



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

**Il ruolo del sistema corticolimbico nella risposta allostatica
maladattativa nel *chronic low back pain*:
Una revisione della letteratura**

Candidato:

Dott. Andrea Lofino

Relatore:

Dott. OMT Mauro Monesi

*Ai miei genitori,
per il grande e continuo sostegno.*

*Ad Ester,
mio amore e mia sposa.*

A.M.D.G.

Indice

Abstract	5
Introduzione.....	7
<i>Razionale</i>	7
<i>Obiettivi</i>	11
Materiali e Metodi	12
<i>Strategie di ricerca</i>	12
<i>Banche dati e parole chiave utilizzate</i>	12
<i>Stringhe di ricerca e operatori booleani</i>	14
<i>Criteri di selezione</i>	17
<i>Criteri di inclusione</i>	17
<i>Criteri di esclusione</i>	17
Risultati	19
<i>Processo di selezione degli articoli</i>	19
<i>Flow-chart di selezione degli articoli</i>	22
<i>Valutazione qualitativa</i>	23
<i>Analisi qualitativa</i>	24
<i>Analisi quantitativa</i>	27
Discussione.....	35
<i>Sintesi della letteratura</i>	35
<i>Analisi degli studi inclusi</i>	37
<i>Riflessioni e limiti degli studi</i>	40
<i>Direzioni future e implicazioni cliniche</i>	41

Conclusioni 44

Bibliografia 45

Abstract

BACKGROUND: Il cervello è un organo centrale dello stress. Quando un fattore di stress minaccia l'omeostasi esso mette in atto una serie di modificazioni e reazioni fisiologiche ben coordinate con l'obiettivo di preservare o ripristinare l'equilibrio iniziale. Se lo stressor perdura e la risposta allostatica rimane in attività molto a lungo si potrebbe creare una situazione nella quale l'organismo non avrà più energie sufficienti per rispondere in maniera funzionale allo stressor, determinando dunque una risposta maladattativa e una fase cosiddetta di carico allostatico. Dal momento che il mal di schiena cronico è tra i disordini muscoloscheletrici più invalidanti nel mondo occidentale e conoscendone la natura multifattoriale e come i fattori psico-sociali contribuiscono al mantenimento del dolore, è plausibile pensare che esso possa rappresentare anche un potente stressor che minaccia l'omeostasi e che nel tempo contribuisca ad una disregolazione del sistema neuro-endocrino-immunitario.

OBIETTIVI: Indagare quale ruolo abbia il sistema corticolimbico nella risposta allostatica maladattativa e nel dolore in pazienti affetti da lombalgia cronica, cercando di comprendere se la risposta maladattativa sostiene il mal di schiena cronico e/o se il mal di schiena cronico rappresenta uno stressor che istiga e contribuisce al carico allostatico.

MATERIALI E METODI: La revisione sistematica è stata condotta sui seguenti database elettronici: Medline, PEDro, The Cochrane Library, Science Direct e attraverso il motore di ricerca Google Scholar. Verranno inclusi studi primari, sperimentali e osservazionali, senza vincolo di tempo ma solamente in lingua inglese e italiana. La popolazione del nostro studio riguarderà soggetti affetti da lombalgia cronica.

RISULTATI: 5 articoli (solamente studi osservazionali; 2 con analisi trasversali, 3 con analisi combinate trasversali e longitudinali). Analisi qualitativa con STROBE statement.

LIMITI: Scarso numero di studi con analisi longitudinali; sono stati considerati solamente studi in lingua inglese e italiana; presenza di un solo studio con follow-up a 3 anni.

CONCLUSIONI: Il circuito limbico è un “ponte” che collega lo stress al dolore cronico di schiena. La revisione ha dimostrato che gli ormoni dello stress possono modificare sia la struttura che la funzione di questo circuito e che livelli elevati in modo anormale di ormoni dello stress basale sono stati riscontrati in pazienti con dolore cronico di schiena, indicando risposte allostatiche maladattative, e che questa reazione potrebbe essere responsabile della plasticità osservata nella corteccia prefrontale mediale (mPFC), nell’amigdala e nell’ippocampo di pazienti con lombalgia cronica.

IMPLICAZIONI: Interventi volti alla riduzione dello stress e al miglioramento dello stile di vita potrebbero rivelarsi strategie terapeutiche efficaci nel trattamento della lombalgia cronica in quei pazienti che presentano una disregolazione del sistema neuro-endocrino-immunitario. Inoltre, c’è bisogno di ulteriori studi longitudinali con follow-up più lunghi per confermare e approfondire i risultati della nostra revisione. Ulteriori studi dovrebbero indagare se il modello qui presentato è applicabile ad altri disordini neuro-muscoloscheletrici cronici.

Introduzione

Razionale

Il cervello è un organo centrale dello stress (1) e determina ciò che è stressante o potenzialmente stressante dando inizio a risposte che potrebbero essere sotto forma di risposte comportamentali e/o fisiologiche sia adattive che maladattive. Per risposte adattive si intendono una serie di modificazioni e reazioni fisiologiche ben coordinate che l'organismo mette in atto quando un qualsiasi fattore di stress minaccia l'omeostasi con l'obiettivo di ripristinare l'equilibrio iniziale. Se lo stressor perdura e la risposta allostatica rimane in attività molto a lungo si potrebbe creare una situazione nella quale l'organismo non avrà più energie sufficienti per rispondere in maniera funzionale allo stressor, determinando dunque una risposta maladattiva e una fase cosiddetta di carico allostatico.

Le risposte cerebrali sono mediate dal sistema nervoso autonomo e dai meccanismi neuroendocrini. In questo contesto, l'allostasi è la capacità di proteggere il corpo attraverso l'aumento dell'attività dei mediatori che normalmente promuovono l'adattamento (1), e il carico e sovraccarico allostatico si riferiscono all'usura dei sistemi ("wear and tear", incluso il cervello) che normalmente supportano l'adattamento e la normale funzione a seguito di stress ripetuti. Questa concettualizzazione ha una serie di vantaggi: in primo luogo, sottolinea che i mediatori che aiutano l'organismo a sopravvivere possono anche contribuire alla patofisiologia; in secondo luogo, prende in considerazione l'effetto di comportamenti secondari (ad esempio, fumo e abuso di sostanze) che sono spesso innescati da fattori di stress e che attivano e spesso disregolano gli stessi mediatori.

La risposta allo stress: come avviene?

Generalmente una risposta allo stressor genera una cascata di reazioni che possono interagire con vari sistemi endogeni, causando il rilascio di neurotrasmettitori (ad esempio, noradrenalina, dopamina, serotonina), peptidi (ad es. Vasopressina) e/o ormoni (ad es. Cortisolo) (2). L'ipervigilanza dell'organismo è inizialmente innescata dalle catecolamine rilasciate attraverso

una via bioelettrica dall'ipotalamo indirizzate verso il locus coeruleus e la formazione reticolare, attivando la midollare del surrene. Questa è seguita da una risposta ormonale in cui l'ipotalamo stimola la ghiandola pituitaria attraverso gli ormoni rilascianti la corticotropina (CRH). Una volta attivata, la ghiandola pituitaria secerne l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) che, una volta rilasciato nel flusso sanguigno, stimola la ghiandola surrenale corticale responsabile della produzione di cortisolo (3). Questo asse Ipotalamico-Pituitario-Adrenale (HPA axis) regola quindi i livelli di cortisolo, un ormone steroideo che aumenta il ritmo e la forza delle contrazioni cardiache, sensibilizza i vasi sanguigni alla noradrenalina, regola la risposta immunitaria e aumenta i livelli di zucchero nel sangue (3). Questi molteplici livelli di risposta adattativa stereotipata allo stress si verificano a più fasi temporali. Le monoammine e i peptidi hanno un'azione quasi istantanea che inizia pochi secondi dopo un evento stressante, lavorando per modificare la risposta sinaptica dei neuroni regionali al fine di promuovere la vigilanza (4). In secondo luogo, le monoammine e i corticosteroidi si legano ai recettori mineralcorticoidi, alterando i fattori di trascrizione cellulare su una scala di minuti (4). Infine, gli effetti più strutturali e genomici dei corticosteroidi iniziano a modificare il funzionamento dei neuroni ore dopo uno stressor. Quest'ultima onda indica la fine della risposta allo stress e il ritorno allo stato normale dell'organismo (4).

Prima ancora che si attivi questa via l'organismo risponde immediatamente alla minaccia di uno stressor attraverso l'asse Simpato-Adreno-Midollare (SAM axis). Come dice il nome stesso, questa via comprende sia il sistema simpatico che quello adrenergico. Quando percepiamo uno stressor si attiva questa via che, attraverso il rilascio di noraepinefrina prima e di epinefrina poi, stimola la midollare del surrene a rilasciare catecolamine a livello sistemico, dunque adrenalina e noradrenalina, determinando un tipo di risposta molto veloce comunemente conosciuta con i termini inglesi "fight of flight", a sottolineare che lo scopo primario è l'immediata sopravvivenza dell'organismo alla minaccia percepita. Il risultato sarà un aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, della pressione arteriosa e una dilatazione dei bronchioli per migliorare gli scambi gassosi.

Chi regola la risposta allo stress?

Il sistema corticolimbico svolge un ruolo importante ed essenziale nella regolazione della risposta allo stress attraverso un feedback retroattivo dall'asse HPA.

Sebbene la risposta degli ormoni dello stress sia diffusa in tutto il corpo, i recettori mineralcorticoidi sono densamente localizzati sia nella corteccia prefrontale che nell'ippocampo (Arnsten, 2009), mentre i glucocorticoidi sono localizzati principalmente nell'ippocampo (Joels et al., 2008). A causa della loro elevata affinità con gli ormoni dello stress, sia la corteccia prefrontale che l'ippocampo hanno la capacità di regolare la risposta dell'asse HPA (Radley e Sawchenko, 2011).

L'ippocampo proietta principalmente gli input glutamatergici alle cellule principalmente inibitorie del nucleo paraventricolare (PVN) nell'ipotalamo e l'amigdala proietta sia gli input GABAergici che glutamatergici al PVN (4). La corteccia prefrontale facilita ulteriormente o inibisce la risposta allo stress attraverso proiezioni dirette al PVN, comprese le proiezioni glutamatergiche ai relè inibitori PVN (4). Pertanto, il sistema corticolimbico non è solo coinvolto nella generazione di una risposta allo stress; è altrettanto coinvolto nel controllare e terminare la risposta allo stress attraverso il ciclo di feedback (feedback loop) descritto sopra.

Quando la risposta allo stress diventa maladattativa: il carico allostatico

La situazione di "carico allostatico" si realizza quando l'allostasi porta ad un consumo di risorse maggiore di quanto l'organismo stesso riesca a produrne (2). Il carico allostatico non è un'entità a sé ma è definito da specifiche risposte di sistema. Diversi stati patologici possono avere diversi tipi o intensità di "stressor" che possono contribuire al carico allostatico. I processi adattivi entrano normalmente in gioco con l'insorgenza di uno stressor e possono essere misurabili in alcune risposte fisiologiche (ad es. Catecolamine circolanti o glucocorticoidi). In circostanze normali, il processo adattativo si abitua a stimoli ripetitivi. Mentre le conseguenze di un singolo fattore di stress possono essere sottili, i cambiamenti a livello cellulare e di sistema che si accumulano nel tempo

possono determinare un nuovo stato stazionario che può essere adattativo (allostasi) o maladattativo (carico allostatico). Come riassunto altrove (5), il carico allostatico e la sua forma più estrema, il sovraccarico allostatico, sono persino visti negli animali in natura, dove possono giocare ruoli adattivi (ad esempio, gli orsi accumulano grasso per l'inverno come un esempio di carico allostatico che si verifica quando la domanda di energia supera l'offerta; il sovraccarico di tipo statico è illustrato dalla migrazione del salmone che muore dopo l'accoppiamento a causa di glucocorticoidi in eccesso).

Il carico allostatico risulta dunque eccessivo per l'organismo e conseguentemente la risposta allo stressor sarà maladattativa e non funzionale, con conseguenze per il cervello, per il comportamento, per la regolazione fisiologica e la fisiologia sistemica che diventa progressivamente dannosa in una cascata feedforward.

Questa cascata è caratterizzata da:

- Alterazioni nei normali meccanismi omeostatici (ad esempio sonno alterato, funzione autonoma anormale;
- Incapacità di abituarsi a stressors ripetuti dello stesso tipo;
- Incapacità di arrestare la risposta allo stress in modo normale;
- Risposta alterata o inefficiente allo stress

Un importante pain-related stressor: il Chronic Back Pain (CBP)

La lombalgia (LBP) è classificata a livello mondiale come la principale causa di disabilità che emerge durante l'adolescenza, aumentando fino all'età adulta. Sebbene per alcuni il LBP sia auto-limitante e non disabilitante, per molti altri il LBP diventa invalidante e angosciante e influenza negativamente molti aspetti della vita quotidiana (6).

Storicamente, il dolore cronico è stato concepito come uno stato avanzato di attività nocicettiva, il che implica che esso dipenda dall'infiammazione periferica e dalla sensibilizzazione centrale (7). Nuove prove, tuttavia, mettono in

discussione questa ipotesi. Se il dolore cronico fosse la conseguenza reale di una maggiore nocicezione, si rifletterebbe in una maggiore attività nelle regioni del cervello che processano il dolore acuto come la corteccia somatosensoriale, la corteccia cingolata anteriore, l'insula e le strutture del mesencefalo comunemente indicate come matrice del dolore (8,9). Al contrario, un numero crescente di studi di Neuroimaging condotti su esseri umani e modelli animali di dolore cronico (10–13) hanno stabilito che i circuiti cerebrali sottostanti il dolore cronico sono per lo più estranei a queste regioni e dipendono principalmente dalle regioni coinvolte nella generazione di motivazione, valore e sentimenti negativi in risposta alle informazioni nocicettive ricevute dalla periferia.

Il circuito corticolimbico, dunque, gioca un ruolo fondamentale nella motivazione e nell'apprendimento, che contribuisce a determinare la rilevanza e il valore affettivo degli episodi spontanei di dolore cronico (14).

Obiettivi

Dal momento che il mal di schiena cronico è tra i disordini muscoloscheletrici più invalidanti nel mondo occidentale, conoscendone la natura multifattoriale e come i fattori psico-sociali contribuiscono al mantenimento del dolore, è plausibile pensare che esso possa rappresentare anche un potente stressor che minaccia l'omeostasi e che nel tempo contribuisca ad una disregolazione del sistema neuro-endocrino-immunitario.

La nostra revisione si propone l'obiettivo di indagare quale ruolo abbia il circuito "emozionale", dunque il sistema cortico-limbico, composto da corteccia prefrontale mediale, amigdala e ippocampo, nella risposta allostatica maladattativa e nel dolore in pazienti affetti da lombalgia cronica, cercando di comprendere se la risposta maladattativa sostiene il mal di schiena cronico e/o se il mal di schiena cronico rappresenta uno stressor che istiga e contribuisce al carico allostatico.

Materiali e Metodi

Strategie di ricerca

Per soddisfare gli obiettivi della tesi, è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura. L'analisi della letteratura è stata eseguita dal mese di ottobre 2017 fino a marzo 2018 compreso.

È stata condotta una ricerca più sensibile che specifica per evitare di non includere articoli potenzialmente rilevanti.

Banche dati e parole chiave utilizzate

La tabella seguente riporta le principali parole chiavi della ricerca e i termini utilizzati.

	PAROLA CHIAVE 1	AND	PAROLA CHIAVE 2	AND	PAROLA CHIAVE 3
TERMINE 1	CORTICOLIMBIC SYSTEM		ALLOSTATIC LOAD		CHRONIC LOW BACK PAIN
OR					
TERMINE 2	LIMBIC SYSTEM		MALADAPTIVE BRAIN RESPONSE		CHRONIC BACK PAIN
OR					
TERMINE 3	LIMBIC CIRCUITRY		DYSREGULATED BRAIN RESPONSE		PERSISTENT BACK PAIN
OR					
TERMINE 4	LIMBIC BRAIN		MALADAPTIVE RESPONSE		CHRONIC PAIN
OR					
TERMINE 5	HIPPOCAMPAL VOLUME				PERSISTENT PAIN
OR					
TERMINE 6	AMYGDALAR VOLUME				PAIN CHRONIFICATION
OR					
TERMINE 7	HIPPOCAMPAL FUNCTIONAL CONNECTIVITY				
OR					
TERMINE 8	AMYGDALAR FUNCTIONAL CONNECTIVITY				
OR					
TERMINE 9	HIPPOCAMPAL ATROPHY				
OR					
TERMINE 10	AMYGDALAR ATROPHY				
<i>Tabella 1: parole chiave utilizzate nella stringa di ricerca</i>					

Il reperimento degli articoli è stato effettuato attraverso la ricerca condotta nei database elettronici della COCHRANE LIBRARY, PEDRO, MEDLINE e tramite il motore di ricerca GOOGLE SCHOLAR e negli archivi di SCIENCE DIRECT. Inoltre, sarà valutata la bibliografia degli articoli più rilevanti, se potenzialmente utile al fine della ricerca.

Stringhe di ricerca e operatori booleani

Di seguito saranno descritti nel dettaglio tutti i passaggi procedurali, le strategie di ricerca, i database scientifici consultati ed i criteri di eleggibilità per portare a termine tale studio. Verranno riportate le tabelle contenenti le stringhe di ricerca usate per ogni database/motore di ricerca consultato.

MEDLINE

Eseguita tramite PUBMED, usando la funzione PubMed Advanced Search Builder:

N° stringa	MEDLINE
1.	((((((((((((((((corticolimbic system) OR limbic system) OR limbic circuitry) OR limbic brain) OR hippocampal functional connectivity) OR amygdalar functional connectivity) OR hippocampal volume) OR amygdalar volume) OR hippocampal atrophy) OR amygdalar atrophy)
	AND
2.	maladaptive brain response) OR maladaptive response) OR dysregulated brain response) OR dysregulated response) OR allostatic load)
	AND
3.	chronic pain) OR chronic back pain) OR pain chronification))
	<i>Tabella 2: stringhe di ricerca per la banca dati MEDLINE</i>

PEDro

Eseguita tramite Simple Search:

N° stringa	PEDro
1.	Limbic system chronic low back pain
2.	Limbic system chronic pain
3.	Limbic brain chronic low back pain
4.	Limbic brain chronic pain
5.	Amygdala chronic low back pain
6.	Amygdala chronic pain
7.	Hippocampus chronic low back pain
8.	Hippocampus chronic pain
9.	Allostasis chronic low back pain
10.	Allostasis chronic pain
11.	Maladaptive response chronic low back pain
12.	Maladaptive response chronic pain
	<i>Tabella 3: stringhe di ricerca per la banca dati PEDro</i>

COCHRANE LIBRARY

Eseguita tramite Search:

N° stringa	COCHRANE LIBRARY
1.	Limbic system OR limbic brain OR hippocampus OR amygdala
	AND
2.	Allostatic load OR maladaptive response OR dysregulated response
	AND
3.	Chronic low back pain OR chronic pain
	<i>Tabella 4: stringhe di ricerca per la banca dati COCHRANE LIBRARY</i>

GOOGLE SCHOLAR

Eseguita tramite Ricerca Avanzata utilizzando le seguenti stringhe:

N° stringa	GOOGLE SCHOLAR
1.	limbic system amygdala hippocampus "chronic low back pain" OR "chronic pain" "maladaptive response"
	OPPURE
2.	limbic system amygdala hippocampus "chronic low back pain" OR "chronic pain" "allostatic load"
	<i>Tabella 5: stringhe di ricerca per il motore di ricerca GOOGLE SCHOLAR</i>

Ricerca eseguita tramite la funzione Expert Search utilizzando la seguente stringa:

N° stringa	SCIENCE DIRECT
1.	"limbic system" OR "limbic circuitry" OR "amygdala" OR "hippocampus" AND "maladaptive response" OR "allostatic load" AND "chronic low back pain" OR "chronic pain"
	<i>Tabella 6: stringa di ricerca per gli archivi di SCIENCE DIRECT</i>

Criteri di selezione

Al fine della ricerca, agli articoli saranno applicati i seguenti criteri di inclusione ed esclusione. Gli articoli di pertinenza incerta saranno tenuti fino alla lettura del full-text.

Criteri di inclusione

- Studi che comprendano nel Titolo e nell'Abstract almeno UNA parola chiave per almeno DUE categorie di termini indicate nella stringa di ricerca [es. corticolimbic system (1° categoria) – chronic back pain (3° categoria)];
- Qualsiasi tipologia di studio;
- Studi fatti esclusivamente su essere umani;
- Studi in lingua inglese e italiana.

Criteri di esclusione

- Studi che NON comprendano nel Titolo e nell'Abstract almeno UNA parola chiave per almeno DUE categorie di termini indicate nella stringa di ricerca;

- Studi fatti su animali;
- Studi in lingua diversa da quella di inclusione;
- Titoli non pertinenti alla ricerca;
- Abstracts francamente non pertinenti alla ricerca.

Risultati

Processo di selezione degli articoli

La ricerca ha prodotto inizialmente 1764 records con un totale di 529 duplicati come riportato nella tabella sottostante.

Motore di ricerca/banche dati	Totale articoli
Pubmed	533
PEDro	10
Cochrane Library	477
Science Direct	174
Google Scholar	550
<i>Somma dei dati</i>	1764 (di cui 529 duplicati)
<i>Tabella 7: Motori di ricerca utilizzati e numero di articoli corrispondenti</i>	

Si otteneva così un totale di 1235 articoli da sottoporre a screening per titolo e abstract.

Dopo la lettura del titolo e dell'abstract venivano esclusi un totale di 1224 articoli perché non pertinenti alla ricerca.

PRIMA SELEZIONE	INCLUSI	ESCLUSI	TOTALE
	Articoli che dalla lettura del titolo e dell'abstract risultano potenzialmente utili al fine della ricerca	Articoli che dalla lettura del titolo e dell'abstract risultano non pertinenti alla ricerca	
RISULTATI	11	1224	1235

Degli 11 articoli ottenuti dopo aver effettuato lo screening, veniva fatta una seconda e più accurata selezione tramite la lettura di ciascun full-text. Sono stati esclusi 6 articoli. Degli articoli esclusi dopo lettura full-text viene riportata una

tabella riassuntiva dei motivi di esclusione.

tabella articoli esclusi			
Nr	Autore	Titolo	Motivazione esclusione
1.	Benjamin N Goertzel, Cassio Pennachin, Lucio de Souza Coelho, Elizabeth M Maloney, James F Jones & Brian Gurbaxani	Allostatic load is associated with symptoms in chronic fatigue syndrome patients	Non viene preso in esame il ruolo del sistema corticolimbico nella risposta allostatica
2.	Ying Jiang, Desmond Oathes, Julia Hash, Beth Darnall, Mylea Charvat, Sean Macjey, Amit Etkin	Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central executive and default mode networks in chronic pain	Non pertinente con gli obiettivi della ricerca
3.	Bahar Shahidi, Timothy Sannes, Mark Laudenslager & Katrina Maluf	Cardiovascular responses to an acute psychological stressor are associated with the cortisol awakening response in individuals with chronic neck pain	Non pertinente con gli obiettivi della ricerca
4.	Ellen Generaal, Nicole Vogelzangs, Gary J Macfarlane, et al.	Biological stress systems, adverse life events and the onset of chronic multisite musculoskeletal pain: a 6-year cohort study	Non viene preso in esame il ruolo del sistema corticolimbico
5.	Michael Von Korff, Jordi Alonso, Johan Ormel, et al.	Childhood psychological stressors and adult onset arthritis: broad spectrum risk factors and allostatic load	Non viene preso in esame il ruolo del sistema corticolimbico
6.	J. Hellhammer, W. Schlotz, A.A. Stone, K.M. Pirke & D. Hellhammer	Allostatic load, perceived stress, and health, a prospective study in two age groups	Non pertinente con gli obiettivi della ricerca
Tabella 8: articoli esclusi dalla revisione con relativa motivazione			

Si sono ottenuti così un totale di 5 articoli da includere nella revisione sistematica. Analizzando la bibliografia di questi ultimi, non venivano ritenuti eleggibili ulteriori articoli. Le popolazioni dei 5 studi osservazionali inclusi comprendono pazienti affetti da Chronic Back Pain (CBP), Subacute Back Pain (SBP) e soggetti sani di controllo. La presenza di una stessa condizione patologica (back pain) nei pazienti reclutati rende le popolazioni facilmente confrontabili, e la diversa fase di evoluzione della patologia (subacuta e cronica) permette un confronto interessante delle aree corticali coinvolte nel disturbo. In tutti gli studi veniva utilizzata una Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) per studiare l'attività cerebrale dei partecipanti e ottenere immagini anatomiche delle diverse aree del cervello.

Nella tabella seguente viene riportato in modo schematico tutto il processo di selezione degli articoli.

Flow-chart di selezione degli articoli

Identificazione

n = 1764 articoli identificati
mediante ricerca nelle banche dati

n = 529 articoli esclusi perchè duplicati dopo la
loro comparazione tra i vari motori di ricerca

Screening

n = 1235 articoli dopo eliminazione dei duplicati

n = 1235 articoli sottoposti a screening in base al
titolo e all'abstract

n = 1224 articoli esclusi

Eleggibilità

n = 11 articoli full-text valutati per l'eleggibilità

n = 6 articoli full-text esclusi:

Studi 1-4-5 → Non viene esaminato
il ruolo del sistema corticolimbico
nella risposta allostatica

Studi 2-3-6 → Non pertinenti con
gli obiettivi della ricerca

Inclusione

n = 5 articoli inclusi nell'analisi qualitativa

n = 5 articoli inclusi nell'analisi quantitativa

PRISMA statement 2009. Diagramma di flusso della selezione degli articoli

Valutazione qualitativa

Dal momento che alla fine del processo di selezione degli articoli quelli inclusi nella revisione erano solamente studi osservazionali si è deciso di utilizzare la checklist of items dello STROBE statement con lo scopo di valutarne la qualità metodologica.

Inoltre, è stato stabilito un punteggio di cut-off di almeno 5 sì (🌐 sotto il quale lo studio in analisi non poteva essere incluso nella revisione.

Per la tabella sarà valida questa legenda:

- Sì → ✓
- No → ✗
- Parzialmente → ✓ ✗
- Non applicabile → NA

Analisi qualitativa

Di seguito viene riportata la tabella utilizzata per l'analisi qualitativa.

STROBE Statement — checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Baliki et al. 2006	Vachon-Presseau et al. 2013	Hashmi et al. 2013	Mutso et al. 2014	Vachon-Presseau et al. 2016
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	X ✓	X ✓	X ✓	X ✓	X ✓
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	✓ X	✓	✓	✓ X	✓
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	✓ X	✓ X	✓	✓ X	✓
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	NA	NA	✓ X	✓ X	✓ X
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	X	✓ X	✓ X	✓ X	✓ X
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) Cohort study—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	✗	✓ ✗	✗	✗	✓ ✗
		Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed					
		Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy					
		(e) Describe any sensitivity analyses	✗	✗	✗	✗	✗
Results							
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg 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 (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	✓ ✗	✗	✓ ✗	✓ ✗	✓ ✗
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	✗	✗	✓	✓	✓
		(c) Cohort study—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	✗	NA	✗	✓ ✗	✓
Outcome data	15*	Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time	NA	NA	✓	✓	✓ ✗
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	NA	NA	NA	NA	NA
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures	✓	✓	✓	✓	✓
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	✓ ✗	✓ ✗	✓ ✗	✓ ✗	✓

		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	X	X	X	X	X
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	X	X	X	X	X
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	X	X	X	X	X
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	X	✓ X	✓ X	X	✓ X
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	X	✓ X	X	X	X
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	X	X	X	X	✓ X
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	✓ X	✓	✓	✓	✓
<i>Tabella 9: STROBE statement - checklist</i>							

Analisi quantitativa

Viene di seguito riportata nella tabella sottostante l'analisi quantitativa degli studi inclusi nella revisione.

	Referenza	Tipologia studio	Popolazione	Intervento	Confronto	Outcome	Risultati
1.	Baliki MN, Chialvo DR Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Apkarian AV. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. The Journal of neuroscience. 2006, Nov 22. 26(47):12165-73.	Studio cross-sectional.	24 pazienti con diagnosi clinica di CBP (Chronic Back Pain) di cui: 13 soggetti (età 17-49 anni; durata sintomi 9-10 anni) 11 soggetti (età 12-50 anni; durata sintomi 12-14 anni) 11 soggetti sani (età 11-49 anni).	- <u>Studio 1</u>: confronto tra gruppo 1 e gruppo 2 di soli pazienti CBP → → Quantificare oscillazione dolore spontaneo tramite un device al dito di una mano mentre erano sottoposti a risonanza magnetica funzionale (fMRI). - <u>Studio 2</u>: confronto tra gruppo 2 (CBP) e gruppo 3 (sani di controllo) → → Quantificare dolore durante uno stimolo termico applicato in zona lombare tramite un device al dito di una mano mentre erano sottoposti a fMRI. 8 stimoli termici acuti della durata di 10-30 sec ognuno con pause di 30-60 sec.	I partecipanti sono stati separati in tre gruppi: <u>Gruppo 1</u> (13 soggetti CBP) <u>Gruppo 2</u> (11 soggetti CBP) <u>Gruppo 3</u> (11 soggetti sani) P.S. I soggetti del gruppo 3 sono stati appaiati per sesso ed età con i soggetti del gruppo 2.	Questionari (baseline): - Beck's Depression Index (BDI) - Beck's Anxiety Index (BAI) (solo a pazienti CBP) - McGill Pain Questionnaire - <u>VAS (0-10)</u>: dolore spontaneo pazienti CBP - <u>VAS (0-10)</u>: dolore evocato pazienti CBP e soggetti sani - <u>Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI)</u>: registrazione dell'attività cerebrale dei partecipanti	<u>Studio 1</u> <i>Attività cerebrale nel dolore spontaneo:</i> Due fasi temporali distinte nel dolore cronico: 1) Fase 1 = dolore spontaneo di intensità: Gruppo 1 → corteccia prefrontale mediale (mPFC), dentro e intorno alla corteccia cingolata anteriore (rACC), talamo posteriore, corpo striato anteriore, amigdala (aree cerebrali coinvolte nell'emozione, nella cognizione e nella motivazione) 2) Fase 2 = dolore spontaneo transitoriamente incrementato: Gruppo 1 → Insula anteriore destra posteriore, corteccia somatosensoria secondaria, diverse porzioni della corteccia cingolata (mACC), regione somatosensoria primaria del piede e del cervelletto (classico pattern del dolore acuto) <i>Attività cerebrale specifica intensità e durata del CBP:</i> <i>Durata del dolore</i> → Regione insulare attiva durante la fase di incremento del dolore dove la mPFC non è; <i>Intensità del dolore</i> → mPFC attiva durante la fase di dolore intenso dove l'attività insulare è transitoria e la precede. <u>Studio 2</u> <i>Attività cerebrale nel dolore evocato gruppo 1 e gruppo 2:</i> → Non ci sono differenze tra l'attività cerebrale dei due gruppi → Le regioni maggiormente attivate sono l'insula bilaterale,

								corfeccia somatosensoriale secondaria, la corfeccia cingola e la corfeccia prefrontale dorsolaterale destra.
--	--	--	--	--	--	--	--	---

2.	Etienne Vachon-Preseu, Mathieu Roy, Marc-Oliver Martel, Etienne Caron et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. BRAIN - a journal of neurology. 2013; 136; 815-827	Studio cross-sectional. Statistica multivariata.	Soggetti CBP e soggetti sani appaiati per sesso ed età: 16 pazienti CBP (età 23-49 anni; durata sintomi 10 ± 11 anni) 18 soggetti sani di controllo (età 21-53 anni)	<u>Sessioni di brain imaging:</u> 2 applicazioni di dolore termico all'arto inferiore 2 scansioni separate durante le quali i pazienti osservavano su uno schermo immagini di situazioni dolorose Ogni acquisizione funzionale composta da: 8 stimolazione termiche nocive 8 stimolazioni innocue (controlli) <i>in ordine pseudocasuale</i> All'inizio di ogni prova una croce fissa appariva sullo schermo (3-5 sec) prima dello stimolo nocivo o innocuo, seguito da lungo intervallo (18-25 sec) per permettere ai soggetti di valutare ogni stimolo. <u>Livelli basali di cortisolo salivare:</u> Per una settimana i partecipanti riempivano una fiala con 10 mm di pura saliva raccogliendo 5 campioni al giorno sempre negli stessi orari. I campioni venivano poi conservati a -20°C e in seguito analizzati	18 soggetti sani di controllo (età 21-53 anni)	Questionari (baseline): - Beck's Depression Index (BDI) - McGill Pain Questionnaire <u>Livelli basali di cortisolo salivare</u> (misurati in una settimana): analizzati tramite un metodo d'analisi immunologica (Enzyme Immunoassay - EIA) <u>VAS</u> per stimolo doloroso (0 = nessun dolore; 100 = estremamente doloroso) <u>VAS</u> per stimolo termico (0 = nessuna sensazione; 100 = molto caldo) - Software <u>Freesurfer v5.0</u> per la ricostruzione corticale e la segmentazione volumetrica dell'ippocampo	1. Livelli basali di cortisolo → picco massimo di cortisolo 30 minuti dopo la sveglia, livello minimo alla sera. Misurazione ANCOVA effettuata nell'arco 7 giorni rivelava: → effetti significativi del tempo [F (2,76.9) = 34.76; P < 0.001]; → più alti livelli di cortisolo nei pazienti affetti da CBP [F (1, 31) = 7.5; P = 0.01] 2. Risposte BOLD evocate da stimolo termico nei due gruppi → Tipico pattern di attivazione correlata dolore acuto; pattern di attivazione simili i due gruppi. 3. Correlazione parziale tra i livelli basali di cortisolo e il volume dell'ippocampo → Pazienti CBP con volume ippocampale ridotto avevano livelli basali di cortisolo alti (Z = -1.95; P ≤ 0.05). <i>Conclusioni:</i> Individui con ippocampi più piccoli più soggetti a mostrare risposte allostatiche maladattative. 4. Effetti del cortisolo basale sulla risposta dolorifica fasica (contrasto dolore - calore). → Livelli basali di cortisolo e intensità di dolore cronico associati a più forte risposta dolore nella formazione ippocampale anteriore. 5. Comparazione di due modelli teorici: il "neurotoxic model" e il "vulnerability model" <i>Conclusioni:</i> Il cortisolo basale e le risposte dolore nel giro paraippocampale mediano relazione tra il volume dell'ippocampo e l'intensità del dolore cronico, confermando il "vulnerability model" che vede un ridotto volume ippocampale come un fattore di rischio.
----	--	---	--	---	--	--	---

3.	Javiera A. Hashmi, Marwan N. Baliki, Lejian Huang, Alex T. Baria, et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. BRAIN - a journal of neurology. 2013, March. 136; 2751-2768	Studio combinato cross-sectional/prospettico o di coorte (<i>studio anatomico e di neuroimaging funzionale</i>)	• <u>94</u> pazienti subacute back pain (<u>SBP</u> = <i>un solo intenso episodio di back pain durato 4-16 settimane e nessun episodio di back pain nell'anno precedente</i>) alla visita 1 di cui 39 completavano tutte le visite (visite 1-4) • <u>31</u> pazienti <u>CBP</u> + <u>38</u> pazienti CBP derivanti da due studi recenti (Baliki et al., 2010; Hashmi et al., 2012)	- <u>Analisi cross-sectional:</u> Acquisizione di immagini dell'attività cerebrale tramite fMRI di tutti i pazienti, sia SBP che CBP. Comparazione delle immagini della visita 1 di entrambi i gruppi per la valutazione del dolore spontaneo e del compito visivo di controllo. (<i>I pazienti SBP con acquisizioni fMRI alla visita 1 sono stati designati come gruppo "early SBP"</i>) - <u>Analisi longitudinali:</u> Analisi delle immagini dei 39 pazienti con SBP che hanno completato tutti i follow-up (4 visite). <i>Procedimento</i> → esecuzione di compiti usando con il dito un device elettronico collegato alla fMRI e a un computer che riceve un feedback visivo delle valutazioni. • <i>1° compito</i> → Valutazione delle oscillazioni del dolore spontaneo alla schiena per un periodo di 10 minuti durante una fMRI. • <i>2° compito</i> → Valutazione visiva di un compito di controllo attraverso i cambiamenti della lunghezza di una barra proiettata per 10 minuti durante una fMRI. Esecuzione di una ulteriore analisi per identificare la relazione tra il dolore e l'attività cerebrale regionale per le regioni identificate precedentemente. Le ROI incluse: ○ Corteccia prefrontale mediale sinistra ○ Parte destra dell'amigdala	• 59 pazienti affetti da CBP per le analisi cross-sectional	Questionari: <i>pazienti SBP</i> ➢ McGill Pain Questionnaire e VAS (0-100) (a tutte le visite) ➢ Positive Affect Negative Affect Score (PANAS) <i>Tutti i pazienti</i> ➢ Beck's Depression Index (BDI) • Risonanza Magnetica Funzionale del Cervello (fMRI): <i>per rivelare significative attività cerebrali nei cambiamenti nei segnali livello-dipendenti dell'ossigeno nel sangue.</i> • 3 T Siemens TRIO whole-body scanner: immagini anatomiche del cervello.	Analisi cross-sectional <i>Differenze tra il gruppo di early SBP e il gruppo CBP.</i> 1) <i>Dolore e stato emotivo</i> → → Nel gruppo CBP: età, intensi del dolore e punteggi per la componente sensoriale e affetti del dolore sono risultati maggiori 2) <i>Variabilità dei compiti</i> → → Confronto tra la variazione e numero di eventi scatenanti il dolore spontaneo: - <i>Variazione media di 14.7 ± 4.3 (VAS 0-100) nei pazienti CBP (n = 59) e</i> - <i>Variazione media di 12.2 ± 2.35 nei pazienti con early SBP (n = 94) → nessuna differenza tra i gruppi (t = 0.55, P = 0.58).</i> <u>Attivazione cerebrale nel dolore spontaneo</u> • Early SBP = parte anteriore e centrale dell'insula bilaterale con attivazioni contigue nel talamo, striato, aspetti laterali della corteccia orbitofrontale e inferiore e parti dorsali della corteccia cingolata anteriore. • Pazienti CBP = corteccia cingolata anteriore perigenuale, fino alla corteccia prefrontale media e all'amigdala. → <i>i pazienti early SBP e i pazienti CBP impegnano diverse regioni cerebrali.</i> <u>Analisi del corso temporale del segnale livello-dipendente dell'ossigeno nel sangue per le ROI</u> <i>Risultati</i> → La media per il gruppo SBP (n = 94) mostrava <i>più grandi picchi</i> di risposte rispetto al gruppo CBP (n = 59) nel <i>talamo</i> e nell'<i>insula</i>, dove il gruppo CBP mostrava <i>l'attivazione correlata al dolore nell'amigdala</i> (t = 4.98, P < 0.001) e nella <i>corteccia prefrontale media</i> (t = 4.50, P < 0.001). <u>Analisi della sovrapposizione di ogni map</u>
-----------	---	--	---	--	---	--	---

				○ Insula sinistra ○ Talamo sinistro (regioni correlate al SBP e CBP) → Creazione di <u>mappature meta-analitiche</u> con lo strumento web “NEUROSYNTH” per i termini: <i>dolore, emozione e gratificazione</i>. Creazione di maschere per comparare l'attività cerebrale per i diversi raggruppamenti di back pain in relazione a questi termini. Suddivisione dei 39 pazienti con SBP che avevano completato tutti i follow-up in: ▪ <i>Recovering SBP (n = 19)</i> ▪ <i>Persisting SBP (n = 20)</i> → Misurazione dei cambiamenti nella rappresentazione del dolore tra i due gruppi tra le mappature meta-analitiche selezionate nel tempo. Per valutare l'interazione tra i gruppi nel tempo, era stato usato una misurazione ripetuta ANOVA.		con mappe meta-analitiche generate per parole: dolore, emozione e gratificazione - <i>Dolore</i> = maggior sovrapposizione in pazienti SBP per attivazione della corteccia insulare bilaterale - <i>Emozione</i> = maggior sovrapposizione in pazienti CBP per attivazione della corteccia prefrontale media e dell'amigdala - <i>Gratificazione</i> = sovrapposizioni simili tra i due gruppi. Analisi longitudinali Esame delle attività cerebrali longitudinalmente nel gruppo <i>Recovering SBP (n = 19)</i> e nel gruppo <i>Persisting SBP (n = 20)</i>. 1) <i>Dolore e stato emotivo</i>→ → Differenza fra i due gruppi: intensità del dolore alla visita 2 vs 3. Nessuna differenza nella durata del dolore alla visita 1 (persisting SBP: 12.4 ± 1.12; recovering SBP: 12.16 ± 1.06; two-sided unpaired t-test: $t = 0.16$, $P > 0.05$). Alla visita 4, il gruppo <i>Recovering SBP</i> ha diminuito gli impairment correlati allo stato emotivo e l'intensità del dolore, con recupero dalla patologia. 2) <i>Attività cerebrale</i>→ → Entrambi i gruppi hanno dimostrato uno spostamento dell'attività cerebrale dalle aree correlate al dolore acuto a quelle facenti parte del circuito emozionale confermando i risultati ottenuti con le analisi cross-sectional.
--	--	--	--	--	--	---

4.	Amelia A. Mutso, Bogdan Petre, Lejian Huang, Marwan N. Baliki, et al. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. Journal of Neurophysiology. 2014. 111:1065-1076	Studio combinato cross-sectional/prospettico o di coorte (<i>studio anatomico e di neuroimaging funzionale</i>)	• <u>15 soggetti sani</u> di controllo (CON; 6 donne, 9 uomini, età 38.5 ± 8.0 anni) • <u>17 pazienti CBP</u> appaiati per sesso ed età (7 donne, 10 uomini; età: 41.24 ± 7.3 anni) • <u>32 pazienti SBP</u> anch'essi appaiati (16 donne, 16 uomini; età: 40.8 ± 11 anni)	- <u>Analisi cross-sectional</u>: Acquisizione di immagini dell'attività cerebrale tramite <i>fMRI</i> dei pazienti a tutte le visite. Utilizzo dello strumento FIRST che ha segmentato la parte sinistra e quella destra dell'ippocampo di ogni paziente. <i>Procedimento</i> 1° fMRI → Utilizzo con il dito di un device elettronico per seguire il movimento di una barra orizzontale proiettata mentre questa si muoveva secondo una sequenza di stimoli pre-determinata. 2° fMRI (solo pazienti Back Pain) → Utilizzo con il dito il device elettronico per valutare in maniera costante il loro dolore spontaneo. Il feedback visivo dato ai pazienti era la barra orizzontale usata precedentemente. Il movimento della barra era dato dalla magnitudo delle valutazioni effettuate dai soggetti. Software ABLM (Apkarian Brain Linkage Map) → utilizzato per esaminare le estensioni intrinseche ed estrinseche dei collegamenti funzionali ippocampali. <i>Data una regione fonte e un obiettivo, si è calcolato il numero di connessioni funzionali tra i voxel della regione FONTE e quelli della regione TARGET.</i> • Intrinsic connectivity: Misurazione dell'estensione delle connessioni dell'ippocampo con sé stesso usando le connessioni ippocampali di ogni soggetto sia come <i>ROI</i> che come regione <i>TARGET</i>.	• <u>15 soggetti sani</u> di controllo (CON; 6 donne, 9 uomini, età 38.5 ± 8.0 anni)	Questionari (<i>a tutte le visite [4] un'ora prima della risonanza magnetica</i>): • McGill Pain Questionnaire (MPQ) • VAS (0-100) • Positive Affect Negative Affect Score (PANAS) • Pain Detect • Beck's Depression Index (BDI) • Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI): registrazione dell'attività cerebrale dei partecipanti • 3 T Siemens TRIO whole-body scanner: immagini anatomiche del cervello. • Software ABLM: esaminazione delle estensioni intrinseche ed estrinseche dei collegamenti funzionali ippocampali	Analisi cross-sectional e analisi longitudinali 1) <i>Task performance</i> → Nessuna differenza tra i gruppi alla visita 1 né interazioni temporali significative longitudinalmente. 2) <i>Caratteristiche del dolore</i> → Nessuna differenza nella durata del dolore tra il gruppo SBPp e gruppo SBPr. → Nessuna differenza nell'intensità del dolore tra i gruppi SBPp e SBPr alla visita 1 (SBPr VAS = 50 ± 7, SBPp VAS = ± 5, t-test $t = 0.21$, mean $\pm$ SE). → I valori sono cambiati in 3 m tra i gruppi. In un anno (visita 4) l'intensità del dolore è rimasta invariata dalla baseline nei pazienti SBPp, ma diminuita nei pazienti SBPr. 3) <i>Estensione delle connessioni ippocampali funzionali</i> (Nei soggetti CON (n = 15), SBP = 32), e CBP (n = 17) alla visita 1: → I SBP hanno mostrato una connessione ippocampale sinistramente maggiore e intrinseca maggiore bilateralmente. → I CBP mostravano delle connessioni estrinseche maggiori bilateralmente. → Nessuna differenza nell'estensione delle connessioni estrinseche ed intrinseche tra i SBPp (n = 15) e i SBPr (n = 17) → Nessun cambiamento nelle estensioni delle connessioni intrinseche ed estrinseche nel tempo tra i gruppi SBPp (n = 14) SBPr (n = 16) (visite 1-4, sul periodo di 1 anno).
----	---	--	--	---	--	--	--

				•Extrinsic connectivity: Esame dell'estensione delle connessioni dell'ippocampo con altre regioni della sostanza grigia usando il <i>ROI</i> e la maschera della sostanza grigia totale di ogni soggetto meno l'ippocampo per definire la regione <i>TARGET</i>. → Le analisi hanno prodotto una mappa dell'ippocampo. Analisi longitudinale: (solo per pazienti <i>SBP</i>) Le maschere della sostanza grigia e dell'ippocampo e i parametri di trasformazione spaziale, sono stati generati come avvenuto nella visita 1. •Calcolo delle <i>estensioni</i> delle connessioni intrinseche ed estrinseche nello spazio soggettivo prima di essere trasformate nello spazio standard. •Esecuzione di una <i>RM ANOVA</i> non parametrica separatamente per i pazienti <i>SBPp</i> e <i>SBPr</i>. → Identificazione attraverso le analisi longitudinali di come i pazienti con <i>SBP</i> persistente e quelli guariti, differiscano nello sviluppo delle connessioni ippocampali. <i>Si è ridotta questa analisi ai soli pazienti che avevano i dati del compito visivo a tutte e quattro le visite (SBPr n=16, SBPr n= 14).</i>		4) <i>Analisi delle connessioni seed-based</i> → Maggiori connessioni con la circonvoluzione fusiforme di destra tra i <i>SBPr</i> rispetto ai <i>SBP</i> (<i>GF</i>; mixed-effects analysis controlling for age and sex, $z > \text{cluster } P < 0.05$). 5) <i>Comparazione longitudinale de connessioni seed-based</i> (tra la visita 1 e la visita 4 un an dopo) → Riduzione nelle connessioni ippocampali alla circonvoluzione fusiforme di destra e aumento delle connessioni con la circonvoluzione frontale media sinistra per i <i>SBPr</i>. → Differenza significativa tra <i>SBPr</i> e <i>SBPp</i> nell'evoluzione temporale delle connessioni ippocampali [<i>SBPp</i> $n = 14$, right <i>GF</i>: <i>rm-ANCOVA</i>, $group \times time \text{ interact } F(3,75) = 9.00$, $P = 4 \times 10^{-5}$; left <i>MFG</i>: $group \times time \text{ interaction } F(3,75) = 3.85$, $P = 0.0128$; corrected for age and sex]. → Diminuzione nel tempo nei pazienti <i>SBPp</i> delle connessioni ippocampali alla <i>mPFC</i>, al lobulo paracentrale e al giro congolato
--	--	--	--	---	--	--

5.	Etienne Vachon-Preseu, Pascal Tetreault, Bogdan Petre, Lejian huang, et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. BRAIN - a journal of neurology. 2016. 139;1958-1970	Studio combinato cross-sectional/prospettico o di coorte (studio anatomico e di neuroimaging funzionale)	159 pazienti SBP (subacute back pain) 29 soggetti sani di controllo N.B. Parte dei pazienti sono stati usati in pubblicazioni precedenti (Baliki et al., 2012; Hashmi et al., 2013; Mansour et al., 2013; Petre et al., 2015). Ulteriori gruppi per analisi cross-sectional dei volumi limbici sottocorticali 23 CBP (nove femmine, 46.6 ± 6.0 anni); 40 con osteoartrite (22 femmine, 58.6 ± 7.6 anni); 20 pazienti sani di controllo appaiati per età (10 femmine, 57.9 ± 6.7 anni). Follow-up a 1 anno → 69 pazienti SBP suddivisi in: - SBP persisting = 39 - SBP recovery = 30 Follow-up a 3 anni dei pazienti SBPp.	Analisi morfometriche delle strutture sottocorticali <u>Procedimento e materiali</u> - Calcolati e comparati per ogni soggetto i volumi della parte destra e sinistra del <i>nucleus accumbens</i>, dell'<i>amigdala</i>, dell'<i>ippocampo</i> e del <i>talamo</i> utilizzando lo strumento di analisi FSL 4.1. - Le differenze tra i volumi dell'<i>amigdala</i> e dell'<i>ippocampo</i> tra i pazienti SBPp e SBPr sono stati replicati utilizzando Freesurfer 5.0. - Si è indagato se le differenze tra ippocampo e amigdala tra i gruppi potessero essere attribuite a deformazioni strutturali localizzate utilizzando FIRST. <u>Intervento</u> 1) FAST (FMRIB Automated Segmentation Tool) utilizzato per segmentare l'immagine del cervello 3D T1 in differenti tipi di tessuto (sostanza grigia, sostanza bianca, e CSF) → Effettuati 10 minuti di fMRI ad ogni visita mentre i pazienti valutavano le oscillazioni del loro dolore spontaneo. Questi dati sono stati utilizzati per esaminare le differenze nelle connessioni cerebrali intrinseche tra i gruppi (SBPp e SBPr). → Si è osservata l'associazione tra i <i>polimorfismi nucleotidici singoli (SNPs)</i> e le proprietà del cervello limbico raccogliendo campioni di saliva dei pazienti che hanno completato lo studio.	Analisi longitudinali 29 soggetti sani di controllo → di cui solo 20 completa no il follow-up a un anno. Analisi cross-sectional 20 soggetti sani di controllo	Questionari e Scale (a tutte le visite un'ora prima della risonanza magnetica) Intensità del dolore: VAS (presa da McGill Pain Questionnaire – forma breve) Disabilità - Pain Disability Index (PDI) Stato emotivo (parte negativa) - Positive and Negative Affectivity Scale (PANAS) – scala negativa Stato depressivo - Beck's Depression Index (BDI) – 1b Studio delle proprietà del cervello - Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), anatomica (T1) e diffusion tensor imaging (DTI) Acquisizione di immagini anatomiche del cervello 3 T Siemens TRIO whole-body scanner	<u>Follow-up a 1 anno</u> N = 69 pazienti SBP divisi in: - SBPp: 39 paz. - SBPr: 30 paz. <u>Follow-up a 3 anni</u> N = 39 pazienti SBP (sottogruppo) divisi in: - SBPp: 23 paz. - SBPr: 16 paz. → Le connessioni strutturali che predispongono all'insorgenza del dolore cronico ad un anno erano localizzate fuori dalle regioni solitamente correlate all'esperienza dolore ma all'interno del sistema corticolimbico. → Un esame di più alta risoluzione della rete corticolimbica della sostanza bianca ha identificato tre moduli separati, dove solamente il modulo dorsale mediale PFC-amigdala-nucleus accumbens si differenziava tra i gruppi SBP sulla base di entrambe la sostanza bianca e le connessioni funzionali. → Le connessioni della rete della sostanza bianca del modulo PFC-amigdala-nucleus accumbens dorsale mediale sono rimaste costanti nei tre anni, ma le sue connessioni funzionali si sono dissipate nei tre anni. → Entrambi i volumi dell'amigdala e dell'ippocampo si differenziavano tra i gruppi SBP, rimanendo invariati nel corso dei 3 anni, e ben distinti tra i SBPp e SBPr. Conclusioni → I risultati presenti hanno identificato 3 diversi circuiti corticolimbici, dove solamente il circuito PFC-amigdala-nucleus accumbens dorsale mediale si è visto essere un fattore di rischio per lo sviluppo di dolore cronico.
----	--	---	--	---	--	--	--

Tabella 10: Analisi quantitativa - tabella sinottica degli studi inclusi

Discussione

Sintesi della letteratura

C'è una crescente letteratura che cerca di stabilire le caratteristiche cerebrali responsabili di rendere un individuo più propenso a sviluppare una determinata patologia, comprese quelle per il dolore cronico e i disturbi da stress. La revisione prende in considerazione la domanda sollevata da alcuni ricercatori attraverso la costruzione di due modelli teorici circa la relazione tra dolore e stress, dove nel primo modello il dolore cronico è percepito come uno stressor che porta nel tempo ad una risposta allostatica maladattativa e nel secondo modello invece il perdurare di una risposta allostatica maladattativa contribuisce alla cronicizzazione dei sintomi (15). La revisione si propone l'obiettivo di indagare quale ruolo abbia il sistema cortico-limbico, composto da corteccia prefrontale, amigdala e ippocampo, nella risposta allostatica maladattativa e nel dolore in pazienti affetti da lombalgia cronica, cercando di comprendere se la risposta maladattativa sostiene il dolore cronico o viceversa.

Dalla nostra ricerca sono emersi 5 articoli che rispondevano ai criteri prefissati.

Gli articoli selezionati sono tutti studi osservazionali anatomici e di neuroimaging funzionale, tre dei quali sono studi combinati con analisi trasversali e longitudinali, mentre i restanti due hanno solamente analisi trasversali.

In questi cinque studi vengono reclutati un totale di 149 pazienti chronic back pain (CBP), 285 pazienti subacute back pain (SBP) e 93 soggetti sani di controllo. Inoltre, nello studio di Vachon-Preseau et al. del 2016 (16) vengono reclutati anche 40 pazienti affetti da osteoartrosi (senza specificarne la localizzazione) per effettuare analisi trasversali dei volumi limbici sottocorticali. Va però precisato il fatto che il numero reale di pazienti SBP totale è minore dei 285 indicati in quanto alcuni dei pazienti SBP inclusi nello studio di Vachon-Preseau erano già stati precedentemente analizzati nello studio di Hashmi et al. del 2013 (17), il quale ha solo provveduto a procurarsene i dati per integrarli con i nuovi del suo studio. Lo studio di Vachon-Preseau però non specifica il numero esatto di pazienti SBP reclutati dalla precedente pubblicazione di Hashmi, dunque non possiamo sapere

con precisione quanto si discosta il numero reale di pazienti SBP dai 285 indicati.

I pazienti degli studi considerati appaiono essere altamente confrontabili, sia quelli presi in esame per analisi trasversali sia quelli per le analisi longitudinali, in quanto gli autori adottano simili criteri di inclusione ed esclusione e lo stesso tipo di intervento, seppur somministrato con modalità diverse. Ad esempio tutti gli autori adottano come criteri d'esclusione, oltre alla compresenza di patologie croniche, sistemiche o psichiatriche, elevati livelli di depressione (punteggio > 19), misurati con il Beck's Depression Inventory (18). Questo per evitare che la presenza di importanti stati depressivi potesse influenzare gli studi distorcendo in maniera significativa i risultati, in quanto è stato dimostrato che la depressione è una condizione patologica fortemente presente nei pazienti che soffrono di dolore cronico (19) ed è plausibile pensare che la presenza di essa possa contribuire ad una risposta allostatica maladattativa, con effetti negativi sul sistema cortico-limbico.

In tutti gli studi la strategia d'intervento primaria è stata l'utilizzo di una Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) per studiare le proprietà anatomiche e l'attività cerebrale dei partecipanti mentre gli veniva chiesto di quantificare attraverso una scala VAS e con l'utilizzo di un device elettronico il dolore che provavano oppure veniva chiesto loro l'esecuzione di un compito di controllo.

In tutti gli studi sono stati utilizzati come outcome il McGill Pain Questionnaire e la scala VAS per il dolore, spontaneo o evocato. Solamente nello studio di Vachon-Pressseau et al. del 2016 (16) è stata utilizzato il Pain Disability Index (PDI), mentre nello studio del 2013 dello stesso autore (20) sono stati misurati i livelli basali di cortisolo salivare di tutti i partecipanti in una settimana.

I follow-up dei tre studi che comprendono analisi longitudinali sono stati eseguiti ad un anno negli studi di Hashmi et al. (17) e di Mutso et al. (21), e a 3 anni nello studio di Vachon-Pressseau et al. (16), nel quale sono stati compresi nell'analisi alcuni pazienti reclutati dallo studio di Hashmi. Riassumendo, gli studi presi in esame utilizzano outcome simili e, fatta eccezione per i due studi trasversali, follow-up a lungo termine simili.

Analisi degli studi inclusi

Il ruolo del sistema cortico-limbico nel CBP (chronic back pain)

Ci sono forti evidenze riguardo al ruolo centrale che il circuito limbico ricopre nei pazienti affetti da lombalgia cronica. Nello studio trasversale di Baliki et al. del 2006 (22), ad esempio, i risultati mostrano che il CBP coinvolge la regione emozionale del cervello in uno stato di continue emozioni negative, punteggiate da input nocicettivi occasionali che perpetuano lo stato. In particolare, è stato osservato che il dolore spontaneo nel CBP impegna transitoriamente l'insula anteriore e altre regioni osservate classicamente nel dolore acuto quando il dolore è in aumento, ma appena il dolore cessa di aumentare e si mantiene costante e di alta intensità la sua attività cerebrale cambia per impegnare la regione della corteccia pre-frontale mediale (mPFC). Inoltre, dai risultati si evince che l'attività cerebrale del dolore spontaneo nel CBP è ben distinta da quella di un dolore termico anche all'interno degli stessi soggetti, il che implica che le proprietà sensoriali, emotive e cognitive del dolore spontaneo del CBP sono molto diverse dal dolore acuto.

Successivamente nel 2013 troviamo ulteriori evidenze del ruolo centrale della mPFC nel CBP nello studio di Hashmi et al. (17), dove viene dimostrato che l'attività neuronale e la morfologia della mPFC riflettono l'intensità del dolore cronico soggettivo nel CBP. Ma il risultato davvero interessante di questo studio longitudinale è che nei pazienti con SBP (subacute back pain) gli episodi spontanei di dolore venivano inizialmente elaborati in regioni cerebrali sensibili alla nocicezione e gradualmente, nell'arco di un anno, si spostavano verso il circuito limbico, man mano che il dolore cronicizzava. Dalle stesse analisi si è visto che oltre alla mPFC, anche l'amigdala ha dimostrato di cambiare la sua risposta agli episodi spontanei di lombalgia in quei pazienti che passavano da uno stato di dolore sub-acuto a uno stato di dolore cronico.

Nello studio di Mutso et al. del 2013 (21) invece viene indagato il ruolo di un altro componente fondamentale del circuito limbico, cioè l'ippocampo, eseguendo sempre prima delle analisi trasversali tra pazienti e gruppo di controllo e successivamente analisi longitudinali solo nei pazienti. Dai risultati si

evinces che sia la connettività intrinseca dell'ippocampo, sia la connettività ippocampo-corticale, mostrano di essere alterate nei pazienti con CBP. Più nello specifico i risultati delle analisi trasversali hanno rivelato deboli ma diffusi aumenti della connettività ippocampale nei pazienti CBP rispetto ai soggetti di controllo, dimostrando una rottura nella normale rete ippocampale, con possibili conseguenze nelle funzioni standard tipo l'apprendimento, la memoria e la regolazione emotiva. Nelle analisi longitudinali, al contrario, i risultati mostrano diminuzioni localizzate distinte nella connettività ippocampale funzionale nei pazienti SBP che al follow-up di un anno avevano ancora dolore.

Tra gli studi inclusi nella revisione il più recente è quello di Vachon-Preseau et al. del 2016 (16), il quale fa uno studio osservazionale prospettico con le stesse caratteristiche di quelli di Hashmi e Mutso, quindi monitorando le proprietà del cervello di pazienti SBP nella loro evoluzione verso la guarigione o la cronicità, ma con un numero di partecipanti maggiore e un follow-up più lungo a 3 anni. Lo studio conclude che nei pazienti SBP i volumi dell'amigdala e dell'ippocampo sono rimasti invariati nei 3 anni, e che i ridotti volumi di entrambi osservati nei pazienti SBPp (persistente) erano gli stessi di pazienti con dolore cronico, affermando che esistono dunque caratteristiche neuroanatomiche corticolimbiche che potrebbero predisporre al dolore cronico di schiena.

Il ruolo del sistema cortico-limbico nella risposta allostatica maladattativa

Lo stesso autore in uno studio precedente (20) affermava che i ridotti volumi dell'ippocampo e dell'amigdala non solo rappresentano una predisposizione al dolore cronico ma anche ad una risposta allostatica maladattativa in pazienti affetti da CBP. Per dimostrarlo ha impostato uno studio trasversale che esaminasse le associazioni tra i livelli basali di cortisolo (salivare) raccolti in sette giorni consecutivi, i volumi ippocampali e le attivazioni cerebrali a stimolazioni termiche somministrate in 16 pazienti con dolore cronico alla schiena e 18 soggetti sani di controllo. I risultati di questo studio hanno dimostrato che i pazienti CBP hanno più alti livelli di cortisolo basale rispetto ai soggetti di controllo, e che questo era associato a un volume più piccolo di ippocampo e a un'attività più intensa di dolore evocato nel giro paraippocampale anteriore. I

livelli depressivi e gli effetti dei farmaci assunti dai pazienti, due potenziali fattori confondenti per risposte allostatiche maladattative e livelli più alti di cortisolo, sono stati statisticamente controllati dalla covarianza, mostrando che i risultati non cambiavano. Lo studio conclude che i risultati sono coerenti con un modello in cui un ridotto volume ippocampale può rappresentare un fattore predisponente ad una risposta allostatica maladattativa quando si fa esperienza di un dolore persistente come il CBP.

La qualità del Reporting dei cinque studi inclusi nella revisione, nonostante nessuno di essi abbia riportato nel titolo il disegno di studio, è stata considerata sufficientemente buona, come riportato nella tabella del capitolo MATERIALI E METODI. In particolare, tutti gli studi riportano in modo chiaro i criteri di eleggibilità, le fonti e i metodi di selezione dei partecipanti e indicano in maniera abbastanza omogenea i possibili fattori di confondimento e i fattori modificanti l'effetto, come già sottolineato precedentemente nella discussione. Inoltre, tutti gli studi descrivono ciò che hanno fatto per considerare le possibili fonti di bias. Nonostante tutti gli studi con analisi longitudinali riportino chiaramente il numero di partecipanti che hanno completato i follow-up, lo studio di Vachon-Presseau del 2016 (16) non indica in maniera trasparente le motivazioni del "lost to follow-up" di alcuni pazienti al follow-up di anno.

Se è vero che nessuno degli studi presenta una valutazione cieca degli outcome (blinding of outcome assessment) ma solamente self-reported, è vero anche che il tipo di strumento scelto per misurare l'outcome (fMRI), lo scrupoloso controllo di potential confounders prima e durante le sessioni di scanning, la potenza del macchinario utilizzato (3 T Siemens TRIO whole-body scanner) e i validi programmi di elaborazione e analisi computerizzata dei dati adottati negli studi rendono il risk of bias per la valutazione degli outcome decisamente basso nonostante l'assenza del blinding.

Infine, Il risk of bias dei cinque studi osservazionali inclusi nella nostra revisione è considerato complessivamente basso se si considerano i tre principali domini che devono essere considerati quando si valuta la qualità metodologica di questa speciale tipologia di studi, come sottolineato altrove da Sanderson et al. (23):

l'appropriata selezione dei partecipanti, l'appropriata valutazione delle variabili e l'appropriato controllo dei fattori confondenti. Tutti e tre i domini, infatti, vengono esaminati in maniera sufficientemente adeguata nei nostri studi, come già descritto precedentemente.

Riflessioni e limiti degli studi

Sulla base degli articoli inclusi, in che modo possiamo rispondere al quesito della revisione? I risultati di questi cinque studi osservazionali ci dicono che esistono somiglianze tra le proprietà anatomiche corticolimbiche che predispongono a una risposta anormale allo stress e quelle che predispongono a CBP. Infatti abbiamo appena visto che non solo il circuito corticolimbico è coinvolto nell'elaborazione e nel mantenimento del dolore quando questo tende a cronicizzare (16,17,21) ma anche che volumi di amigdala e ippocampo più piccoli sono predittivi dello sviluppo di CBP un anno dopo la comparsa dei sintomi (16). Allo stesso modo è interessante sottolineare che il volume dell'ippocampo rappresenta anche un fattore di rischio per lo sviluppo di risposte allostatiche maladattative in soggetti con la stessa affezione muscoloscheletrica (20). Inoltre, questo stesso studio dimostra che i pazienti con dolore cronico alla schiena presentavano elevati livelli di cortisolo come conseguenza di una risposta allostatica maladattativa indotta dal dolore ricorrente. In letteratura è presente un altro studio che indaga il modo in cui una risposta allostatica maladattativa possa contribuire allo sviluppo e al mantenimento del dolore cronico. Lo studio di Borsook et al. del 2012 (24) sostiene che i pazienti con emicrania si trovano ad affrontare uno stress imprevedibile ripetuto che innesca una cascata di cambiamenti centrali e periferici che contribuiscono al carico allostatico dell'organismo. Infatti, afferma che il cervello interictale è ipereccitabile nell'emicrania e vi è una mancanza di assuefazione nell'elaborazione delle informazioni neuronali. Tra i cambiamenti centrali si osserva una diminuzione dei neurotrasmettitori inibitori (es. GABA) e una ridotta sostanza grigia nella corteccia cingolata anteriore e nell'insula; mentre tra i cambiamenti periferici si osserva un aumento significativo delle citochine infiammatorie (IL-6) a livello sistemico, un'insulina-resistenza e un'alterata tolleranza al glucosio durante gli attacchi di emicrania.

Pertanto, si può ipotizzare che la fisiologia cerebrale predisponga le persone a sviluppare una risposta allostatica maladattativa una volta che l'individuo si trova di fronte a episodi ricorrenti di dolore spontaneo. Dunque, teoricamente, le caratteristiche del sistema corticolimbico che rendono un individuo vulnerabile per lo sviluppo di CBP e per risposte allostatiche maladattative si sovrappongono in parte e, come tale, i due fenomeni possono essere collegati tra loro. In altre parole, come suggerito da Abdallah e Geha, il dolore cronico e lo stress cronico possono rappresentare due facce della stessa medaglia (15).

Analizzando globalmente la nostra revisione, si può affermare che non sono presenti importanti limiti metodologici in quanto gli studi inclusi sono di buona qualità.

Gli unici limiti da sottolineare sono il ridotto numero di studi oggi presenti in letteratura sull'argomento e la presenza di un solo studio con un follow-up a 3 anni.

Ad oggi in letteratura non ci sono altre revisioni sistematiche con obiettivi simili alla nostra e che indaghino il ruolo del circuito limbico in altri disordini muscoloscheletrici cronici. Dunque, si auspica che in futuro altri studi, preferibilmente con follow-up più lunghi, possano essere disegnati per pazienti con chronic back pain per confermare e meglio indagare i risultati della nostra revisione ed estendere la ricerca ad altre patologie neuro-muscoloscheletriche croniche altrettanto disabilitanti.

Direzioni future e implicazioni cliniche

Secondo la mia opinione i risultati di questa revisione aprono la strada a tre diverse direzioni future:

Dal momento che il sistema corticolimbico sembra essere alla base sia dello sviluppo di CBP sia della risposta allostatica maladattativa, sarebbe interessante che ricerche future indagassero l'effettiva sovrapposizione delle strutture limbiche che predispongono al dolore e allo stress cronico, magari addirittura rivelando che la sovrapposizione è solamente parziale e che alcune strutture predispongono al dolore cronico ed altre allo stress cronico;

Per quanto i risultati di questa revisione rispondono alla nostra domanda rivolta a persone affette da una condizione di mal di schiena cronico, sarebbe interessante sapere da ricerche future se il sistema corticolimbico gioca un ruolo centrale anche in altre patologie muscoloscheletriche croniche, ma anche in patologie più gravi e disabilitanti come la fibromialgia, la sindrome da fatica cronica, la sindrome del colon irritabile e la sindrome dolorosa regionale complessa, per le quali i pochi studi attuali riportano risultati contrastanti (25–27);

Sarebbe interessante ed utile che ricerche future tentassero di dimostrare, magari attraverso la costruzione di studi randomizzati controllati, l'efficacia di interventi rivolti alla riduzione dello stress nelle fasi iniziali della cronicizzazione del dolore, con lo scopo di prevenire la risposta allostatica maladattativa e l'associata plasticità delle reti cerebrali responsabili dell'amplificazione del dolore cronico, fornendo così trattamenti utili a costi minimi ed effetti collaterali minimi;

Infine, quali implicazioni cliniche possiamo trarre dai nostri risultati? La revisione, come già fatto da molte altre, sottolinea ancora una volta la complessità e la multidimensionalità del dolore cronico. Queste sue peculiari caratteristiche suggeriscono dunque che la corretta gestione deve anch'essa assumere i connotati della multidimensionalità, valutando e trattando il paziente nella sua interezza, con un approccio squisitamente bio-psico-sociale. Alla luce di questo, come posso aiutare il mio paziente affetto da mal di schiena cronico che mostra segni e sintomi di arousal del sistema neuro-endocrino-immunitario come conseguenza di una risposta allostatica maladattativa? La nostra revisione ha indagato e discusso il ruolo del cosiddetto Emotional Brain in questo tipo di disordini, evidenziandone la centralità. Considerando la plasticità del sistema nervoso, crediamo che i cambiamenti corticali e strutturali di alcune regioni limbiche osservati negli studi di neuroimaging e determinanti per risposte maladattative e circoli viziosi di cronicità non siano irreversibili, ma che al contrario possano essere gestiti e affrontati adeguatamente, con possibili conseguenze positive sulla riorganizzazione cerebrale, che sia non più maladattativa bensì adattativa. Crediamo che questo tipo di paziente debba

essere trattato attraverso interventi mirati alla riduzione dello stress, modificando laddove possibile stili di vita inadeguati, come una cattiva qualità del sonno, e favorendo il rilassamento e l'attività fisica, specialmente aerobica, dove carente. Crediamo che indagare e affrontare problematiche di catastrofizzazione, ansia e paura del proprio problema possa rivelarsi determinante e che favorire un intervento attivo graduale e costruito sulle singole capacità, avvalendosi dell'esercizio e del movimento, sia centrale nella gestione di questo tipo di pazienti.

Conclusioni

Questa revisione si proponeva di indagare il ruolo del sistema corticolimbico nella risposta allostatica maladattativa e nel dolore in pazienti affetti da mal di schiena cronico (CBP). Dall'analisi della letteratura si evince che il circuito limbico è un "ponte" che collega lo stress al dolore cronico di schiena.

La revisione ha dimostrato che gli ormoni dello stress possono modificare sia la struttura che la funzione di questo circuito, a sua volta influenzando in modo significativo le normali prestazioni dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA) e i comportamenti associati.

La revisione ha anche dimostrato che livelli elevati in modo anormale di ormoni dello stress basale sono stati riscontrati in pazienti con dolore cronico di schiena, indicando risposte allostatiche maladattative, e che questa reazione potrebbe essere responsabile della plasticità osservata nella corteccia prefrontale mediale (mPFC), nell'amigdala e nell'ippocampo di pazienti con lombalgia cronica.

Bibliografia

1. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity. *Annu Rev Med.* 2011;62:431–45.
2. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 1 maggio 1998;840:33–44.
3. Chrousos GP. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. Flier JS, Underhill LH, curatori. *N Engl J Med.* 18 maggio 1995;332(20):1351–63.
4. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* giugno 2005;6(6):463–75.
5. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav.* gennaio 2003;43(1):2–15.
6. O’Sullivan PB, Caneiro JP, O’Keeffe M, Smith A, Dankaerts W, Fersum K, et al. Cognitive Functional Therapy: An Integrated Behavioral Approach for the Targeted Management of Disabling Low Back Pain. 2018;16.
7. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* marzo 2011;152(3 Suppl):S2-15.
8. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain Lond Engl.* agosto 2005;9(4):463–84.
9. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain.* agosto 1999;Suppl 6:S121-126.
10. Apkarian AV. Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *J Neurosci.* 17 novembre 2004;24(46):10410–5.
11. Baliki MN, Geha PY, Fields HL, Apkarian AV. Predicting Value of Pain and Analgesia: Nucleus Accumbens Response to Noxious Stimuli Changes in the

Presence of Chronic Pain. *Neuron*. aprile 2010;66(1):149–60.

12. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*. 1 luglio 2012;15(8):1117–9.

13. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV. The brain in chronic CRPS pain: Abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*. 26 novembre 2008;60(4):570–81.

14. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol*. febbraio 2009;87(2):81–97.

15. Abdallah CG, Geha P. Chronic Pain and Chronic Stress: Two Sides of the Same Coin? *Chronic Stress*. gennaio 2017;1:247054701770476.

16. Vachon-Preseu E, Tétreault P, Petre B, Huang L, Berger SE, Torbey S, et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain*. luglio 2016;139(7):1958–70.

17. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, Baria AT, Torbey S, Hermann KM, et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*. settembre 2013;136(9):2751–68.

18. Beck AT. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1 giugno 1961;4(6):561.

19. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 10 novembre 2003;163(20):2433–45.

20. Vachon-Preseu E, Roy M, Martel M-O, Caron E, Marin M-F, Chen J, et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*. marzo 2013;136(3):815–27.

21. Mutso AA, Petre B, Huang L, Baliki MN, Torbey S, Herrmann KM, et al. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. *J Neurophysiol*. marzo 2014;111(5):1065–76.

22. Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic Pain and the Emotional Brain: Specific Brain Activity Associated with Spontaneous Fluctuations of Intensity of Chronic Back Pain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 22 novembre 2006;26(47):12165–73.
23. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol*. 1 giugno 2007;36(3):666–76.
24. Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B. Understanding Migraine through the Lens of Maladaptive Stress Responses: A Model Disease of Allostatic Load. *Neuron*. gennaio 2012;73(2):219–34.
25. Romano GF, Tomassi S, Russell A, Mondelli V, Pariante CM. Fibromyalgia and chronic fatigue: the underlying biology and related theoretical issues. *Adv Psychosom Med*. 2015;34:61–77.
26. Wingenfeld K, Heim C, Schmidt I, Wagner D, Meinlschmidt G, Hellhammer DH. HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. *Psychosom Med*. gennaio 2008;70(1):65–72.
27. Patacchioli FR, Angelucci L, Dellerba G, Monnazzi P, Leri O. Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). *J Endocrinol Invest*. marzo 2001;24(3):173–7.