganizzazione nell'attività della corteccia somato-sensoriale in seguito a stimolazione mecano-sensitiva della colonna lombare.

E' stata utilizzata la RMI per osservare la risposta cerebrale in seguito ad applicazione di un protocollo di stimolazioni meccaniche con pressioni PA sulla colonna lombare in posizione prona, a livello delle vertebre L1, L3 ed L5, tutte con la stessa pressione (30N); sono stati forniti 17 stimoli per ogni livello interessato con pause tra le stimolazioni di 6-8s.

Le immagini analizzate in seguito alle pressioni non hanno rilevato una differenza di attivazione corticale nell'area S1 nell'emisfero destro tra i due gruppi. Una differenza è stata osservata a livello dell'area S2 dove i soggetti con cLBP mostrano una riduzione significativa nell'attivazione di entrambi gli emisferi ed una alterata rappresentazione somatotopica della colonna lombare. Il gruppo di controllo ha mostrato una attivazione di S2 in entrambi gli emisferi (destra > sinistra), differente rispetto al gruppo cLBP dove si è vista un aumento del segnale soltanto a livello S2 di destra. L'analisi dei dati, tramite l'utilizzo di un t test ha permesso di osservare una chiara rappresentazione corticale nell'area S2 di destra nel gruppo controllo con diversi riscontri significativi:

- per l'asse x tra L1 ed L3 ($df=12$, $t=2.87$, $P=0.014$) e tra L1 ed L5 ($df=12$, $t=-2.56$, $P=0.025$)
- per l'asse y tra L1 ed L3 ($df=12$, $t=-2.48$, $P=0.029$) e tra L1 ed L5 ($df=12$, $t=-2.36$, $P=0.0367$)

- per l'asse x tra L1 ed L3 (df=12, t=-2.62, P=0.022)
- Non sono state riscontrate differenze significative tra L3 ed L5 (P>0.05)

il gruppo cLBP invece mostra una rappresentazione corticale più sfocata.

Anche **Zaid et al** ha utilizzato la RMI per osservare possibili alterazioni volumetriche dell'encefalo in soggetti con LBP subacuto e cronico. Gli autori hanno cercato di individuare diverse aree specifiche correlate al dolore utilizzando una RMI pesata T1 con la creazione di quattro maschere per poter analizzare determinate regioni di interesse:

1. Una maschera sensoriale, che includeva la corteccia somatosensoriale primaria (S1) e la porzione posteriore dell'insula.
2. Una maschera affettiva corticale, che includeva la corteccia cingolata, la corteccia orbitofrontale, la corteccia prefrontale mediale e la porzione anteriore dell'insula.
3. Una maschera affettiva sottocorticale, che includeva il nucleo accumbens, l'amigdala, il nucleo caudato e l'ippocampo.
4. Una maschera del talamo

Sono stati utilizzati i dati relativi ad età e sesso dei partecipanti in quanto è significativa la differenza tra i gruppi cLBP e subacuto riguardo queste covarianti (p=0,021 – età; p=0,022 – sesso); il controllo con questi dati non ha evidenziato alcuna differenza nei volumi cerebrali tra i gruppi (p=0,20). In seguito alle correzioni per confronti multipli, non sono state riscontrate differenze riguardanti i confronti tra i gruppi a livello di tutto il cervello.

L'analisi delle regioni di interesse della maschera affettiva corticale ha rilevato che il gruppo cLBP mostra un minor volume di materia grigia all'interno della circonvoluzione frontale medio rispetto al gruppo controllo (p<0.05). Nessun'altra comparazione tra ROI ha mostrato differenze nel volume della materia grigia.

5 - DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo elaborato è stato quello di individuare possibili correlazioni tra la presenza di chronic low back pain (cLBP) e la presenza di alterazioni a livello morfologico e funzionale a livello cerebrale tali che potessero spiegare i corretti meccanismi centrali dietro al mantenimento del dolore.

Tutti gli articoli analizzati hanno cercato di evidenziare la presenza di differenze significative nei volumi cerebrali o di alterazioni a livello morfologico, funzionale e metabolico.

Una revisione sistematica, eseguita da **Zhao et al** [26], ha indagato le alterazioni di concentrazioni metaboliche in diverse aree cerebrali connesse alla modulazione del dolore. Sono state osservate diverse variazioni:

- diminuzioni di NAA (può essere collegato alla degenerazione e perdita neuronale o al metabolismo energetico)
- riduzione di ml (può indicare alterazione o perdita delle cellule gliali)
- alterazioni di Cho (importante per l'integrità della membrana cellulare)
- diminuzione di Glu (il più abbondante neurotrasmettitore dell'encefalo)

Per quanto riguarda l'NAA e ml, i dati ottenuti dal nostro elaborato sono in linea con questo studio. Per il Glu e la Cho si osservano risultati contrastanti: solo nello studio di Gussew et al [17] si notano alterazioni di Glu mentre la Cho risulta diminuita solo nello studio di Sharma et al [16]. Un probabile motivo di queste discordanze è dovuto alle differenze metodologiche tra gli studi.

Gli articoli analizzati in questo elaborato hanno mostrato evidenze discordanti tra loro riguardo le variazioni volumetriche della materia grigia. Ivo et al [20], Buckalew et al [18] e Fritz et al [19] hanno riscontrato differenze di materia grigia regionale a livello della corteccia prefrontale [19,20] e corteccia parietale posteriore [18] mentre Zaid et al [25] non ha riscontrato differenze significative. Il motivo per cui lo studio di Zaid et al non ha mostrato alterazioni può dipendere dalle differenti metodologie di analisi utilizzate e sistemi di comparazione dei dati oppure da differenze del numero e tipologia di soggetti scelti. Negli altri studi l'area che sembra più implicata per diminuzioni di volume sembra essere la DLPFC. Due revisioni condotte da **Kregel et al** [9] e da **Sin Ki Ng et al** [6] non riescono a fare chiarezza in merito in quanto anche loro hanno evidenziato discordanza nei risultati; tuttavia confermano l'ipotesi che la materia grigia nel cLBP possa andare incontro a modificazioni in aree specifiche come la DLPFC.

Lo studio di Kaneko et al [21] mostra risultati riguardanti la connessione tra i problemi psicologici dei pazienti con cLBP e una disfunzione del nucleo accumbens, osservando una significativa limitazione di attivazione di quest'area. Le ipotesi sostenute considerano le problematiche psicologiche come peggioramenti causati dal legame con uno stressor di importanza molto rilevante come il LBP in grado di indurre questo tipo di cambiamenti oppure un'attenuazione causata dall'alta intensità del dolore riportata dai soggetti. Ad avvalorare l'ipotesi del ruolo del nucleo accumbens contribuisce lo studio di **Dos Santos et al** [22] nel quale viene ipotizzato come questi cambiamenti possano essere guidati da variazioni nei segnali dopaminergici e glutamatergici associati alla regolazione del dolore.

I dati riguardanti una maggiore attivazione corticale nello studio di Giesecke et al [24] sembrano essere avvalorati dalla revisione di **Sin Ki Ng et al** [6], nella quale sono stati analizzati diversi studi con evidenze di una aumentata attivazione in aree specifiche (VLPFC, S1 ed S2, insula e talamo), anche se va considerato come questi studi abbiano utilizzato differenti stimoli nocicettivi (termico ed elettrico) e non solamente uno stimolo meccanico.

La revisione di **Goossens et al** [3] non è in grado di confermare i risultati osservati nello studio di Hotz-Boendermaker et al [23] riguardo le alterazioni nella rappresentazione corticale. La mancanza di studi qualitativamente validi riguardanti la rappresentazione corticale della colonna nel LBP non permettono di giungere a conclusioni precise sull'effettivo ruolo nella modulazione del dolore.

6 - CONCLUSIONE

Le evidenze nella letteratura analizzata sembra effettivamente indicare la presenza di cambiamenti a livello morfologico, funzionale e biochimico di alcune aree cerebrali adibite alla modulazione del dolore, evidenze moderate sembrano indicare che nei pazienti con cLBP ci siano alterazioni in specifiche aree corticali e sottocorticali. Tuttavia gli studi presi in considerazione devono tenere conto di alcune limitazioni quali la natura stessa del tipo di studi (osservazionali) che non sono in grado di affermare se i cambiamenti rilevati siano effettivamente la causa o la conseguenza del cLBP, e il campione ristretto analizzato dai vari lavori. Si ritengono quindi necessari ulteriori studi qualitativamente e quantitativamente validi, nei quali bisognerebbe prendere in considerazione tutte le covarianti quali variazioni inter-individuali, età, sesso e fattori psicosociali, processi cognitivi ed emozionali in grado di influenzare le rilevazioni strumentali in modo tale da poter individuare, conoscere e spiegare al meglio come il dolore influisca sulla struttura e funzioni cerebrali ed i suoi precisi meccanismi patogenetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Giovannoni S, Minozzi S, Negrini S. *Percorsi diagnostico terapeutici per l'assistenza ai pazienti con mal di schiena*. 2006
2. Jeroen Kregel, Mira Meeus, Anneleen Malfliet, Mieke Dolphens, Lieven Danneels, Jo Nijs, Barbara Cagnie. *Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain A systematic review*. Semin Arthritis Rheum. 2015 Oct;45(2):229-37
3. Goossens N, Rummens S, Janssens L, Caeyenberghs K, Brumagne S. *Association Between Sensorimotor Impairments and Functional Brain Changes in Patients With Low Back Pain A Critical Review*. Am J Phys Med Rehabil. 2018 Mar;97(3):200-211
4. Jiang Y, Oathes D, Hush J, Darnall B, Charvat M, Mackey S, Etkin A. *Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central executive and default mode networks in chronic pain*. Pain. 2016 Sep;157(9):1970-8
5. Maurits van Tulder, Annette Becker, Trudy Bekkering, Alan Breen, Maria Teresa Gil del Real, Allen Hutchinson, Bart Koes, Even Laerum, Antti Malmivaara. *European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care*. Eur Spine J (2006) 15 (Suppl. 2): S169–S191
6. Sin Ki Ng, Donna M Urquhart, Paul BFitzgerald, Flavia M Cicuttini, Sultana Monira Hussain, Bernadette M Fitzgibbon. *The relationship between structural and functional brain changes and altered emotion and cognition in chronic low back pain: A systematic review of MRI and fMRI studies*. Clin J Pain. 2018 Mar;34(3):237-261
7. Nathan Patrick, Eric Emanski, Mark A. Knaub. *Acute and Chronic Low Back Pain*. Med Clin N Am 98 (2014) 777–789
8. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, Fields HL, Apkarian AV. *Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain*. Nat Neurosci. 2012 Jul 1;15(8):1117-9
9. Davis KD, Moayedi M. *Central Mechanisms of Pain Revealed Through Functional and Structural MRI*. J Neuroimmune Pharmacol. 2013 Jun;8(3):518-34
10. Grachev ID, Ramachandran TS, Thomas PS, Szeverenyi NM, Fredrickson BE. *Association between dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate and depression in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study*. J Neural Transm (Vienna). 2003 Mar;110(3):287-312

11. Kong J, Spaeth RB, Wey HY, Cheetham A, Cook AH, Jensen K, Tan Y, Liu H, Wang D, Loggia ML, Napadow V, Smoller JW, Wasan AD, Gollub RL. *S1 is associated with chronic low back pain a functional and structural MRI study*. Mol Pain. 2013 Aug 21;9:43
12. Douglas E. Henry, Anthony E. Chiodo, Weibin Yang. *Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states a review*. PM R. 2011 Dec;3(12):1116-25
13. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. *Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density*. J Neurosci. 2004 Nov 17;24(46):10410-5
14. Erik von Elm, Douglas G. Altman, Matthias Egger, Stuart J. Pocock, Peter C. Gøtzsche, and Jan P. Vandenbroucke. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies*. Ann Intern Med. 2007;147:573-577.
15. Simon Sanderson, Iain D Tatt, and Julian PT Higgins. *Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography*. International Journal of Epidemiology 2007;36:666–676
16. Sharma NK, McCarson K, Van Dillen L, Lentz A, Khan T, Cirstea CM. *Primary somatosensory cortex in chronic low back pain - a H-MRS study*. J Pain Res. 2011;4:143-50
17. Gussew A, Rzanny R, Güllmar D, Scholle HC, Reichenbach JR. *1H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain*. Neuroimage. 2011 Jan 15;54(2):1315-23
18. Buckalew N, Haut MW, Morrow L, Weiner D. *Chronic pain is associated with brain volume loss in older adults preliminary evidence*. Pain Med. 2008 Mar;9(2):240-8
19. Fritz HC, McAuley JH, Wittfeld K, Hegenscheid K, Schmidt CO, Langner S, Lotze M. *Chronic Back Pain Is Associated With Decreased Prefrontal and Anterior Insular Gray Matter Results From a Population-Based Cohort Study*. J Pain. 2016 Jan;17(1):111-8
20. Ivo R, Nicklas A, Dargel J, Sobottke R, Delank KS, Eysel P, Weber B. *Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain*. Eur Spine J. 2013 Sep;22(9):1958-64
21. Kaneko H, Zhang S, Sekiguchi M, Nikaido T, Makita K, Kurata J, Konno SI. *Dysfunction of Nucleus Accumbens Is Associated With Psychiatric Problems in Patients With Chronic*

- Low Back Pain A Functional Magnetic Resonance Imaging Study.* Spine (Phila Pa 1976). 2017 Jun 1;42(11):844-853
22. DosSantos, Moura, DaSilva. *Reward Circuitry Plasticity in Pain Perception and modulation.* Front Pharmacol. 2017 Nov 21;8:790
 23. Hotz-Boendermaker S, Marcar VL, Meier ML, Boendermaker B, Humphreys BK. *Reorganization in Secondary Somatosensory Cortex in Chronic Low Back Pain Patients.* Spine (Phila Pa 1976). 2016 Jun;41(11):E667-73
 24. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. *Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain* Arthritis Rheum. 2004 Feb;50(2):613-23.
 25. Mansour ZM, Lepping RJ, Honea RA, Brooks WM, Yeh HW, Burns JM, Sharma NK. *Structural Brain Imaging in People With Low Back Pain.* Spine (Phila Pa 1976). 2017 May 15;42(10):726-732
 26. Zhao X, Xu M, Jorgenson K, Kong J. *Neurochemical changes in patients with chronic low back pain detected by proton magnetic resonance spectroscopy: A systematic review.* Neuroimage Clin. 2016 Nov 24;13:33-38